

Sistemik Otoimmün Hastalıklarda Pasif ve Aktif Bağışıklama

PASSIVE AND ACTIVE IMMUNIZATION IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES

Refik Ali SARI*, Mehmet ŞAHİN*, Murat TURGAY**

* Uz.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, İmmünoloji BD,

** Doç.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, İmmünoloji BD, ANKARA

Özet

Otoimmün hastalıklar inflamasyonla ile karakterizedir. Bu hastalıkların nedeni henüz bilinmemektedir. Bir enfeksiyon ajanı, genetik olarak yatkın kimselerde immün cevabi bozarak kronik bir patolojik süreci başlatabilir. Her ne kadar, bu hastalarda immün sistem genelde hiperaktif ise de, koruyucu immünite az da olsa işlevini yapabilmektedir. İmmün sistemi bozan en önemli nedenlerden biri de otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bağışıklama, otoimmün hastalığı olan bütün hastalarda düşünülmelidir. Otoimmün hastalıklarda karşılaşılan immün sistemdeki değişik defektleri gözden geçirdikten sonra bu hastalarda koruyucu olarak bağışıklamaun rolü incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hastalıklar, İmmünite, Bağışıklama, Temas profilaksisi

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:184-192

Summary

Autoimmune diseases are characterized by inflammation. The causes of these diseases are still unclear. An inciting event such as an infection may trigger a sustained pathologic process mediated by a dysregulated immune response in genetically predisposed individuals. Although certain aspects of the immune system of these patients may be hyperactive, protective immunity may function suboptimally. Often the most devastating insult to the immune system results from the treatment of autoimmune disease. Immunization status should be assessed in all patients with autoimmune disorders. We briefly review the various defects in the immune system encountered in patients with autoimmune diseases before addressing the role of immunization as preventive measures in these disorders.

Key Words: Autoimmune diseases, Immunity, Immunization, Exposure prophylaxis

T Klin J Med Sci 1999, 19:184-192

İmmün sistemin en önemli görevi vücudu zararlı mikroorganizma dünyasına karşı korumaktır. Koruma mekanizmaları içinde; Deri ve müköz membranların fizik bariyerleri, kompleman sistemi, prostaglandinler, sitokinler, lizozimler, natural killer (NK) hücreleri ve fagositik hücreler sayılabilir. Spesifik immünite: Antikorlar ve sitotoksik lenfositler aracılığı ile spesifik enfeksiyon ajanlarına karşı direnç kazanılması olarak tarif edilebilir. Hastalığa veya tedaviye bağlı kompleman değişiklikleri, retikuloendotelial sistem (RES) fonksiyonu, fagositler, sıvısal ve hücrel immünite ve do-

ğal bariyerlerin bütünlüğünün bir arada değerlendirilmesiyle immün sistemin durumu anlaşılabilir (1).

İmmün sistemde gelişen spesifik defektler çeşitli enfeksiyöz komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu hastalarda koruyucu olarak uygulanan bağışıklama ve profilaktik antibiyotiklerin rolünü incelemeye önce immün sistemin özellikleri ve otoimmün hastalıklarda immün sistemde oluşan defektleri kısaca gözden geçireceğiz.

1. Doğal Bariyerler

Büyük oranda mekanik engel olarak görev yaparlar. Doğal bariyerler içersinde; Mukus, öksürük, peristaltizm, epitel hücre turnoveri, lokal dezenfektanlar ve normal mikrobiyal flora sayılabilir. Sistemik otoimmün hastalıklarda anatomik bariyerlerde defekt meydana gelmekte ve enfeksiyöz ajan-

Geliş Tarihi: 16.02.1999

Yazışma Adresi: Dr.Refik Ali SARI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD, İmmünoloji BD
ANKARA

ların vücuda girişine zemin hazırlamaktadırlar. Vaskülit, kütanöz, orofarengial ve oküler ülser oluşumuna yol açmaktadır.

Anatomik bariyerlerde iyatrojenik bozulma bir çok bakteriyel ve fungal enfeksiyon ajanının vücuda girişine zemin hazırlar. Biyopsi, travma, tümör invazyonu ve diğer invaziv işlemlere maruz kalan hastalarda mekanik bariyer kırılmaktadır. İntravenöz kataterler bakterilerin vasküler sisteme direkt girişine sebep olur. Kronik effüzyonlu artritler ve eklem protezi takılan hastalarda bakteriyemi olması septik artrit ve osteomyelit ihtimalini arttırmaktadır. Otoimmün hastalıklarda kullanılan sitotoksik ajanlar mukositis ve bazen sistite yol açabilmektedir. Uzun süre yüksek doz steroid kullanımı yara iyileşmesini bozmaktadır (1).

2. Fagositik Savunma

Fagositik hücreler (nötrofil, makrofajlar) immün komplekslerin ve enfeksiyon ajanlarının fagositozunda çok önemli işleve sahiptirler. Primer bariyerler aşıldığında, polimorf nükleer lökositler (PNL) gram (+) ve gram (-) bakteriler ve funguslar gibi çok geniş potansiyel patojenlere karşı immüneyi sağlarlar. Nötrofiller dokuya hızla hareket ederler ve orada invaze olan piyojenik mikroorganizmaları fagosite ederek öldürürler. Retiküloendotelial sistemdeki monosit ve makrofajlar, nötrofillerin etki edemediği virüsler, mikobakteriler ve bazı fungusların yok edilmesinde önemli destek sağlarlar (2).

Fagositik savunma kantitatif (nötropeni) veya kalitatif (fonksiyonel) bozukluklarla zayıflayabileceği gibi kemotaksis ve oksidatif öldürme gibi fonksiyonlar genetik olarak geçen yapısal ve enzimatik defektlerden etkilenebilir. Otoimmün hastalıklarda fagositik savunmayla ilgili karşılaşılan en önemli problem nötropeni olup genellikle miyelosüpressif tedaviye bağlı olarak gelişir. Nötrofil sayısı 500/mm³ altına indiğinde ve 20 günden fazla devam ettiği durumlarda sepsis riski artar. Orta derecede veya ağır nötropeni Felty sendromunun bir unsurudur. Bu hastalarda en sık ölüm sebeplerinden biri, enfeksiyon vücudun değişik bölgelerinde lokalize olabilirse de, üst gastrointestinal sistem, kolon-rektum, akciğer, cilt ve üriner sistemde daha sık görülmektedir. Enfeksiyöz ajanlar; Gram (+) koklar (Staph. epidermidis, Staph.

aureus, α -hemolitik streptokoklar), aerob gram (-) suşlardır. (Pseudomonas aeruginosa, E.coli, K. pneumonia) ve funguslar (candida, aspergillus) (3). Lökopeni, sistemik lupus eritematosus'da sık görülen bulgulardan biridir. Ayrıca, nötrofillerde hafif derecede fagositoz ve kemotaksiste bozukluk olduğu gösterilmiştir. (4).

3. Kompleman Sistemi

Kompleman, konak defansında rol oynayan güçlü bir biyolojik sistemdir. Komplemanın biyolojik etkileri arasında şunlar sayılabilir; Kemotaksis ve anafilaksin oluşumu, mikroorganizmaların opsonizasyonu ve fagositozu, immün komplekslerin dolaşımından temizlenmesi ve damar geçirgenliğinin artışıdır (5). Kompleman (C) eksikliği doğumsal ya da edinsel olarak oluşur. Komplemanın asıl antibakteriyel etkisi C₃ ve terminal komponentler C₅₋₉ (MAC=Membran Atak Kompleksi=C₅₋₉) aracılığı ileidir. Komplemanın klasik veya alternatif yolun komponentlerindeki bir eksiklik konak savunmasını bozabilir.

En sık görülen kompleman eksikliği C₂ eksikliğidir. Normal populasyonun %1'inde görülür. Bu kişilerde sistemik lupus eritematosusun yanısıra dermatomyozit, vaskülit ve Sjogren sendromu insidansında artış olduğu görülür. C₁, C₂ ve C₄ eksikliği olan hastaların %64'ünde değişik otoimmün hastalıklar ve %41'inde SLE tespit edilmiş. Bu oran C₅-C₉ eksikliği olanlarda %7, genel populasyonda ise %0.05 bulunmuştur(6). Parsiyel C₄ eksikliği de sistemik lupus eritematosusun gelişimi için bir risk faktörüdür. C₃ eksikliği nadirdir. Ancak, C₃ eksikliği olan çoğu hastada sistemik lupus eritematosus veya diğer kollajen doku hastalıkları ya vardır ya da gelişir.

C₃ eksikliği meningokok enfeksiyonu için yüksek risk taşımakla birlikte yaygın gonokok enfeksiyon insidansı da artmıştır (7). Terminal kompleman komponentlerin herediter eksikliğinde yaygın neisserial enfeksiyonlar, meningokokal menenjit ve diğer enfeksiyonlar sık görülür. Komplemanın kazanılmış eksikliği en sık sistemik lupus eritematosus'da görülür. Hipokomplementemi, Romatoid artrit'de özellikle diffüz vaskülit veya kriyoglobulinemi ile birlikte olduğu vakalarda görülür. Kapsüllü mikroorganizmaların dalakta tutulması için komplemana ihtiyaç vardır.

4. Humoral İmmünite

Mikroorganizmalara karşı konağın immünolojik cevabı immünglobulinler ve T lenfosit aracılığı ile oluşur. Antikorların konağın savunmasında hem spesifik hem de nonspesifik immünolojik cevapların ortaya çıkmasında önemli rolleri vardır. Antijenin tipine bağlı olarak T_H (Helper-yardımcı-T) hücreleri ve fagositlerin salgıladıkları sitokinlerle B lenfositlerde aktivasyon, proliferasyon ve plazma hücrelerine diferansiyasyonu sağlayarak antikor yapımı başlamaktadır. Antikor-Bakteri kompleksi ya fagositler tarafından fagosite edilir ya da retiküloendotelyal sistemdeki makrofajlar tarafından dolaşımdan temizlenir. Bazı IgM ve IgG antikorları bakterilerin kompleman aracılıklı lizisi veya virüsün nötralizasyonunu sağlarlar (1).

Sıvısal immünite bozuklukları; Kantitatif (hiperimmün gamaglobulinemi) veya kalitatif (multipl miyelom'da görüldüğü gibi) olarak gelişebilir. IgG klas veya subklaslarının selektif eksikliği meydana gelebilir. Örneğin; Sık sık enfeksiyon gelişen sistemik lupus eritematosuslu hastalarda IgG3 ve IgG4 seviyeleri azalmış olabilir (8). Splenektomi, humoral immüniteyi en çok bozan sebeplerden biridir. Fonksiyonel hipospleni, sistemik lupus eritematosuslu hastaların yaklaşık %5'inde mevcut olup hastalığın aktivitesi ile korelasyon göstermez. Pnömonokok, H. influenza ve Meningokok gibi kapsüllü bakteriler humoral immünitesi bozuk olan hastalarda görülen major patojenlerdir. sistemik lupus eritematosus'da mutad olmayan yerlerde atipik pnömonokok enfeksiyonları (sellülit) görülür (9). Sıvısal immünitedeki benzer problemler polisakkarid aşılara cevabı bozabilir. Asplenik kimselerde malarya daha şiddetli seyreder.

5. Hücresel İmmünite

Hücresel immünite, immün sistemin en karmaşık koludur. Hücresel immünitede rol alan hücreler T lenfositlerdir. Bu hücreler antijenin tanınmasında ve immün cevapta birçok düzenleyici işlevleri vardır. Makrofajlar T_{H1} (1. altgrup yardımcı T hücre) subgrupları tarafından aktive edilir. B lenfositin aktivasyon ve matürasyonunda CD4+ helper T hücreleri rol oynadığından hücresel immün yetmezliklerde humoral immünite de etkilenebilmektedir (10). Kazanılmış immün yetmezlik sendromunda, şiddetli kombine immün yetmez-

lik ve kemik iliği transplantasyonundan sonra da T hücre fonksiyonlarının kaybı ile birlikte humoral immünite de baskılanır. Hücresel immünite gecikmiş tip aşırı duyarlılık testleri ile değerlendirilir.

Hücresel immünite, primer immün yetmezliklerinde ve sekonder olarak Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalar, lösemiler, çeşitli enfeksiyonlarda (HIV-CMV-EBV-HBV-TBC-Sifiliz-Brusella), kortikosteroidler ve sitostatik ilaçların kullanıldığı durumlarda hücresel immünite baskılanır. Hücresel immünitesi baskılanmış olan hastalar; özellikle intrasellüler bakteriler, virüs, fungus ve diğer parazitlerin sebep olduğu enfeksiyonlar için yüksek risk taşırlar. Sistemik lupus eritematosuslu ve sarkoidozlu hastalarda; hastalığın alevlenme dönemlerinde gecikmiş tip aşırı duyarlılık cevabında bozulma görülür.

Otoimmün hastalıkların seyrinde primer olarak sıvısal ve hücresel immünitede oluşan bozuklukla birlikte bu hastalıkların tedavisinde kullanılan kortikosteroidler ve sitotoksik ajanlar hem hücresel hem de sıvısal immünite üzerine olumsuz etkileri ile enfeksiyonlara yol açmaktadırlar. Bu özelliğe sahip olan ilaçların immün sistem üzerine olan etkileri kısaca gözden geçirilecektir.

Kortikosteroidler (KS)

Steroidler T hücre aktivasyonu ile birlikte IL-2 (interlökin-2) ve diğer birçok sitokinlerin yapımını inhibe ederler. Ayrıca nötrofillerin inflamasyon yerine göçünü, vasküler endotele yapışmasını ve bakterisidal etkisini inhibe eder. Steroidler hem lökositlerin endotele adezyonunu inhibe ederek hem de kemotaksisi ve vazodilatasyonu stimüle etmek suretiyle inflamatuvar mediatörlerin sentezini süprese eder ve böylece nötrofillerin inflamasyon yerine göçünü engellerler. Steroidler, monositlerin hem sayısını azaltır hem de fonksiyonunu bozar. Yüksek doz steroid immünglobulin yapımını inhibe edebilir (11).

Enfeksiyon riski dozla, ilacın verilme sıklığı ve süresiyle ilgilidir. Steroid alan otoimmün hastalıklarda, ≤10 mg dozlarda enfeksiyon riskinde artış olmadığı tespit edilmiştir. Gün aşırı steroid tedavisinde daha az enfeksiyon riski vardır. Gecikmiş tip hipersensitiviteyi gösteren deri testi gün aşırı steroid tedavisinde nispeten sağlam kalır. Pulse steroid tedavisinde enfeksiyon riski daha azdır.

Tablo 1. Otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçlarla birlikte görülen belirgin immünolojik defektler ve patojenler

Bozukluklar	İlaçlar	Bakteriel	Fungal	Protozoal	Viral
Fagosit fonk. defekti veya nötrojeni	GKS CYC AZT	Gram (+) Gram (-) bakteriler	Candida Aspergillus		
Hüresel immünitede defekt	GKS CYC AZT MTX CY-A	Mikobakteriler Listeria Salmonella Nocardia	Histoplazma Koksidioides Kriptokokus	P.C. Toxo Strong.. stercoralis	CMV EBV VZV
Sıvısal immünitede defekt	CYC GKS AZT	Strep. pnömonia H. influenza			

CMV: Cytomegalovirus
GKS: Glukokortikosteroidler
MTX: Methotrexate

EBV: Ebstein-Barr virus
AZT: Azathioprine
CY-A: Cyclosporine -A

VZV: Varicella-Zoster-virus
CYC: Cyclophosphamide
P.C: Pneumocystis Carinii

Genellikle iki haftalık steroid kullanımı gecikmiş tip hipersensitivite cevabını çok az etkiler. 20 mg prednison'dan daha düşük dozla yapılan tedavide aşırı bir immünsüpresyon beklenmez. Steroidlerin antiinflamatuvar etkileri, enfeksiyonun klinik semptom ve bulgularını maskeleyebilir. Ayrıca steroid kullanımının nötrofilik lökositozla birlikte olması klinik tabloyu daha da karıştırabilir. Son olarak, steroidler ve sitotoksik ajanlar muhtemelen birçok aşırıya cevabı azaltmaktadır. Bu durum göz önüne alındığında bu ilaçlar verilmeden en az iki hafta önce aşılama yapılmalıdır (1).

4-6 hafta süreyle 20-40 mg/gün steroid alan sistemik lupus eritematosus ve Romatoid Artritli hastalarda enfeksiyon riskinin arttığı tespit edilmiş. Yapılan bir meta-analizde; Steroid alan 2111 hastanın %12.7'sinde enfeksiyon tespit edilirken 2087 kontrol vakasında bu oran %8 bulunmuş. Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada; Günlük steroid alan 80 hastanın 18'inde enfeksiyon tespit edilirken gün aşırı steroid alan 70 hastanın hiçbirinde enfeksiyon görülmemiş (11). Günlük steroid tedavisi alan alanlarda nötrofil, monositopeni ve bunların fonksiyonları baskılanırken gün aşırı steroid tedavisinde bu durum görülmemektedir.

Cyclophosphamide (CYC)

CYC potent bir immünsüpressif olup primer olarak B lenfositleri etkiler. Kemik iliğinde bütün

hücreleri etkilemekle beraber en sık lökopeniye yol açar. Hoffman ve arkadaşları 158 Wegener Granulomatozlu olup CYC+KS alan hastaların 73'ünde (%46) toplam 140 ciddi enfeksiyon tespit etmişlerdir. Bu enfeksiyonların %39'unu pnömoni teşkil ediyormuş. Sadece sitotoksik alanlarda enfeksiyon oranı %16 olarak bulunmuş (12). Bradley ve arkadaşları; CYC+KS alan 15 hastanın 10'unda 17 enfeksiyon atağı tespit etmişler ve 2 hasta pnömoniden kaybedilmiş (13).

Azathioprine (AZA)

AZA uzun süreli tedavide hem T hem de B lenfositlerde azalmaya yol açar. Ig sentezini baskılar. Nötrofil fonksiyonlarını etkilemez. Kemik iliği baskılanmasına sebep olabilir. Bir çalışmada; AZA alan 19 hastanın 2'sinde major enfeksiyon tespit edilmiş (11).

Methotrexate (MTX)

MTX belirgin olarak immünsüpressif etkilidir. Antikor sentezi ve primer ve sekonder immün cevap baskılanır. Yapılan değişik çalışmalarda MTX alanlarda enfeksiyon riski %0-20 arasında değişmektedir. MTX alanlarda en sık görülen fırsatçı enfeksiyon, Pnömosistis carini pnömonisi (PCP) ve Zona Zoster'dir. Bir çalışmada; MTX+KS alan Wegener granulomatosus'lu 68 hastanın 5'inde (%7) PCP tespit edilmiş (14).

A. Temas Profilaksisi

Bağışıklama ya hazırlanmış immünreaktif serum yada hücreler ile pasif olarak sağlanabilir. Antikor yani çoğunluğu IgG olan konsantre immünglobulin daha önce hastalığı geçirmiş veya immünize olmuş insan veya hayvan donörlerden elde edilebilir. Bu antikorlar antikor yetersizliği olan hastalarda hemen koruma sağlayabilir. Pasif bağışıklama bu sebepten dolayı antikor yapımının olmadığı veya aktif bağışıklama antikor yapımını başlatmadan önce hastalık gelişme riski olan immün sistemi bozulmamış kişilerde faydalıdır. Uygun immünglobulin (Ig) preparatları ile pasif bağışıklama, bazı immünize olmamış kişilerde veya immünsüpresif kullanan kişilerde kullanılabilir. Sistemik otoimmün hastalıklarda tüberküloz gelişme oranı oldukça fazla olduğundan burada ele almayı uygun gördük.

Tüberküloz Profilaksisi

PPD deri testi, bir hastada M.tuberculosis olabileceğini göstermekle beraber enfeksiyonun klinik olarak aktif olduğunu göstermez. Aktif tüberküloz; dikkatli bir hikaye, fizik muayene ve akciğer grafisiyle hemen daima ekarte edilmelidir. PPD pozitif olan asemptomatik kişiler, akut tüberküloz gelişmesi açısından risk altındadırlar. Risk kişinin immünitesi ile ilgili olup pozitif PPD gerçekten M.tuberculosis'le karşılaştığını gösterir. PPD'nin 10mm üstünde olması major otoimmün hastalıklarda pozitif kabul edilmelidir. Özellikle hastalar uzun süre steroid veya diğer immünsüpresif ilaçlarla tedavi görüyorlarsa daha anlamlıdır. PPD 5-10mm arası olan yüksek riskli hastalarda 2-4 hafta sonra deri testinin tekrarlanması uygun olacaktır. Mümkünse immünsüpresif ilaç tedavisine başlamadan önce deri testi yapılmalıdır. İlk PPD testi yapıldığında steroid almakta olan hastalara daha sonraki PPD, ilaç kesildikten sonra veya doz birkaç haftada minimal düzeye inildikten sonra yapılmalıdır.

Tüberküloz reaktivasyonu durumunda uygulanacak steroid tedavisinin dozu ve süresi tam olarak bilinmemektedir. 15 mg'dan daha düşük dozda veya 2-4 haftadan daha az süreyle prednizolon alan hastalarda risk oldukça azdır. Gün aşırı steroid tedavisi alan hastalar muhtemelen reaktivasyon riski en düşük olanlardır (1). 6-12 aylık isoniasidle (INH) kemoprofilaksi immünkompetan hastalarda %80 oranında tüberküloz reaktivasyon

riskini azaltır. INH'nın major toksisitesi hepatittir. Bu durumda ilaca devam edilmesi ölümlerle sonuçlanabilir. Yaşlı, gebe kadınlar ve daha önce karaciğer hastalığı geçirenler INH'a bağlı hepatit riski en yüksek olanlardır. INH, ANA ve Anti-Histone antikorların gelişimine, bazen de Lupus-like sendroma neden olabilir.

INH profilaksisi; Kronik sistemik hastalığı olan ve PPD \geq 10mm olan 35 yaşından küçük, daha önce tedavi görmemiş hastalara yapılır. PPD \geq 10mm olan karaciğer hastalığı olmayan 35 yaş üstü hastalar ve 6 haftadan fazla süre 20mg prednizolon alan hastalara INH profilaksisi yapılmalıdır. Profilakside kullanılan INH dozu 30mg/kg/gün olup en az 6 ay süreyle kullanılmalıdır (15). Muhtemel polinöropati yan etkisi dolayısıyla birlikte B₆ vitamini verilmelidir. Hepatotoksosite riski yüksek hastalarda karaciğer fonksiyonları periyodik olarak kontrol edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinin 2-3 kat artışında asemptomatik olsa da tekrar yarar/zarar oranı değerlendirilmelidir.

Amerikan toraks derneğinin önerisi; 2-3 haftadan uzun süreli \geq 15 mg/gün steroid veya immünsüpresif tedavi alan hastalarda PPD \geq 10mm ise INH 300mg/gün 12 ay süreyle verilmelidir (16).

Herpesvirüs Enfeksiyonların Profilaksisi

Herpesvirüs enfeksiyonları sistemik lupus eritematosuslu hastalarda en sık görülen viral enfeksiyonlardır. Zona zoster insidansı steroid alan Lupus hastalarında oldukça yüksektir (%3.2-21).Tekrarlayan herpes simplex virüs enfeksiyonu hücrel immünitesi bozuk hastalarda da sıktır. Her ne kadar normal kişilerde kendi kendine düzelse de bu enfeksiyonlar, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ağır hastalığa yol açabilirler.

Sık sık herpes simplex virüs enfeksiyonu geçiren hastalara süpresif dozda acyclovir (2x400mg) verilmelidir. Su çiçeği enfeksiyonu bazen sağlıklı adultlarda ve özellikle gebe kadınlarda fulminan seyredebilir. Pnömoni ve ansefalit en sık görülen visseral komplikasyonlardır (17). Hücrel immünite yetersizliği olan hassas kişilerde temas durumunda profilaksi yapılmalıdır.

Varicella-Zoster immünglobulini (125 U/10 kg -max: 625 Ü im) temasdan sonra mümkün olan en kısa zamanda verilmelidir. Temastan 96 saat sonra verilirse etkinliği oldukça azalır. İleri derecede

bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda su çiçeği aşısının etkinliği ve güvenilirliği yeterli derecede değerlendirilememiştir. Su çiçeği aşısı seropozitif gebe olmayan kadınlara, altta otoimmün hastalık olsa bile yapılmalıdır. Su çiçeği aşısı, steroid tedavisi sırasında, başlamadan önceki aylarda, veya kesildikten sonra 1-3 ay içinde yapılmamalıdır. Aşı, canlı virüs içerdiğinden bağışıklamadan sonra inatçı veya ilerleyici VZV enfeksiyonu gelişebilir. Böyle bir hastaya agressif olarak antiviral tedavi yapılmalıdır (1).

Kızamık Profilaksisi

Kızamık, hücrel immünitesi baskılanmış hastalarda giant-cell pnömonitis ve meningo-ansefalite yol açabilir. Bunların her biri ölümle sonuçlanabilir. Kızamığın tüberkülozu alevlendirdiğine dair hiçbir veri yoktur, fakat geçici olarak tüberkülin testi süprese olabilir. Her ne kadar bu canlı attenü aşı, kazanılmış immün yetmezlik sendromunun erken döneminde güvenle verilirse de gebe kadınlarda ve belirgin hücrel immün yetmezlikli hastalarda kontrendikedir. Kızamığa yakalanan bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler şayet temas sırasında seronegatif değil ise temastan sonra 6 gün içinde pasif olarak bağışıklık sağlanmalıdır. Klinik olarak kızamık hikayesi olan ağır bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler şayet seronegatif ise temastan hemen sonra (0.5 ml/kg im Ig -max:15ml) verilmelidir (1).

B. Aktif İmmünizasyon

İnsanlarda bağışıklamaun hedefi hastalıkların oluşumuna engel olmaktır. Aktif bağışıklama ile enfeksiyon ajanları veya onun toksik ürünlerine karşı antikor yapımı sağlanır. Aktif bağışıklamada kullanılan ajanlara antijen veya daha sık olarak aşı denmektedir. Aşılar, canlı veya ölü mikroorganizmalardan elde edilmektedir. Canlı aşılarla aktif bağışıklama daha etkilidir. Ancak, canlı aşılarla, bağışıklık sistemi baskılanmış konağın bağışıklanmasında oluşabilecek tehlikeler potansiyel faydalarından fazla olabilir. Çünkü, zayıflatılmış enfeksiyöz ajanlar bile bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyonlara sebep olabilir. Diğer bir endişe de, immünizasyonun alttaki otoimmün hastalığın semptom ve bulgularını alevlendirme ihtimalidir. Kazanılmış immün yetmezlik sendromu enfeksiyonunda; aşılama ile birlikte

geçici olarak viral replikasyonda artış ve CD4 (yardımcı T lenfositler) sayısında azalma olacaktır (1).

Pnömonok Aşısı

Pnömonok aşısı, 65 yaşından sonra bütün herkese ve otoimmün hastalığı olanlara her zaman düşünülmelidir. Nefrotik sendrom veya hipospleni ile komplike sistemik lupus eritematosuslu hastalar fulminan pnömonokal enfeksiyon gelişme riski taşırlar. Sistemik lupus eritematosuslu hastalar, steroid ve sitotoksik ilaçları alıyor olsalar bile pnömonok aşısından fayda görürler. Bu hastalarda bağışıklama 1.-2. aylarda yapılmalıdır. Çünkü, antikor düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşüktür. Bununla birlikte koruyucu antikor düzeyleri her iki grupta da en az 3 yıl sürer (18). Hastaların çoğunda tek doz pnömonok aşısı yeterli olmaktadır. Yüksek riskli hastaların 3-6 yıl sonra tekrar aşılması konusu halen tartışmalıdır. Bununla birlikte yüksek risk grubunda olanlara (hipospleni, aspleni, rekürren pnömonok enfeksiyonu) veya yüksek doz immünsüpressif ilaç alanlara uygulanmalıdır (1). Elektif splenektomi planlanan hastalar operasyondan en az iki hafta önce aşılmalıdır. Bu şema immünsüpressif tedavi başlanacak hastalara da uygulanmalıdır. İdiyopatik trombositopenik purpuralı hastalar, splenektomi endikasyonu konur konmaz aşılmalıdır. 1991 yılında yapılan bir çalışmada, pnömonok aşısı, bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların %21'inde etkili olurken immünkompetan hastalarda bu oran %61 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (18).

İnfluenza Aşısı

İnfluenza aşısı 65 yaş üstü herkese ve otoimmün hastalığı olanlara önerilmektedir. Genel durumu iyi olmayan hastalarda influenza'dan dolayı morbidite ve mortalitede artış olabilir. İnfluenza, alttaki hastalığı taklit edebilir veya alevlenmesine yol açabilir. Antikor cevabı bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda beklenenden daha az olsa bile özellikle steroid alıyorsa, ölü influenza aşısı ile bağışıklama hem güvenilir hem de etkilidir.

Bu konuda aktif sistemik lupus eritematosuslu hastalarda iki çalışma yapılmış. Birinci çalışmada (19) 19 hastanın birinde ve ikinci çalışmada (3) 11 hastanın birinde aşılama ile ilgili olarak böbrek

hastalığı gelişmiş. Bunu için sistemik lupus eritematosuslu hastalara İnfluenza aşısı hastalık kontrol altına alındığında yapılmalıdır. İnfluenza aşısı için tek mutlak kontrendikasyon, ciddi yumurta allerjisi- dir. Ayrıca kuşlara allerjisi olanlara da yapılma- dır. İnfluenza aşısı ölü aşı olduğundan hastalar- da aşılama dolaylı influenza enfeksiyonu gelişmez. Aşılamaya bağlı bağışıklık iki haftaya kadar gelişir. Bundan dolayı influenza aşısı sonba- har mevsiminin başında yapılmalıdır. Epidemi- lerde, aşılama takiben iki hafta amantadin ve ri- mantadin verilebilir. Aşıya cevap verme ihtimali az olan yüksek riskli hastalara bu ilaçlar epidemi süresince (genellikle 6-10 hafta) aşıyla birlikte ve- rilmektedir. Koruma 4-6 ay sonra azalmaya başlar (1).

Hemofilus İnfluenza Tip b ve Meningokok Aşları

Pnömonokok enfeksiyonu için yüksek oranda riskli bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda diğer kapsüllü polisakkarid bakterilerle enfeksiyon riski de oldukça yüksektir. Hemofilus influenza tip b ve Neisseria meningitidis tip A, C, W135 ve Y'ye karşı aşılama bu enfeksiyonların insidansını azalta- bilir. Bu aşılama ile hastaların tip B meningokok ve non-b tipi ve tipi belli olmayan hemofilus influen- za enfeksiyonlarına yakalanması önlenemezse de önemli ölçüde yararlı olabilir.

Daha önce aşı yapılmamış sistemik lupus eritematosus'lu ve diğer otoimmün hastalıklara (özellikle streoid kullanıyorsa) bu aşı yapılmalıdır. Meningokok aşısı; Kompleman eksikliği, anatomik ve fonksiyonel aspleni, rekürren neisserial enfek- siyon hikayesi olanlara yapılmalıdır. Meningokok- kal enfeksiyonların endemik ve tip B'den başka suşların yol açtığı epidemilerin olduğu yerlere seyahat eden kimseler aşılanmalıdır (1).

Hepatit B Aşısı

Hepatit B; kan, kan ürünleri ve seksüel ilişki ile geçen bir hastalıktır. Enfekte kişilerin yaklaşık %5-10'u kronik taşıyıcı olur ve bunların bir kısmın- da kronik aktif hepatit gelişir. Bu hastalar sürekli enfeksiyon ajanını yayarlar. Risk grubundaki bütün hastalara rekombinan hepatit B aşısı yapılmalıdır (20). 3 doz hepatit B aşısından sonra yeterli antikor düzeyi genç, sağlıklı erkek ve kadınların %90'dan fazlasında gelişir. Ancak, bu oran kazanılmış im-

mün yetmezlik sendromu olan hastalarda %70'den azdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış diğer hastalar- da yeterli antikor oluşumu daha azdır.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda opti- mal aşı dozu iyi bilinmemekle birlikte bu hastalara yüksek doz aşı tavsiye edilmektedir. Bütün hasta- lara rutin aşılama sonrasında antikor düzeylerine bakılması ve ilave doz uygulanıp uygulanmayacağı şu anda bilinmemektedir. Şayet koruyucu düzeyler elde edilemezse 2-3 ilave doz iki aylık aralıklarla yapılmaktadır. Böylece başlangıçta cevap ver- meyenlerin hemen hemen %50'sinde koruyucu an- tikor seviyeleri gelişecektir.

Polio Aşları

Poliovirüslere karşı bağışıklama ya canlı-at- tenü oral polio aşısı ile veya inaktif polio aşısı ile etkili olarak yapılmaktadır. Genellikle, ilk dozdan sonra oral polio aşısı yapılanların yakın ilişki içinde olduklarında sekonder polio vakası gelişme şansı az da olsa bulunmaktadır.

İleri derecede bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar canlı aşıya maruz kalınmışsa klinik polio gelişimi için risk altındadırlar. İleri derecede bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda polio da- ha ağır seyredebilir. Bunun için bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve onların ailelerine polio aşısı yapılacağı zaman ölü aşı kullanılmalıdır. Yani gerekli olmadıkça birlikte olduğu aile bireylerine polio aşısı yapılmaması uygun olur. Mutlaka yapılacaksa, ölü aşı kullanılmalıdır. Ayrıca ileri derecede bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar daha önce oral polio aşısı yapılan bireyle temasta bulunmamalıdır (1).

Tablo 2'de sistemik otoimmün hastalığı olup steroid/immünsüpressif tedavi alan ve almayan hastalarda ve sağlam kişilerde hangi aşılardan yapıl- ması gerektiği özetlenmiştir.

Aşılardan ve İmmünglobülinlerin Yan Etkileri

Otoimmün hastalıklarda uygulanan aktif ve pasif bağışıklamada kullanılan aşılardan veya immün- globülinlere bağlı olarak bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bundan dolayı uygulama son- rasında meydana gelebilecek komplikasyonlar dikkatle takip edilmelidir. Bunlar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Sistemik otoimmün hastalığı olan hastalarda koruyucu önlemlere pratik yaklaşım (1)

TEDAVİ	SAĞLAM KİŞİLER	OTOİMMÜN HASTALAR (immünsüpressif almayan)	OTOİMMÜN HASTALAR Steroid ve/veya potent immünsüpressif alanlar
CANLI AŞILAR			
MMR	++	++	--
OPV	++	++	--
BCG	±	±	--
DİĞER AŞILAR			
Pnömonokok	±	++	++
Meningokok	±	±	+
Konjuge Hib	±	±	+
İnfluenza	+	++	+
Hepatit B	++	++	++
Polio	++	++	++
TOKSOİD			
Tetanoz	++	++	++
Difteri	++	++	++
İG'ler (Temas sonrası)			
IgG (kızamık)	±	±	++
VZIG	±	±	++

MMR: Kabakulak-Kızamık-Kızamıkçık

VZIG: Varicella-Zoster İmmünglobulin

OPV : Oral Polio aşısı

IG : İmmünglobulin

++ : Yapılmalıdır.

+ : Genellikle önerilir.

± : Bazı durumlarda gerekebilir

-- : Genellikle kontrendike

Tablo 3. Aşılamadan sonra görülen bazı hastalıklar

AŞI tipi	Artralji Geçici artrit	Rekürren artrit	Diğerleri	Background
BCG	EVET	?	Dermatomiyozit Takayasu-Osteitis	HLA-B 27
RUBELLA	EVET	EVET	Yok	Kadın
HEPATİT B	EVET	EVET	Eritema nodosum Ürtiker	HLA-B 27
İNFLUENZA	EVET	EVET	Miyalji Purpura	?
SALMONELLA	EVET	?	Vaskülit Eritema nodosum	HLA-B 27
TETANOZ-Toxoid	?	EVET	Vaskülit	?
SU ÇİÇEĞİ	EVET	?	Dermatomiyozit Cogan sendr.	?
KABAKULAK	EVET	?	Raş-Parotid	?

KAYNAKLAR

1. Mounzer KC, DiNubile MJ. Prophylactic use of antibiotics and vaccines in patients with rheumatologic disorders. *Rheumatic disease clinics of north america* 1997; 23:259-75.
2. Schwartz BD. Infectious agents, immunity, and rheumatic disease. *Athritis Rheum* 1997; 33:457-65.
3. Louie JS, Nies KM, Imagawa D. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1997; 88:790-2.
4. Salmon JE, Kimberly RP, Fotino M, et al. Defective mononuclear phagocyte function in SLE: Dissociation of Fc receptor-ligand and internalization. *J Immunol* 1997; 133:2525-31.
5. Ratnoff WD. Inherited deficiencies of complement in rheumatic diseases. In *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 22:75-94.
6. Itescu S. Adult immunodeficiency and rheumatic disease. In *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 22:53-73.
7. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1997; 4: 359-95.
8. Croft SM, Schiffman G, Synder E, et al. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 11:141-6.
9. DiNubile MJ, Albronz A, Myres AR, et al. Pneumococcal soft-tissue infections: Possible association with connective tissue diseases. *J Infect Dis* 1997; 163: 897-900.
10. Claman HN. The biology of the immune response. *JAMA* 1997; 268:2790-96.
11. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheumatic disease clinics of north america* 1997; 23:219-37.
12. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1997; 116:488.
13. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP. Infectious complications of cyclophosphamide treatment for vasculitis. *Arthritis Rheum* 1997; 32:45.
14. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, et al. An analysis forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1997; 38: 608.
15. Ad Hoc Committee of the Scientific Assembly on Microbiology, and Pulmonary Infection: Treatment of tuberculosis infection and tuberculosis infection in adults and children. *Clin Infect Dis* 1997; 21:9-27.
16. Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis infection in adults and children. *American Thoracic Society and the centers for Disease Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 149:1359.
17. Erlich KS, Mills J, Crumpacker CS, et al. Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997; 320:293-6.
18. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1997; 325:1453-60.
19. Ristow SC, Douglas GR Jr, Condemi JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1997; 88: 786-9.
20. Mulley AG, Silverstein MD, Deinstag JL. Indication for the use of hepatitis B vaccine, based on cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1997; 307:644-52.