



# IPOPI

INTERNATIONAL  
PATIENT ORGANISATION  
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

## KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIĞI

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

CSL Behring tarafından eğitim bursu olarak desteklenmektedir.





# KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIĞI

Bu kitapçık, hastalar ve aileleri tarafından kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve bir klinik immünolog'un tavsiyesinin yerini almaz.



## **AYRICA BKZ.**

.YAYGIN DEĐIŐKEN İMMÜN YETMEZLİK

.HİPER IGM SENDROMU

.X E BAĞLI AGAMMAGLOBULİNEMİ

.AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK

.WISKOTT-ALDRICH SENDROMU



# KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIĞI

***Kronik granülomatöz hastalık, fagositer hücreler tarafından hidrojen peroksit ve diğer oksidanların üretilmediği ve bazı mikroorganizmaların öldürülemediği genetik (kalıtsal) bir hastalıktır.***

## TANIM

Kronik granülomatöz hastalık, mikrop öldürücü (fagositik) hücreler tarafından “mikrop öldürücü emzimler olan” hidrojen peroksit ve diğer oksidanların üretilmediği ve bazı mikropların öldürülemediği genetik (kalıtsal) bir hastalıktır. Fagositik hücrelerin bakteri ve mantarları öldürmedeki yetersizliği sonucu olarak, bu enfeksiyonlara karşı yatkınlık artmıştır. Bu durum aynı zamanda, enfeksiyon ya da iltihap bölgesinde oluşan granülomlarda bağışıklık hücrelerinin aşırı birikimi ile bağlantılır. “Fagositik” terimi (Yunanca’da “yemek” anlamına gelir), vücutta mikropları çevreleyip paketler içerisinde sindirilebilen herhangi bir beyaz kan hücresini tanımlayan genel bir terimdir. Zar paketleri (fagozom olarak da adlandırılır) sindirim enzimleri ve diğer mikrop öldürücü maddelerle doldurulur. Genel olarak kanda, nötrofiller ve monositler olarak adlandırılan iki tip fagositik hücre bulunur. Nötrofiller (granülositler ya da polimorfonükleer lökositler olarak da adlandırılır) dolaşımdaki tüm beyaz kan hücrelerinin %50-70’ini oluşturur. Nötrofiller bakteri ya da mantar enfeksiyonlarına karşı ilk müdahaleden sorumludur. Bu hücreler kısa yaşam döngüsüne sahiptir ve mikropları öldürdükten sonra dokularda sadece üç gün canlı kalabilmektedir. Monositler ise diğer tip fagositik beyaz kan hücreleridir ve dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin %1-5’ini oluşturur. Dokularda bulunan monositler uzun süre yaşayabilir ve enfeksiyonlarla mücadelede makrofajlar ve dentritik hücreler denen başka bağışıklık hücrelerine farklılaşabilir. Fagositler, amip görünümüne çok benzer ve kolayca şekillerini değiştirerek kan damarlarından çıkarak dokulara girebilir. Dokularda enfeksiyona neden olan bakteri ya da mantarların varlığını algılar ve enfeksiyon bölgesine hızla ilerler. Fagositler enfeksiyon bölgesine geldiğinde, mikroplara yaklaşır ve onu yutarak fagozom denilen

## KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIĞI

hücre içindeki zar paket yapısında hapseder. Hücre, doğrudan fagozom içerisine salgılanan hidrojen peroksit ve diğer toksik oksidanları üretir. Hidrojen peroksit, mikrobu öldürmek ve sindirmek için diğer maddelerle birlikte çalışır. Kronik granülomatöz hastalarında, fagositler enfeksiyon alanlarına göç edebilmelerine, mikropları sindirmelerine ve sindirim enzimlerinin fagosomda birikmesini sağlamalarına rağmen, hidrojen peroksidaz ve diğer oksidanları üretecek enzim sistemini içermezler. Yani, kronik granülomatöz hastalarının fagositleri bazı enfeksiyon türlerine karşı vücudu savunabilir, ancak özellikle kontrol için hidrojen peroksit gerektiren enfeksiyonlara karşı bunu yapamaz. Enfeksiyona karşı savunmadaki bozukluklar sadece belirli bakteri ve mantar türlerine sınırlıdır. Kronik granülomatöz hastaları çoğu virüse ve bazı bakteri ve mantar tiplerine karşı normal bir immüniteye sahiptir. Bu durum hastaların neden devamlı hasta olmadığını gösterir. Hastalar aylar ve yıllar boyunca enfeksiyon olmadan yaşama devam edebilir, daha sonra özellikle kontrolü için hidrojen peroksit gerektiren mikroplarla birlikte yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar geliştirebilir. Lenfosit işlevinde kalıtsal bozuklukları olan hastalardan farklı olarak, kronik granülomatöz hastaları virüslere karşı duyarlı değildir.

Özet olarak, kronik granülomatöz hastalarında fagositik hücreler hidrojen peroksit üretiminde yetersizdir. Bu durum, hastaların bakteri ve mantarların özel alt gruplarına karşı duyarlı olmasına neden olur. Hastalar normal antikor üretir, normal T-hücre fonksiyonu gösterir ve normal bir kompleman sistemine sahiptir; kısaca, bağışıklık sisteminin geri kalanı normaldir.

## KLİNİK SUNUM

Kronik granülomatöz hastası çocuklar doğumda genellikle sağlıklıdır. Doğumdan sonra ilk birkaç ay ya da yıl içerisinde, hastalarda tekrarlayan bakteri ya da mantar enfeksiyonları gelişebilir. *Serratia marcescens* adlı bakteri ile deri ya da kemik enfeksiyonu ya da *Aspergillus* olarak adlandırılan bir mantar ile enfeksiyonu geçiren tüm hastalar kronik granülomatöz hastalık için test edilmelidir.



## KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIĞI

Kronik granülomatöz hastalıkta enfeksiyonlar deri, akciğerler, lenf düğümleri, karaciğer, kemikler ve bazen beyni tutabilmektedir. Lenf nodu enfeksiyonu kronik granülomatöz hastalıkta yaygın bir sorundur ve genellikle lenf düğümünün cerrahi yöntemle çıkarılmasını gerektirir. Bu hastalarda zatürre siktir ve yaklaşık yarısı Aspergillus gibi mantarlar tarafından oluşturulur. Burkholderia cepacia, Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae ve Nocardia gibi diğer organizmalar da yaygın olarak zatürreye (pnömöniye) neden olurlar. Mantarların neden olduğu zatürreleri çok yavaş ilerleyebilir, başlangıçta sadece yorgunluğa daha sonra ise öksürük veya göğüs ağrısına neden olabilir. Şaşırtıcı olarak, birçok mantar pnömönisinde erken dönemde ateş oluşmaz. Bakteriyel enfeksiyonlarda tersine ani ateş ve öksürük gözlenir. Özellikle Nocardia, yüksek ateşe ve akciğer apselerine neden olmaktadır. Bu enfeksiyonları erken yakalamak ve uzun süreli tedavi etmek önemli olduğu için, erken tıbbi yardım almak çok önemlidir. Tanı için akciğer filmi ya da bilgisayarlı tomografi çekilmesi gerekebilmektedir. Tedavide genellikle birden fazla ve uzun süreli antibiyotik kullanımını gerektirebilir.

Kronik granülomatöz hastalarında karaciğer apsesi de oluşabilir. Bu durum genel bir halsizlik veya karaciğer bölgesinde hafif ağrı ile ilişkilidir. Karaciğer apselerinin yaklaşık %90'ına Stafilokoklar neden olur. Genellikle karaciğer apseleri sert bir yumru ya da granülom veya birden çok küçük apseler oluşturur. Enfeksiyonun tedavisi için, bunların boşaltılması ya da çıkarılması gerekebilir.

Osteomyelit (kemik enfeksiyonları) sıklıkla ellerde ve ayaklardaki küçük kemiklerde görülür, fakat özellikle akciğerlerde Aspergillus enfeksiyonlarında, omurgada da gözlenebilir.

Kronik granülomatöz hastalıkta enfeksiyonların tedavisinde yeni ve güçlü bakteri karşıtı ve mantar karşıtı tedaviler uygulanmaktadır. Böylece, organ hasarı oluşturmadan enfeksiyonların başarıyla tedavisi önemli bir gelişme sağlamıştır. Ancak, enfeksiyonların erken tanısı ve uzun süreli antibiyotik kullanımı gereklidir.

## KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIĞI

Bazı enfeksiyonlar, dokuda sınırlı şişmiş birikimlerin oluşumuna neden olabilir. Bazı durumlarda, bunlar barsak ya da idrar yollarının tıkanmasına neden olabilir. Bunlar genellikle granülomlar olarak adlandırılan, hücrelerin mikroskopik birikimlerini içerir. Aslında hastalık adını bu granülom oluşumundan almaktadır. Granülomlar net bir enfeksiyon olmadan da oluşabilir ve küçük çocuklarda idrar yollarının ani tıkanmasına neden olabilir. Ayrıca kronik granülomatöz hastalıkta %20 oranında iltihabi barsak hastalığının bazı tiplerini granülomlara bağlı olarak geliştirir.

### TANI

Kronik granülomatöz hastalığının en yaygın genetik tipi sadece erkekleri etkilediği için, bu hastalığın kızları etkilemediği gibi yanlış çıkarımlar olabilir. Ancak, kronik granülomatöz hastalığın çeşitli genetik tipleri vardır. Aslında, tüm kronik granülomatöz hastalarının yaklaşık %15'i kızdır.

Kronik granülomatöz hastalığının şiddeti değişebilir. Bu nedenle, bazı hastalarda geç ergenlik ya da yetişkinliğe kadar dikkat çeken bir enfeksiyon oluşmayabilir. Erken çocukluk döneminde enfeksiyonların tanıya götürmesi daha yaygın olsa da, şaşırtıcı şekilde çocuklarda kronik granülomatözün ortalama tanı yaşı erkeklerde yaklaşık üç iken, kız çocuklarda yedidir. Aspergillus ile pnömoni geçiren genç erişkin hastada kronik granülomatöz hastalık tanısı araştırılmalıdır. Aspergillus, Nocardia veya Burkholderia cepacia ile pnömoni, stafilokok ile karaciğer apsesi veya pnömoni, ya da Serratia marcescens ile kemik enfeksiyonu ortaya çıkan herhangi bir hastada kronik granülomatöz hastalığını dışlamak için test yapılmalıdır. Bunun tersine, sadece deride nadiren stafilokok enfeksiyonu ya da tekrarlayan orta kulak enfeksiyonları bu hastalık için özel bir işaret değildir.

Kronik granülomatöz hastalık için en hassas test, fagositik hücrelerde hidrogen peroksit üretimini ölçmektir. Normal fagositler tarafından üretilen hidrogen peroksit, dihidrorodamin olarak adlandırılan kimyasalı oksitleyerek floresan ışımaya yapar ve bu floresan akım sitometre denilen bir alet ile ölçülür.





## KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIĞI

Bunun aksine, kronik granülomatöz hastalarında fagositik hücreler dihidro-rodamin floresanı oluşturmak için yeterli hidrojen peroksit üretemez. Kronik granülomatöz hastalığı tanısı için kullanılan diğer bir test nitroblue tetrazolium (NBT) testidir. NBT testi, oksidanları oluşturan fagositlerin maviye dönüştüğü ve bunların mikroskop ile manuel olarak skorlandığı görsel bir testtir. Bu test insanın özneldeğerlendirmesine bağlıdır. Kronik granülomatöz hastalığının hafif tiplerinde tanı konulamayan, yanlış sonuçlara yol açabilir. Bu hastalığın alt tiplerini belirleyen birkaç özelleşmiş laboratuvar bulunmaktadır.

### KALITIM

Kronik granülomatöz hastalıkta genetik kalıtım iki şekilde olabilir. Hastalığın bir türü vakaların yaklaşık %75'ini etkiler ve X'e bağlı çekinik şekilde kalıtılır; yani bu hastalık "X" kromozomu üzerinde taşınır. Hastalığın diğer üç türü otozomal çekinik olarak kalıtılır. Bu formlar "X" kromozomu dışındaki kromozomlar üzerinde taşınmaktadır. Ailelerin neden çocuğunun etkilendiğini, sonraki çocukların da etkilenme riskini ve ailenin diğer üyeleri için etkilerini anlamaları için, kalıtım tipinin bilinmesi önemlidir.

### TEDAVİ

Tedavinin dayanak noktası, erken tanı ve uygun antibiyotiğin hemen kullanımıdır. Kültür sonuçlarını beklerken, olasılıkla hastalığa neden olan mikroplara yönelik antibiyotikler ile başlangıç tedavisi gerekebilir. Enfeksiyon nedeni için dikkatli bir araştırma önemlidir, bu nedenle mikropların antibiyotiklere karşı duyarlılığının saptanması gerekebilir. Kronik granülomatöz hastalıkta ciddi enfeksiyonların tedavisi için genellikle damar içi antibiyotikler gereklidir ve uygun antibiyotik tedavisine rağmen klinik düzelme için gün sayısı belli olmayabilir. Geçmişte antibiyotik tedavisi başarısız ve enfeksiyon yaşamı tehdit edici olduğunda, bazı kronik granülomatöz hastaları için granülosit transfüzyonu kullanılırdı. Bu durum artık genel olarak gerekli değildir, çünkü yeni ve daha güçlü bakteri karşıtı ve mantar karşıtı antibiyotikler mevcuttur. Sürekli olarak günlük ağız yolundan uygulanan antibiyotikler (profilaksi) korumada önerilmektedir. Bu hastalarda bakteri enfeksiyonunu önlemek için en etkili

## **KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIĞI**

antibiyotik, trimetoprim ve sülfametoksazol bileşimidir. Bu bileşim bazen kotrimoksazol olarak adlandırılır (ticari isimleri Bactrim veya Septra). Bu bileşim bakteri enfeksiyonu sıklığını neredeyse %70 azaltır. Kronik granülomatöz hastaları için güvenli ve etkilidir, çünkü bu hastalarda enfeksiyona neden olan bakterilerin bir çoğuna karşı etkilidir, fakat normal barsak florasına çok etkisi yoktur. Kotrimoksazol profilaksisi ile ilgili diğer önemli şey ise etkinliğinde azalma göstermemesidir. Yani bu antibiyotik, genellikle koruyucu olduğu organizmaların dirençli hale gelmelerine neden olmaz. Bağışıklık sisteminin doğal bir ürünü olan interferon gama (IFN- $\gamma$ ) aynı zamanda kronik granülomatöz hastalarının tedavisinde, bağışıklık sistemine destek için kullanılır. IFN- $\gamma$  ile tedavi edilen kronik granülomatöz hastalarında %70 daha az enfeksiyon gözlenmiştir ve ortaya çıkan enfeksiyonların da daha az ciddi olduğu belirlenmiştir. IFN- $\gamma$ , kronik granülomatöz hastalarında eksikliği yoktur ve bu hastalar için bir çare değildir. Bu, hidrojen peroksit üretimindeki eksikliği kısmen telafi eden bir dizi yolla bağışıklığı artırır. IFN- $\gamma$  ateş, kabus, yorgunluk gibi yan etkilere ve konsantrasyon sorunlarına neden olabilir. Ateş düşürücüler bu durumlarda yardımcı olabilir. Bazı hastalar; enjeksiyon uygulama, maliyeti veya yan etkiler nedeniyle IFN- $\gamma$  almayı tercih etmez. IFN- $\gamma$ 'nın tavsiye edilen standart dozundan daha düşük dozlarda bile enfeksiyonlara karşı bir miktar koruma sağlayabileceğine dair bazı kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle, bu alandaki bazı uzmanlar, IFN- $\gamma$ 'yı çeşitli nedenlerle kullanmak istemeyen hastalarına daha düşük ya da seyrek doz denemelerini tavsiye etmektedir. Özellikle, yan etkiler genellikle doza bağlıdır ve enfeksiyondan korunmayı sağlayacak şekilde IFN- $\gamma$  dozunu düşürmek bu etkileri azaltabilecek ya da ortadan kaldıracaktır.

Son dönemde, ağızdan uygulanan mantar karşıtı Itrakonazol'un günlük dozlarının Kronik granülomatöz hastalarında mantar enfeksiyonlarının sıklığını azaltabileceği gösterilmiştir. Bu hastalar için azami enfeksiyondan korunma, günlük dozlarda kotrimoksazol ve itraconazole'un birlikte kullanımını ve buna ek olarak haftada üç kez IFN- $\gamma$  enjeksiyonunu içerir. Bu şekilde koruma ile kronik granülomatöz hastalarında ağır enfeksiyonların gelişimi ortalama olarak neredeyse dört yılda bire düşmektedir.



## KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIĞI

Kronik granüloamatöz hastalığı kemik iliği nakli ile de tedavi edilebilir, fakat çoğu hasta bu seçeneği istemez. Bu durumun nedeni; doku uyumu tam olan kardeşlerin olmaması ya da standart tedavi ile oldukça iyi olmaları ve nakile bağlı rikleri almak istememeleri olabilir. Fakat, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarla sürekli sorunlar yaşayan kronik granüloamatöz hastalarının kemik iliği naklinin bir tedavi seçeneği olabileceğini bilmeleri önemlidir. Gen tedavisi henüz kronik granüloamatöz hastaları için bir tedavi seçeneği değildir. Ancak bu konuda çalışmalar sürmektedir.

Birçok hekim, yüzmek için iyi klorlanmış havuzların kullanılmasını önerir. Özellikle tatlı su gölleri ve tuzlu su yüzme havuzları kronik granüloamatöz hastaları için rikli organizmaların maruz kalmasını sağlayabilir. Hastalar ayrıca, gübre yığınlarından, saksı bitkilerinin toprak değişiminden, kiler veya garaj temizlemeden, tozlu koşullardan, inşaat işlerinden ve küflü ot ya da samanlardan uzak durmalıdır. Enfeksiyonların erken tedavisi çok önemli olduğu için, hastalar en küçük enfeksiyonda bile hekimlere danışmak için teşvik edilmelidir.

### BEKLENTİLER

Çoğu kronik granüloamatöz hastası için yaşam kalitesi, enfeksiyonun erken tedavisi ile oldukça gelişmektedir. Tedavi ve ortalama yaşam süresinde son 20 yılda olağanüstü gelişmeler meydana gelmiştir. Kronik granüloamatöz hastalarının büyük çoğunluğu yetişkinliğe kadar yaşamakta ve birçok yetişkin hasta bir işe, aileye ve çocuklara sahip olmaktadır. Ancak, çoğu hasta enfeksiyonlar için önemli bir risk altındadır ve koruyucu tedavi almak zorundadır. Ayrıca, olası enfeksiyonlar için erken tanı ve tedavi için uyanık olmalıdır. Ciddi enfeksiyonların tedavisinde genellikle damar içi antibiyotikler gerekli olduğu için, bu hastalarda tekrarlayan hastaneye yatışlar gerekebilir. Koruyucu antibiyotikler ve IFN- $\gamma$  tedavisi ile hastalısız süreyi artırmak mümkündür. Hastalar ergen yaşlara ulaştıklarında ciddi enfeksiyon geçirme sıklıkları azalır. Tekrar, çoğu kronik granüloamatöz hastasının lise öğrenimini tamamladığını, üniversiteye gittiğini ve nispeten normal yaşamlarını sürdürdüğünü vurgulamak gerekmektedir.

Primer immün yetmezlikli insanların yaşam kalitesini iyileştirmek için küresel organizasyon

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI, UK'de kayıtlı bir yardım kuruluşudur,  
kayıt numarası 1058005'dir.



İMYED: 'İmmün Yetmezlik Derneği'

**octapharma**

Octapharma tarafından desteklenmektedir.



Bu kitapçığın Türkçe çevirisinin baskısı Berk İlaç tarafından gerçekleştirilmiştir



2007 Telif hakkı Amerika İmmün Yetmezlik Vakfı'ndadır.

Bu materyalin lisanslanmış olduğu, Primer İmmün Yetmezlik Hastalıkları için Hasta ve Aileleri kitapçığı İmmün Yetmezlik Vakfı tarafından geliştirilmiş ve Baxter Sağlık Kuruluşu tarafından desteklenmiştir.