



## **IL-1Receptor Antagonisti Eksikliği (DIRA)**

### **DIRA nedir?**

IL-1Receptor Antagonist eksikliği (DIRA) nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Hasta çocuklar ciddi cilt ve kemik inflamasyonu ile ilgili sorunlarla karşılaşır. Akciğerler gibi diğer organ tutulumları da olabilmektedir. Tedavi edilmezse, hastalık ciddi sakatlık ve hatta ölüme neden olabilir.

### **Ne sıklıkta görülür?**

DIRA is oldukça nadiren görülür. Şimdiye kadar dünyada 10 adet vaka tanımlanmıştır.

### **Hastalığın nedeni nedir?**

DIRA kalıtsal bir hastalıktır. Sorumlu gen IL1RN olarak adlandırılır. Bu genin ürünü olan IL-1reseptör antagonist (IL-1RA) proteini inflamasyonun (yangının) doğal rezolüsyonunda rol oynar. IL-1RA, insane vücudunda güçlü bir inflamatuvar mesajcı olan interleukin-1 (IL-1)'i nötralize eder. Eğer IL1RN geninde bir mutasyon olursa IL-1RA üretilmez ve bu nedenle IL-1 bloke edilemez ve sonuçta hastada inflamasyon gelişir.

### **Hastalık kalıtsal mıdır?**

Otozomal resesif bir hastalık olarak kalıtılır. Bu tarz bir genetic geçişin anlamı, DIRA hastası olan kişinin birisi anneden diğer babadan olmadan üzere iki mutasyona uğramış gene sahiptir. Yani, her iki ebeveyn de hastalığın taşıyıcısıdır. Taşıyıcı demek bir mutasyona uğramış gene sahip olmak ancak hastalığa sahip olmamak demektir. Yani cinsiyete bağımlı değildir ve anne-baba hastalık bulgularını göstermek zorunda değildir. DIRA'lı hastalığı olan ailelerin sonraki çocuklarında risk %25'tir. Hastalığın antenatal tanısı mümkündür.

### **Çocuğum neden bu hastalığa yakalandı? Hastalık önlenbilir miydi?**

Çocuk, DIRA hastalığına neden olan gen ile doğduğu için hastadır.

### **Bulaşıcı mıdır?**

Hayır değildir.

### **Hastalığın ana belirtileri nelerdir?**

Hastalığın ana semptomları cilt ve kemik inflamasyonudur. Cilt bulguları kızarıklık, püstüller ve pullanma, kabuklanma ile karakterizedir. Vücudun her yerinde görülebilir ve kendiliğinden ortaya çıkar; ancak travma ile daha ağır hale gelebilir. Örneğin damar içine takılan bir kanül sıklıkla lokal inflamasyon (yangı) ile sonuçlanır. Kemik inflamasyonu sıklıkla kemik şişlikleri ve üzerindeki cilt dokusunda kızarıklık ve ısı artışı ile karakterizedir. Kol ve bacak kemikleri ve kaburga kemikleri de dahil olmak üzere bir çok kemik tutulabilir. Enflamasyon tipik olarak kemiği saran zarı yani periostiumu tutar. Periostium ağrı duyusuna oldukça hassas olduğundan hasta çocuklar genelde huzursuzlardır. Bu durum beslenmenin azalmasına ve gelişme geriliğine yol açar. Eklem aralığında inflamasyon görülmesi DIRA'nın tipik özelliği değildir. DIRA hastalarının tırnaklarında şekil bozukluğu görülebilir.

### **Hastalık her çocukta aynı şekilde mi görülür?**

Ciddi bir hastalıktır; ancak her çocukta aynı şekilde görülmez. Hatta aynı ailede bile etkilenmiş olan çocukların hastalıklarının ciddiyeti birbirleriyle aynı değildir.

### **Çocuklarda görülen hastalık yetişkinlerde görülenlerden farklı mıdır?**

DIRA sadece çocuklarda tanımlanmış bir hastalıktır. Etkin tedavi uygulaması yapılmadan önce bu çocuklar yetişkin olmadan hayatlarını kaybetmekteydiler, bu nedenle DIRA'nın yetişkinlerdeki özellikleri bilinmemektedir.

### **Hastalığın tanısı nasıl konulur?**

Öncelikle, DIRA'nın özellikleri baz alınarak hastalıktan şüphelenilmesi gerekir. DIRA tanısı genetik analiz ile konulur. DIRA tanısı, hasta eğer iki mutasyon taşıyorsa kabul edilir. Genetik analiz her merkezde yapılamamaktadır.

### **Testlerin önemi nedir?**

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP, tam kan sayımı ve fibrinojen gibi kan tetkikleri hastalığın aktif olduğu dönemde inflamasyonun yaygınlığını gözlemlemek için yapılır.

Aynı tetkikler, sonuçların normale dönüp dönmediğini görebilmek amacıyla hastanın semptomsuz olduğu dönemde de yapılır.

Aynı zamanda genetik analiz için de az miktarda kan alınması da gereklidir. Hayat boyu Anakinra tedavisi almakta olan çocukların düzenli olarak kan ve idrar tetkikleri vermeleri gereklidir.

### **Hastalık tamamen iyileştirilebilir mi?**

Tam şifa sağlanamaz ancak hayat boyu Anakinra kullanımı ile hastalık kontrol altında tutulur.

### **Tedavi seçenekleri nelerdir ?**

DIRA anti-inflamatuvar ilaçlarla kontrol altına alınamaz. Yüksek doz kortikosteroidler hastalık semptomlarını hafifletebilirler; ancak genelde istenmeyen yan etkilere neden olurlar. Ağrı kesiciler Anakinra tedavisinin etkisi görülene kadarki süreçte kemik ağrılarını azaltmak için kullanılırlar. Anakinra (Kineret ®), DIRA hastalarının ihtiyacı olan IL1RA'nin yapay formudur. Günlük Anakinra enjeksiyonu, tek etkili DIRA tedavisidir. Bu tedavi sayesinde eksik olan IL1RA düzeltilmekte ve hastalık kontrol altına alınabilmekte ve hastalığın yinelenmesi önlenmektedir. Hastalık teşhis edildikten sonra çocuk hayatı boyunca bu ilacı kullanmak zorundadır. Bazı hastalarda tam etki olmasa da, ilacın günlük uygulanması bir çok hastada semptomların ortadan kalkmasını sağlamaktadır. İlacın dozu hekime danışılmadan değiştirilmeye çalışılmamalıdır.

İlacın kullanımı kesilirse hastalık tekrarlayacaktır. Ölümcül bir hastalık olduğu için böyle bir duruma mahal verilmemelidir.

Anakinra çok pahalı bir ilaçtır, dolayısıyla her ülkede bulunamayabilir.

### **İlaç tedavisinin yan etkileri nelerdir?**

Anakinra'nın en fazla sorun yaratan yan etkisi enjeksiyon bölgesindeki ağrılı cilt reaksiyonudur. Özellikle tedavinin ilk haftasında çok acı verir. Anakinra ile tedavi edilmekte olan hastalarda bazı enfeksiyonların olduğu gözlenmiştir; ancak DIRA hastaları için bu durumun geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Anakinra, çocuklarda 21. yüz yılın başından beri kullanılmaya başlanan bir ilaç olduğu için uzun süreli kullanımında yan etkilerin ortaya çıkıp, çıkmayacağı bilinmemektedir. İlacı kullanan çocukların ileride kendi çocuklarına sahip

olma istekleri olacaktır. Şu an Anakinra'nın gebe kadınlarda kullanımının güvenli olup, olmadığı bilinmemektedir.

### **Tedavi ne kadar sürmelidir?**

Hayat boyu sürmelidir.

### **Yeni veya tamamlayıcı tedavi var mıdır?**

Böyle bir tedavi yoktur.

### **Periyodik olarak yapılması gereken kontroller nelerdir?**

Tedavi almakta olan çocukların yılda iki kez kan ve idrar tetkiki yaptırılmaları gerekmektedir.

### **Hastalık ne kadar sürer?**

Hastalık hayat boyu sürer.

### **Hastalığın uzun dönemde prognozu (tahmini seyri ve sonucu) nasıldır?**

Anakinra tedavisi erken başlanır ve kesilmeden devam ederse DIRA hastası olan çocuklar muhtemelen normal bir yaşam sürecektir. Tanı gecikir veya tedavi uyumu yetersiz olursa hastalık ilerleyici bir seyir gösterir ve bu da gelişme geriliği, ciddi kemik deformiteleri, sakatlık, ciltte skar oluşumu ve ölümlerle sonuçlanır.

### **Tamamen iyileşmek mümkün müdür?**

Hayır, çünkü kalıtsal bir hastalıktır. Ancak, hastaya hayat boyu Anakinra tedavisi verilirse hastalar normal bir hayat yaşayabilirler.

## **Günlük hayat**

### **Hastalık çocuk ve ailesinin günlük hayatını nasıl etkiler?**

Hastalık teşhisi konulmadan önce hasta ve ailesi ciddi sorunlarla karşılaşır. Tanı konulduktan ve tedavi başladıktan sonra hastaların çoğu neredeyse normal bir hayat sürerler. Bazı çocuklar normal aktivitelerini olumsuz etkileyen kemik deformiteleriyle uğraşmak zorunda kalabilirler. Günlük Anakinra enjeksiyonu yapılması, enjeksiyonun yarattığı rahatsızlık ve aynı zamanda ilacın elde bulundurulması gerekliliği nedeniyle seyahatlerde kesintiye neden olması yüzünden sorun yaratabilir. Yaşam boyu Anakinra tedavisi sadece enjeksiyonun verdiği rahatsızlık nedeniyle değil, aynı zamanda anakinranın temin edilmesi ve yolculuklarda korunmasında dikkat edilecek sorunlar nedeniyle de sorun oluşturabilir.

Yaşam boyu tedaviyle ilgili diğer bir sorun ise tedavinin psikolojik sıkıntısıdır. Bu nedenle durum hasta-ebeveyn programlarına gerek duyulabilir.

### **Okula etkisi nasıldır?**

Eğer hastalık kalıcı sakatlığa neden olmamışsa ve Anakinra enjeksiyonları ile tamamen kontrol altına alınabilmişse, okulla ilgili herhangi bir kısıtlama yoktur.

### **Spora etkisi nasıldır?**

Eğer hastalık kalıcı sakatlığa neden olmamışsa ve Anakinra enjeksiyonları ile tamamen kontrol altına alınabilmişse, sporla ilgili herhangi bir kısıtlama yoktur. Hastalığın erken dönemlerinde tedavi edilmemiş olan iskelet hasarları fiziksel aktivitede kısıtlamalara yol açabilir; ancak bu durumda ek kısıtlamalar getirmeye gerek yoktur.

**Diyete etkisi nasıldır?**

Hastalığa özel diyet yoktur.

**İklim, hastalığın seyrini etkileyebilir mi?**

Hayır etkileyemez.

**Hastaya aşı yapılabilir mi?**

Evet, hasta aşılanabilir.

**Cinsel hayat, hamilelik ve doğum kontrolü üzerine etkileri nelerdir?**

Şu an bilinmemektedir.