



Çocuk pratiğinde intravenöz immünglobülin kullanımı

Use of intravenous immunoglobulin in pediatric practice

Bülent Zülfiyar, Başak Koç

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Son yıllarda damar içine uygulanan insan kaynaklı intravenöz immünglobülinler (İVİG) birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İntravenöz immünglobülin diğer plazma kaynaklı ürünlerde olduğu gibi insan kaynaklı plazma havuzlarından elde edilir ve İVİG preparatları yapısal ve işlevsel olarak bozulmamış immünglobülin içermektedir. İntravenöz immünglobülin, ilk kez 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) onayı almış ve öncelikle hipogamaglobülinemi ile seyreden immün yetersizlik hastalarında kullanılmaya başlanmıştır. İntravenöz immünglobülin etkileri karmaşık mekanizmalar içerir ancak esas etkisini mononükleer fagositik sistemde bulunan özgül olmayan Fc almaçlarını yok ederek veya immünkomplekslerin hücrelerdeki Fc almaçlarına bağlanmasını engelleyerek gösterir. Kullanım alanları, eksik olan immünglobülinin yerine konulması dışında anti-enflamatuar ve immünmodülatör etkilerinden yararlandığı hastalıkları içerir. Kesin gerekçeleri sınırlı olmakla beraber, klinikte bir çok hastalıkta olgu bazında yarar sağladığı gösterilmiştir. Yan etkileri arasında ateş, terleme, bulantı, kusma, taşikardi, egzamatöz reaksiyonlar, aseptik menenjit, böbrek yetersizliği ve hematolojik-tromboembolik olaylar sayılabilir. Bu makalede İVİG kullanımı, etki mekanizmaları, gerekçeleri ve yan etkileri tartışılmıştır. (Türk Ped Arş 2014; 49: 282-8)

Abstract

In recent years, human-driven intravenous immunoglobulins (IVIG) administered intravenously have been widely used in treatment of many diseases. Intravenous immunoglobulin is obtained from human-driven plasma pools as in other plasma-driven products and IVIG preparations contain structurally and functionally intact immunoglobulin. Intravenous immunoglobulin was approved by FDA (Food and Drug Administration) in USA in 1981 for the first time and was started to be primarily used in patients with immune deficiency with hypogammaglobulinemia. The effects of intravenous immunoglobulin include complex mechanisms, but it exerts its essential action by eliminating the non-specific Fc receptors found in the mononuclear phagocytic system or by inhibiting binding of immune complexes to Fc receptors in the cells. Their areas of usage include conditions where their anti-inflammatory and immunomodulator effects are utilized in addition to replacement of deficient immunoglobulin. Although the definite indications are limited, it has been shown that it is useful in many diseases in clinical practice. Its side effects include fever, sweating, nausea, tachycardia, eczematous reactions, aseptic meningitis, renal failure and hematological-thromboembolic events. In this article, use of IVIG, its mechanisms of action, indications and side effects were discussed. (Türk Ped Arş 2014; 49: 282-8)

Anahtar Kelimeler: Çocuk, hipogamaglobülinemi, intravenöz immünglobülin

Key words: Child, hypogammaglobulinemia, intravenous immunoglobulin

Giriş

Son yıllarda damar içine uygulanan insan kaynaklı intravenöz immünglobülinler (İVİG) bir çok hastalığın

tedavisinde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Esas olarak, eksik olan immünglobülinin yerine konulması amaçlanmış olsa da anti-enflamatuar ve immünmodülatör etkileri ile birçok hastalığın tedavisinde etkili

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Başak Koç, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta / E-mail: s_basakkoc@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 01.08.2014 **Kabul Tarihi / Accepted:** 24.09.2014

©Telif Hakkı 2014 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2014 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI:10.5152/tpa.2014.2212

oldukları gösterilmiştir. İntravenöz immünglobülin, ilk kez 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) onayı almış ve öncelikle hipogamaglobülinemi ile seyreden immün yetersizlik hastalarında kullanılmaya başlanmıştır (1). Zamanla kullanım alanının genişlemesi ile tüketimi de artmıştır. Nitekim Avrupa'da son 15 yılda 2,5 kez daha fazla tüketilirken ülkemizde ithal edilen ve kullanılan İVİG miktarı artmaya devam etmektedir. Makalemizde son yıllarda çocuk pratiğinde sıkça kullanılan İVİG'in kullanım alanları, etki mekanizmaları ve yan etkilerinden bahsedilmektedir.

Etki mekanizması

İntravenöz immünglobülin etkileri karmaşık mekanizmalar içerir. Esas etkisini mononükleer fagositik sistemde bulunan özgül olmayan Fc almaçlarını yok ederek veya immün komplekslerin hücrelerdeki Fc almaçlarına bağlanmasını engelleyerek gösterir. Diğer etki mekanizmaları arasında; kompleman ve sitokinlerle etkileşim, anti-idiotipik özelliği, dentritik hücre etkisini azaltması, T ve B hücre aktivasyonu ve farklılaşması bulunmaktadır (2-5).

1) Fc almacı aracılı etki

Hematopoetik hücrelerin birçoğunda (makrofajlar, dentritik hücreler, mikroglialar ve nötrofiller) bulunan Fc almaçları aktivatör ve inhibitör rol oynamaktadır. Bu almaçlar aracılığı ile makrofajlardan sitokin ve diğer proenflamatuar araçların salınımı azaltılarak bu hücrelerin öldürücü etkileri azaltılır.

2) T hücreleri üzerinden etki

T hücreleri uyarlayıcı immün sistem üzerinde önemli rol oynar. İntravenöz immünglobülinler programlanmış T hücrelerin inaktivasyonuna ve/veya ölümüne neden olmaktadır.

3) B hücreleri üzerinden etki

Birçok otoimmün hastalık B hücrelerinden salgılanan otoantikolar nedeniyle oluşmaktadır. İntravenöz immünglobülin, farklı yollar ile B hücreleri üzerinden etki etmektedir. B hücreleri tarafından oluşan antikoların geri çekilmesini (down-regülasyonunu) sağlar. Birçok antiidiotip (anti-FVIII, anti-DNA, anti-tiroglobülin, anti-nöroblastom, anti-laminin) içerdiğinden patojenik antikoları nötralize eder. B hücreleri üzerindeki bazı almaçları bloke ederek B hücre çoğalmasını engeller. Anti-CD5 içeriği ile B hücrelerinden otoantikolar salınımını engeller. Patolojik otoantikolar katabolizmasına katkıda bulunur. Bunu IgG katabolizmasında rol oynayan

FcRn almacı aracılığı ile yapar. B hücre farklılaşmasını sağlayan B-hücre aktive eden faktör'ü (BAFF-B cell activating factor) nötralize eder.

4) Dentritik hücreler üzerinden etki

Dentritik hücreler, olgunlaşmamış T hücre aktivasyonunda rol aldıklarından birincil immün cevaptan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Lupus hastalarında verilen yüksek doz İVİG dentritik hücre farklılaşmasını engelleyerek CD80/86 ve Human Leukocyte Antigen (HLA) (antijen sunumu ve T hücre aktivasyonunda etkili) ifadesini engeller.

5) Sitokinler üretimi üzerinden etki

Proenflamatuar/antienflamatuar sitokinler olan interferon (IFN)-gama, interlökin (IL)-4 ve IL-5 aktiflenmiş olan Th1 ve Th2 hücrelerinden salgılanırlar. Otoimmün hastalıklarda bu hücreler arasındaki denge bozulur ve Th1 kaynaklı sitokinler baskın hale gelir. İntravenöz immünglobülinler Th1 sitokinlerine karşı antikolar içerdiğinden bu dengesizliğin ortadan kalkmasına yardımcı olur.

6) Kompleman sistem üzerinden etki

Kompleman sisteminde C3b ve C4b'ye bağlanarak aktivasyonu engeller.

7) İntravenöz immünglobülinler, antiidiotipik antikolar gibi davranarak B hücre işlevlerini baskılar

İdeal bir İVİG preparatı: Verici sayısı 4 000'den (5 000-10 000), yarılanma ömrü 20 günden, monomerik IgG %90'dan fazla, IgG alt grup dağılımı uygun ve Fc işlevleri eksiksiz (kompleman bağlama ve opsonizasyon) olmalı, pirojen, agregat, vazoaktif madde içermemeli ve yan etkileri az olmalı, minimal IgA içermeli, steril olmalı, düzenli, stabil ve toz ise çabuk eriyik olabilmeli ve ucuz olmalıdır (6). Tablo 1'de Türkiye'de olan bazı İVİG preparatlarının özellikleri verilmiştir:

Yan etkiler

İntravenöz immünglobülin ürünlerine karşı %20 oranında yan etki bildirilmiştir (7). Bu yan etkilerin çoğu küçük ve geçici olmakla birlikte %2-6 oranında ciddi yan etkiler de görülmektedir (8). Yan etkiler hızlı, gecikmiş ve geç yan etkiler başlıkları altında incelenebilir (9).

1) Hızlı yan etkiler: Enfüzyon başlangıcından altı saat içinde oluşurlar.

- Enfüzyon yerinde ağrı, şişlik, eritem
- Baş ağrısı, bulantı, kusma

Tablo 1. İntravenöz immünglobülinlerin preparatları

Adı	Firma	Hazırlanış	Stabilizör İşlem	Antimikrobiyal işlem	IgA Miktarı (micgr/mL)
Octagam	Octapharma	%5 Likit	Maltoz	Solvent-deterjan Düşük Ph	100
Flebogamma	Grifols	%5, %10 Likit	D-sorbitol	Soğuk etanol fraksiyonu, PEG, iyon değişimi, kromatografi, düşük ph, solvent-deterjan, nanofiltrasyon	%5 <50 %10 <100
Tegelin	Er-kim	Liyofilize	Sükroz	Cohn-Oncley fraksiyonu, derin filtrasyon, ultrafiltrasyon, nanofiltrasyon, düşük Ph pepsin uygulaması	17
Gamunex	Biem	Likit	Glisin	Kaprilat/Kromatografi	0,046 mg/dL
Kiovig	Baxter	Liyofilize	Glisin	Cohn-Oncley soğuk etanol fraksiyonu, solvent detarjan (S/D), nanofiltrasyon (35 nm), düşük pH'da ve yüksek ısıda inkübasyon, pastörizasyon (21-23 gün)	<0,14 mg/mL
Ig vena	Onko İlaç	Likit	Maltoz	Solvent-deterjan	<0,05 mg

PEG: perkütan endoskopik gastrostomi

- Miyalji, sırt ağrısı, artralji
- Ateş, terleme, yüzde kızarıklık, hipo/hipertansiyon, taşikardi
- Anaflaktik/anaflaktoik reaksiyon
- Anksiyete, yorgunluk
- IgA eksikliği olan hastalarda anaflaksi: IgG ve IgE yapısındaki anti-IgA antikörlerine bağlı olduğu düşünülmekle birlikte halen tartışmalıdır. Bu nedenle bu hastalarda IgA içeriği daha düşük olan IgA preparatları tercih edilmektedir (10). Düşük IgA içeren preparatlara rağmen allerjik reaksiyon gelişmesi halinde subkutan İVİG kullanılabilir (11).

2) Gecikmiş yan etkiler: Altı saat-1 hafta arasında oluşan yan etkilerdir.

a) Nörolojik yan etkiler: Migren benzeri baş ağrısı ve aseptik menenjit nörolojik yan etkiler arasında yer alır. Baş ağrısına bulantı, kusma, fotofobi, kas krampları eşlik edebilir. Bazı tip baş ağrıları dirençli ve çok şiddetli olup ağrıya ense sertliği ve ateş yakınmaları da eklenebilir. Bu durumda lomber ponksiyon yapılması halinde beyin-omurilik sıvısında pleositoz görülür ve tablo aseptik menenjit olarak adlandırılır. Aseptik menenjit daha çok yüksek doz İVİG kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (9).

b) Tromboembolik komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, daha önce geçirilmiş embolik atak, sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi tromboemboli için risk etmenleridir. Ayrıca herediter trombofili, katater, otoimmünite, ileri yaş östrojen kullanımı ve immobilizasyonda risk etmenleri arasında

yer alır. Genellikle yüksek doz ve hızlı enfüzyon sonrası görülmektedir. Bölgesel tromboembolik olaydan akut miyokard infarktüsü, koroner sendrom, inme, derin ven trombozuna kadar değişen tromboembolik olaylar görülebilir (9, 12, 13).

c) Nefrolojik yan etkiler: Akut böbrek yetersizliği, hiponatremi ve psödohiponatremi bu sorunların başında gelmektedir. İntravenöz immünglobülin kullanımına bağlı akut böbrek yetersizliği olguların %1'inden daha azında görülmektedir (14). Bulgusuz kreatinin yüksekliğinden anürik böbrek yetersizliğine kadar değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Genellikle yüksek doz İVİG kullanımı sonrasında görülmekte ve genellikle 4-10 gün içinde kendiliğinden düzelmektedir. Böbrek yetersizliğinin İVİG preparatları içinde bulunan ve metabolize edilemeyen sükrozun tübüler geri emilimi sonucu tübülüslerde birikip tıkanmaya yol açarak geliştiği düşünülmektedir (7-9).

İntravenöz immünglobülin sonrasında gelişen gerçek hiponatreminin ürün içindeki sükroz ve serbest su yüküne bağlı olduğu düşünülmektedir. Sükroz intravasküler alandan ekstravasküler alana sıvı geçişini sağlayarak, serbest su ise daha çok tübülüs hasarı olan kişilerde su yükü yaratarak hiponatremiye sebep olmaktadır (15).

Psödohiponatremi ise İVİG'in içerisinde bulunan protein ve lipitlere bağlı olarak gelişmektedir (15).

d) Hematolojik yan etkiler: Coomb's pozitifliği, hemolitik anemi ve nötropeni İVİG kullanımının yol açtığı

Tablo 2. İntravenöz immünglobülin kullanım alanları*

Birincil gerekçeler	Hematolojik Hastalıklar
Alloimmün trombositopeni	Kronik İTP
Kronik enflamatuar demiyelinizan poliradikülönöropati	Edinsel aplastik anemi (parvovirüs ile ilişkili olmayan)
Gullian-Barré sendromu	Aplastik anemi/pansitopeni
Yenidoğan hemolitik hastalığı	Otoimmün nötropeni
Birincil immün yetersizlik	Nörolojik Hastalıklar
Birincil immün yetersizlikte doğuştan hipertiroidi	Yüksek doz steroidin etkisiz olduğu kazanılmış yaygın ensefalomyelit
İTP (akut ve persistan)	Otoimmün ansefalit
Kawasaki hastalığı	Kompleks rejijonal ağrı sendromu
Paraprotein ilişkili demiyelinizan nöropati	Nöromiyotoni
Toksik epidermal nekroz, Steven-Jhonson sendromu	Dirençli çocukluk çağı epilepsisi
İkincil gerekçeler	Opsoklonus, miyoklonus
Edinsel eritroid aplazi	Akut idiyopatik disotonomi
Otoimmün doğuştan kalp bloğu	Kronik fasyal ağrı
Otoimmün hemolitik anemi	Diyabetik proksimal nöropati
Otoimmün üveit	Enfeksiyon Hastalıkları
Pıhtılaşma faktör inhibitörleri varlığı	İntramüsküler enjeksiyonun kontrendike olduğu veya hiperimmünglobülinin bulunamadığı viral veya patojenik enfeksiyonların koruyucu tedavisinde
Hemofagositik sendromlar	Piyoderma gangrenozum
İmmünobüllöz hastalıklar	Diğer
Enflamatuar nöropati	Ürtiker (şiddetli/dirençli)
Multifokal motor nöropati	Atopik dermatit/egzema
Miyastenia gravis (Lambert-Eaton dahil)	Hemolitik üremik sendrom
Nekrozitan stafilokokkal sepsis	T/B hücre ile ilişkili olmayan paraneoplastik sendromlar
Posttransfüzyon purpura	Kullanımı için kanıt olmayan hastalıklar
Rasmussen sendromu	Çocuk HIV enfeksiyonuna bağlı immün yetersizlik
İkincil antikor yetersizliği	Adrenolökodistrofi
Şiddetli ve tekrarlayan Clostridium Difficile koliti	Alzheimer hastalığı
Stafilokokkal veya streptokokkal toksik şok sendromu	Amliyotropik lateral skleroz
Stiff-Person sendromu	Kronik yorgunluk sendromu
Solid organ transplantasyonu	Kritik nöropatik hastalık
Üçüncül gerekçeler	Müльтиpl skleroz
Romatolojik Hastalıklar	Romatoid artrit
Ağır antifosfolipit sendromu	Yenidoğan sepsisi (tedavi veya koruma amaçlı)
Antifosfolipit antikorları ile ilişkili beyin infarktı	Spesifik enfeksiyon veya C. Difficile ile ilişkisiz yoğun bakım sepsisi
Merkezi sinir sistemi vaskülit	Astım
Sistemik juvenil idiyopatik artrit	Graves oftalmopatisi
Sistemik vaskülit ve ANCA (+) hastalıklar	Başarısız tüp bebek uygulamaları
PANDAS	Tekrarlayan gebelik kaybı
SLE (ikincil immün sitopeni ile ilişkisiz)	

*Demand management plan for IVIG use 2012 (Dept. Health London) uyarlanmıştır.

İTP: immün trombositopenik purpura; ANCA: anti-nötrofil sitoplazmik antikor; PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric diagnosis associated with streptococcal infections (Streptokok İnfeksiyonu Sonucu Gelişen Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalıklar); SLE: sistemik lupus eritematozus; HIV: human immunodeficiency virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)

hematolojik yan etkiler arasında sayılmaktadır. Bir çok hastada subklinik hafif derecede Coomb's pozitifliği bildirilmektedir. Ancak klinik olarak şiddetli hemolize yol açan Coomb's pozitif hemolitik anemiler de olabilmektedir. Gelişen hemolitik aneminin İVİG preparatı içinde bulunan eritrosit alloantikörlerine (anti-A, anti-B ve anti-D) bağlı olduğu düşünülmektedir (16-18).

İntravenöz immünglobülin kullanımına bağlı geçici nötropeniler görülebilir. Bunun immünglobülin veya kompleman aracılı nötrofil aktivasyonuna ve artmış adezyon molekülleri aracılığı ile gelişen nötrofil agregasyon veya göçüne bağlı olabileceği düşünülmektedir. Diğer taraftan, İVİG içinde bulunan anti-nötrofil antikor veya siyalik asit bağlayan immünglobülin benzeri lektinlerin (*sialic acid binding Ig-like lectin-9-Siglec-9*) de nötropeniye yol açabileceği düşünülmektedir (19-21).

e) Dermatolojik yan etkiler: İntravenöz immünglobülin kullanımı sonrası deride dishidroza (el ve ayaklarda küçük veziküller hastalık) ve ekzematöz reaksiyonlar görülebilir. Genellikle topikal steroidlere iyi yanıt alınır (22).

f) Akciğer ile ilgili yan etkiler: Dispne veya hışıltı daha sık görülmekte, ancak nadiren akciğer embolisi, akciğer ödemi, plevrada sıvı ve transfüzyonla ilişkili akciğer hastalığı (TRALI) gibi ciddi yan etkiler de bildirilmektedir (23-25).

3) Geç reaksiyonlar: İntravenöz immünglobülin kullanımından haftalar-aylar sonra görülen yan etkilerdir.

- İntravenöz immünglobülin ile geçen pasif antiviral ve antibakteriyel antikorlar serolojik sonuçları etkilemekte ve aşırıya karşı cevabı engellemektedir. Bu nedenle, Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA: Infectious Diseases Society of America) 2013 rehberinde canlı virüs aşuların düşük doz (400 mg/kg) İVİG kullanımından sekiz ay, yüksek doz (2 g/kg) İVİG kullanımından da 11 ay sonra yapılması önerilmektedir (26).
- İntravenöz immünglobülinlerle hastalara çok nadir de olsa hepatit B virüsü (HBV), İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV/Human Immunodeficiency Virus), hepatit C virüsü (HCV) gibi virüslerin geçişi bildirilmektedir (2). Bu güne kadar piriyonların geçişine ait herhangi bir bildirim yapılmamıştır. Bunları engellemek için plazma vericilerinin seçiminin dikkatle yapılması, bilinen tüm viral etkenlerin polimeraz zincirleme tepkimesi (Polymerase Chain Reaction-PCR) ile taranması ve viral enfeksi-

yonların pencere dönemini atlamamak için transaminazlarının kontrol edilmesi çok önemlidir. Hatta bu işlemler yapılmış olsa bile sonra alınmış olan verici plazması aynı vericiden tekrar plazma alınıp test edilene kadar saklanmalı ve ancak ikinci örneğe ait testler negatif bulunursa kullanılmalıdır. Tüm üretici kuruluşlar ilave olarak tamamlayıcı arıtma ve virüs öldürme işlemlerini (özellikle etanol ile çöktürme, yağ asidi tedavisi, derin filtrasyon, kromatografi, zarflı virüsler için solvent/deterjan tedavisi ve zarfsız virüsler için viral filtrasyon) yapmalıdır. Yapılan bu arıtma işlemleri ile üretilen İVİG'in patojen içermediği kabul edilse bile İVİG alan hastalar bilmediğimiz daha bir çok virüs/piriyon olasılığına karşı yakın izlenmelidir (27).

Kullanım yerleri

İntravenöz immünglobülin immün yetersizlik durumlarında eksik olanı yerine koyma ve otoimmün/sistemik hastalıklarda ise immün düzenleyici olarak kullanılmaktadır. İntravenöz immünglobülünün kesin gerekçeleri sınırlı olmakla beraber, klinikte bir çok hastalıkta yarar sağladığı gösterilmiştir (28).

1) Yerine koyma tedavisi

a) Birincil immün yetersizliklerde tekrarlayan enfeksiyonlardan korumak amacıyla genellikle 3-4 haftada bir 400-500 mg/kg olacak şekilde uygulanır (6, 29, 30).

b) İkincil immün yetersizliklerde (kronik lenfoid lösemi, multipl miyelom) antikor yapımının azalmasına bağlı olarak gelişecek ciddi ve tekrarlayan enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla koruyucu olarak benzer doz ve sıklıkta kullanılmaktadır (31).

c) Çocukluk çağında kazanılmış immün yetersizlik durumlarında: HIV pozitif çocuklarda hipogamaglobülinemiye bağlı fırsata enfeksiyonlar, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve/veya etkisiz antibiyotik ve antiretroviral tedavide 0,2-0,4 g/kg her dört haftada bir kullanılabilir (29, 30).

2) İmmün sistem düzenleyici

Yüksek doz İVİG antiinflamatuvar ve immün sistemi baskılayıcı olarak etki göstermektedir. Bu etkisinden yararlanılarak otoimmün ve/veya enflamatuvar hastalıklar, hematolojik, romatolojik ve nörolojik hastalıklarda kullanılmaktadır.

a) İmmün trombositopenik purpura (İTP): Kanamalı akut İTP ve cerrahi girişime hazırlanan hastalarda İVİG

ilk tercih olarak 1 g/kg/gün dozunda iki gün veya 0,4 g/kg/gün dozunda beş gün olarak kullanılabilir (6, 28, 32).

b) Kawasaki hastalığı: Burada 2 g/kg tek gün veya beş güne bölünmüş dozlar halinde önerilmektedir. Beş güne bölünmüş uygulamanın koroner arter anevrizmasını engellemekte daha etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalığın tedavisinde İVİG'e ek olarak asetilsalisilik asit kullanılmaktadır (28, 30, 33).

c) Gullian-Barré Sendromu: İntravenöz immünglobülin kullanımı ile iki hafta içinde iyileşme gözlenmektedir. Tedavi için 1 g/kg/gün dozunda iki gün veya 0,5 g/kg/gün dozunda beş gün İVİG kullanılabilir (28, 34).

Yukarıda anlatılan hastalıklar dışında da İVİG kullanılabilen hastalıklar bulunmakta ve bunlar Tablo 2'de görülmektedir.

Sonuç olarak, tıbbın hemen hemen her alanında 40 yılı aşkın süredir değişik zamanlarda ve dozlarda kesin ve kısmi gerekçeleri olan ve biyolojik ürünlerin başında gelen intravenöz immünglobülinler plazma endüstrisinin gelişmesi ile ülkemizde ve dünyada daha çok kullanılmaktadır. Kullanımını kısıtlayan yaygın, kesin ve ciddi yan etkileri bulunmamakta ancak tedavide kesin başarılar elde edilememiş olan pek çok hastalıkta yararlı olabilmemesine yönelik araştırmalar sürmektedir. Hastalıkların etiolojisi düşünüldüğünde konağın savunmasını, iç ve dıştan gelen her türlü etkene karşı güçlendirmek tıbbın en önemli tedavi edici amaçlarından biridir. Bunu sağlamada önemli rol üstlenen İVİG güvenlik ve kalite açısından daha da gelişerek ve üretimi yaygınlaştırarak kullanılmaya devam edilecektir.

Hakem değerlendirmesi: Bu makale Editörler Kurulu'nun davetiyle hazırlanmış ve bilimsel değerlendirme Editörler Kurulu tarafından yapılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - B.Z.; Tasarım - B.Z., B.K.; Denetleme - B.Z.; Kaynaklar - B.Z., B.K.; Malzemeler - B.Z., B.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - B.Z., B.K.; Analiz ve/veya yorum - B.Z., B.K.; Literatür taraması - B.Z., B.K.; Yazıyı yazan - B.Z., B.K.; Eleştirel inceleme - B.Z.; Diğer - B.Z., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: This manuscript was prepared by the invitation of the Editorial Board and its scientific evaluation was carried out by the Editorial Board.

Author Contributions: Concept - B.Z.; Design - B.Z., B.K.; Supervision - B.Z.; Funding - B.Z., B.K.; Materials - B.Z., B.K.; Data Collection and/or Processing - B.Z., B.K.; Analysis and/or Interpretation - B.Z., B.K.; Literature Review - B.Z., B.K.; Writer - B.Z., B.K.; Critical Review - B.Z.; Other - B.Z., B.K.

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. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Ped Clin of North Am* 2000; 13: 55-69.
2. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 513-33. [CrossRef]
3. Simon HU, Spath PJ. IVIG-mechanism of action. *Allergy* 2003; 58: 543-52. [CrossRef]
4. Hartung HP. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIG. *J Neurol* 2008; 255: 3-6. [CrossRef]
5. Negi VS, Elluru S, Siberil S, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the Clinical Use and Mechanism of Action. *J Clin Immunol* 2007; 27: 233-45. [CrossRef]
6. Thampakkul S, Ballou M. Replacement intravenous immune serum immunoglobulin therapy in patients with antibody immune deficiency. *Immunol Allergy Clin North America* 2001; 21: 165-84. [CrossRef]
7. Pierce LR, Jain N. Risk Associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 2003; 17,4: 241-51. [CrossRef]
8. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 525-53. [CrossRef]
9. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013; 171-8. [CrossRef]
10. Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 628-34. [CrossRef]
11. Sundin U, Nava S, Hammarstrom L. Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 341-6. [CrossRef]
12. Katz U, Shoenfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus* 2005; 14: 802-8. [CrossRef]
13. Marie I, Maurey G, Herve F, Hellot MF, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous

- thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol* 2006; 155: 714-21. [\[CrossRef\]](#)
14. Fakhouri F. Intravenous immunoglobulins and acute renal failure: mechanism and prevention. *Rev Med Interne* 2007; 28: 11-4.
 15. Nguyen MK, Rastogi A, Kurtz I. True hyponatremia secondary to intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 124-6. [\[CrossRef\]](#)
 16. Daw Z, Padmore R, Neurath D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion* 2008; 48: 1598-601. [\[CrossRef\]](#)
 17. Pintova S, Bhardwaj A, Aledort LM. IVIG-A hemolytic culprit. *N Engl J Med* 2012; 367: 974-6. [\[CrossRef\]](#)
 18. Mohamed M, Bates G, Eastley B. Massive intravascular haemolysis after high dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Haematol* 2013; 160: 570. [\[CrossRef\]](#)
 19. Gerebenau MD. Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin (letter). *N Engl J Med* 1992; 326: 271.
 20. Ben-Chetrit E, Putterman C. Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 1992; 326: 270-1. [\[CrossRef\]](#)
 21. von Gunten S, Schaub A, Vogel M, et al. Immunologic and functional evidence for anti-Siglec-9 autoantibodies in intravenous immunoglobulin preparations. *Blood* 2006; 108: 4255-9. [\[CrossRef\]](#)
 22. Gerstenblith MR, Antony AK, Junkins-Hopkins JM, Abuav R. Pompholyx and eczematous reactions associated with intravenous immunoglobulin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 312-6. [\[CrossRef\]](#)
 23. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001; 41: 64-8. [\[CrossRef\]](#)
 24. Moalic V, Vaillant C, Ferec C. Transfusion related acute lung injury (TRALI): an unrecognized pathology [In French]. *Pathol Biol (Paris)* 2005; 53: 111-5. [\[CrossRef\]](#)
 25. Berger-Achituv S, Ellis MH, Curtis BR, Wolach B. Transfusion-related acute lung injury following intravenous anti-D administration in an adolescent. *Am J Hematol* 2008; 83: 676-8. [\[CrossRef\]](#)
 26. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *CID* 2014; 58: 44-100. [\[CrossRef\]](#)
 27. Burnouf T, Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventative strategies. *Blood Reviews* 2000; 14: 94-110. [\[CrossRef\]](#)
 28. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI). Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 2009; 7: 216-34.
 29. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003; 43: 1460-80. [\[CrossRef\]](#)
 30. Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG). *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 3-25. [\[CrossRef\]](#)
 31. Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21: S9-56. [\[CrossRef\]](#)
 32. Zulfikar B, Atılgan N, Ovalı F, ve ark. Çocukluk çağı kronik idiyopatik purpura olgularında intravenöz immünglobülin. *Tıp Fak Mecm* 1990; 53: 79-90.
 33. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haine L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD004000.
 34. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD002063.