

ÖZGÜN OLMAYAN İMÜNOGLOBİLİN KULLANIMI

Güçhan Alanoğlu

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Isparta

İntravenöz imünoglobilin (İVİG) dünyada en yaygın kullanılan plazma ürünüdür. İVİG binlerce sağlıklı vericiden sağlanan plazmaların havuzlanması ile elde edilen normal insan poliklonal IgG nin tedavi edici preparatıdır (1). Enfüzyon yapılan imünoglobilinlerin yarı ömrü 3 haftadır. Yalnızca IgG₃ nin yarı ömrü 1 haftadır. IgG yanında IgA, IgM, IgG F(ab)₂ parçaları, solübl CD4, CD8 ve TGFβ içerir. İVİG bakterisi, virus hem de idiotip dahil çok geniş bir antijen özgüllüğüne sahiptir (2).

Başlangıçta birincil ve ikincil immün yetmezliklerde yerine koyma tedavisi olarak kullanım alanı bulmuşken günümüzde birçok otoimmün ve sistemik enflamatuar hastaların tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk defa 1981 de birincil ve ikincil immün yetmezliklerin tedavisinde ruhsat almıştır. Kalıtsal immün yetmezliği ve trombopenisi olan bir hastaya İVİG kullanımı sırasında trombosit sayısının artışının Imbach ve ark. tarafından gözlenmesinden sonra yüksek doz İVİG tedavisi otoimmün hastalıklarda kullanım alanına girmiştir (3).

Etki mekanizması

İVİG etki mekanizması çok karışıktır. Etkisini Fc reseptörlerinin ekspresyon ve işlevlerinde değişiklik yaparak, sitokin ağı ve kompleman aktivasyonu ile etkileşerek, antiidiotip antikolar, dentritik hücrelerde değişiklik yaparak, T ve B hücrelerinin uyararak, diferansiyon ve diğer işlevlerinde değişiklik yaparak göstermektedir (1,4).

İVİG nin Fc ilişkili etkisi:

IgG antijenik hedefleri tanıyan ve antikor değişkenliğini sağlayan Fab bölgesini içerir. Fc bölgesi; antikorun fagositler üzerinde ki Fc gamma reseptörleri ile bağlanmasını sağlar. Hedef hücrelerde bu İVİG in Fc parçası ile FcγR nin etkileşmesi; İVİG nin enflamasyonu engelleyici etkisini açıklamaktadır. Trombositlere karşı gelişen antikolarla karakterize bir hastalık olan immün trombositopenik purpurada (ITP) trombosit temizlenmesi retikuloendothelyal sistemdeki

makrofaj ve monositlerde bulunan Fcγ R ile otoantikoların etkileşmesi ile gerçekleşmektedir. Kompetitif bir şekilde İVİG ile FcγR leri kaplanınca ITP de trombositler daha fazla yıkılmamakta ve sayısı artmaktadır (1,4-7).

Antiidiotipik antikolar

İVİG ile otoantikoların idiotipik determinantlarının etkileşimi *in vivo* olarak İVİG in otoreaktif B hücre klonu üzerindeki etkisini açıklar. Hastalıkla ilişkili antikolarla karşı antiidiotiplerin olması İVİG in Myastenia Gravis(MG), Lambert-Eaton sendromu ve antikor aracılı nöropatilerdeki etkinliğini açıklamada faydalı olmaktadır (1,2).

Kompleman aracılı hasarın azaltılması

Kompleman ile İVİG etkileşmesi sonucu C5b- 9 membran atak kompleksi, dolayısıyla kompleman aracılı doku hasarı oluşmaz. İVİG in asıl anti enflamatuar etkisi buna dayanır. Ciddi dermatomyozit, Guillain Barre sendromu (GBS), MG ve Kawazaki hastalığında bu mekanizma ile etkin olmaktadır (1,6).

Sitokin yapımının düzenlenmesi:

Özellikle enflamatuar myopati, demyelizan nöropati ve MG gibi nörolojik hastalıklarda İVİG anti enflamatuar etkisini sitokin yapımının düzenlenmesi ile yapmaktadır (1).

Antijen sunan hücreler, T ve B lenfositleri ile etkileşim

İmünoglobulinlerin idiotiplerine bağlanma yanında İVİG T, B hücreleri ve monositlere de bağlanarak otoreaktivitenin kontrolünü ve self toleransın teminini sağlamaktadır (1).

Dendritik hücrelerle etkileşim

Dendritik hücreler(DH), T hücre aktivasyonunda İVİG nin birincil immüno baskılayıcı etkisini sağlayan araçlardır. Yüksek tedavi edici dozlarda sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalarında İVİG dendritik hücre gelişimini engelleyerek HLA ve CD80/CD86 ekspresyonunu engeller. Tam tersi düşük dozlarda ise DH diferansiyasyonunda etkindir. Yaygın değiş-



ken immün yetmezlik durumunda bozuk olan DH gelişimi İVİG ile düzeltilmektedir (1).

İVİG üretimi ve kimyasal özellikleri

Plazma iki yoldan elde edilir. (i). %20 oranında kan vericileri (ii). %80 Plazma vericilerinden plazmaferez ile. Dünya sağlık örgütüne göre ürün şu kriterleri doldurmalıdır: 1. Ürün en az 1000 vericiden elde edilmiş olmalıdır. 2. Ürün en az %90 bütünlüğü bozulmamış sağlam IgG, çok az IgA ve IgM bulundurulmalıdır. 3. IgG alt grupları sağlıklı bireylerde ki oranlara uymalıdır. IgG1%60, IgG2 %29.4, IgG3 %6.5, IgG4 %4.1. 4. Ürün içinde agregat, prekallikrein aktivatörü, kinin, plazmin olmamalıdır. 5. İmünoglobulin biokimyasal olarak çok az değiştirilmiş olmalıdır. 6. HIV 1/2 antikorları, HB_s Ag, HCV antikorları taranmış olmalıdır (1,8).

İVİG klinik kullanımı

İVİG ilk kullanımı immün yetmezlik hastalıklarında yerine koyma amaçlı olmuştur. Şu an otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarda çok geniş kullanım alanı bulmuştur. İVİG iki ana doz şeması ile kullanılmaktadır. (i) Düşük doz yerine koyma tedavisi (ii)Yüksek doz immünomodulatuvar ya da anti-enflamatuvar etki.

Yerine koyma tedavisi (düşük doz)

Birincil İmmün yetmezlikler: Birincil immün yetmezliklerde enfeksiyonlardan korumak amacıyla kullanılmaktadır. Serum IgG düzeylerinin 500mg/dL üzerinde olduğunda akciğer enfeksiyon ve komplikasyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Bu düzeye ulaşmak için her 3- 4 haftada bir 300-500 mg/kg İVİG uygulanması önerilmektedir (1,11)

İkincil İmmün yetmezlik: Erişkin: B hücre malignitelerinde (KLL, MM) ikincil immün yetmezlik; azalmış antikor yapımına bağlı olarak artmış enfeksiyon riski olarak ortaya çıkar. (i)Eğer hayatı tehdit eden enfeksiyon, (ii)Klinik olarak anlamlı tekrarlayıcı enfeksiyonların nedeni düşük poliklonal imünoglobulin seviyeleri düşünülüyorsa koruyucu amaçla uygulanabilir. 250mg/kg her 4 haftada bir uygulanması önerilmektedir (8). Pediyatrik: Hematolojik maligniteli çocuklarda rutin kullanılması önerilmemektedir. Çocuklarda da hipogamaglobulinemi varsa, ciddi enfeksiyon yada tekrarlayıcı sinopulmoner enfeksiyon varsa kullanılabilir (1,8,12,13). İVİG uygulanması ile pediyatrik HIV enfeksiyonunda bakteriyel enfeksiyon riski azalmaktadır. Ayrıca primer HIV ilişkili trombositopenide aktif kanama olduğunda ya da trombosit değeri 10000 altında olduğunda 1g/kg 2 gün önerilmektedir (13). Kemik iliği naklinde İVİG tedavisi enfeksiyon riski, sepsis, trombosit gereksinimi ve akut GVHD oluşumunu engellediği bildirilmiştir. Ancak günümüzde yeni çıkan antibiotikler, antifungaller ve İVİG nin kendisinin venokluziv hastalık

Tablo 1. İVİG Klinik Kullanımı (1,9)

A.	Yerine Koyma Tedavisi (Düşük Doz)
I.	Birincil immün yetmezlik hastalıkları
II.	İkincil immün yetmezlik hastalıkları B hücre malign hastalıkları (KLL, MM) HIV enfeksiyonu
B.	İmmünomodulatuvar etki (Yüksek Doz)
I.	Hematolojik Hastalıklar ITP* Edinsel immün trombositopeni Otoimmün nötropeni Otoimmün hemolitik anemi Parvovirus B 19 a bağlı kırmızı küre aplazisi Faktör VIII antikor otoimmün Edinsel von Willebrand hastalığı
II.	Nörolojik hastalıklar Guillain-Barre Sendromu (GBS)* Kronik enflamatuvar demiyelizan polinöropati (KEDP)* Multifokal motor nöropati* Multipl skleroz (MS) Myastenia gravis (MG)* Lambert-Eaton sendromu Stiff person sendromu
III.	Romatolojik Hastalıklar Kawasaki hastalığı* ANCA pozitif sistemik vaskulit Polimiyozit Dermatomyozit* Antifosfolipid sendromu Tekrarlayıcı spontan düşük Romatoid artrit ve Felty sendromu Sistemik lupus eritematosus (SLE) Juvenil idiopatik artrit (JIA)
IV.	Dermatolojik Hastalıklar Toksik epidermal nekrolizis(TEN) Otoimmün ciltte bülleşme yapan hastalıklar (Büllöz pemfoid)* Streptokokal toksik şok sendromu Steroid bağımlı ciddi atopik dermatit
V.	Diğer durumlar Graft versus host hastalığı GVHD* Sepsis Steroid bağımlı astım

*İVİG etkisinin kontrollü çalışmalarla kanıtlandığı hastalıklar

yapıcı etki nedeniyle enfeksiyonlardan korunma amacıyla kullanılması önerilmemektedir. Transplant sonrası hipogamaglobulinemi olan hastalarda kullanılmalıdır (1,11,13).

İmmün düzenleyici amacıyla kullanılması (yüksek doz)

Hematolojik hastalıklar

İmmün trombositopenik Purpura (İTP): İVİG ile başarı ile tedavi edilen ilk hastalıktır (3). Pediyatrik İTP: Çocukta akut İTP de trombosit sayımı 20000 altında ise ya da hayatı tehdit eden kanamalarda yüksek doz metilprednizolon, trombosit transfüzyonuna ek olarak uygulanması önerilmektedir. Çocuklarda kronik İTP de kullanılabilir. Rh pozitif, splenektomi yapılmamışlarda antiD tedavisi ile de kullanılabilir. İTP li annelerin yeni doğanlarında eğer trombosit sayısı 20000 altında ise verilebilir. Trombosit sayımı 20000- 50000 arasında ise gerek yoktur. Eğer kafa içi kanama bulguları var ve trombosit sayımı 20000 altında ise İVİG e steroid tedavisi mutlaka eklenmelidir (12,14). Erişkin İTP: Ciddi trombositopeni olan ancak kanaması olmayan erişkin akut İTP sinde İVİG birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Ancak steroidlere karşı bir kontendikasyon varsa uygulanabilir. Erişkinlerde steroide yanıt yoksa veya yanıt yavaş ise ve kronik İTP de splenektomi sonrası ek bir tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilir.

Erişkin akut İTP sinde kanama varsa ya da steroide yanıt yok veya yetersiz ise 1g/kg ardışık 2 gün önerilmektedir. Splenektomi sonrası gerekirse ise 0.5 g/kg 4 gün süre uygulanabilir. Gebelikle ilişkili İTP de İVİG steroidler gibi birinci basamakta önerilmektedir (13).

Saf kırmızı küre aplazisi: İmmün yetmezlikli hastalarda Parvovirus B 19 a bağlı saf kırmızı hücre aplazisi gelişirse İVİG birinci basamak tedavisi amacıyla önerilmektedir. Ancak immün mekanizma ile oluşan saf kırmızı hücre aplazisinde birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Eğer steroid, siklosporin gibi tedavilere yanıt alınmazsa ikinci basamakta kullanılabilir (1,12).

Otoimmün nötropeni: Eğer birinci basamak G-CSF tedavisinde başarısızlık varsa çok nadir durumlarda uygulanabilir. Bunun dışında önerilmemektedir (8,12).

Otoimmün hemolitik anemi: Akut ve kronik otoimmün hemolitik tedavisinde önerilmemektedir. Hayatı tehdit eden durumlarda önerilebilir (12).

Edinsel FVIII inhibitörleri ve edinsel von Willebrand hastalığı: Edinsel FVIII inhibitörü olanlarda tek başına veya steroid eşliğinde hızlı bir yanıt oluşturduğu gösterilmişse de steroid ve immün sistemi baskılayıcı tedavi yaklaşımlarının daha

uygun olduğu savunulmaktadır. Bu nedenle rutin uygulamada önerilmemektedir (8,13).

Aplastik anemi

İVİG tedavisi önerilmemektedir

Fetal / neonatal alloimmün trombositopeni(F/NAİT): F/NAİT fetal trombosit antijenlerine karşı annede gelişen alloantikorlarla oluşan bir durumdur. Bu trombosit antijenleri baba ve fetüs tarafından paylaşılmakta ve plasentayı geçerek fetal trombositlerde harabiyete neden olmaktadır. İlk gebelikte de görülebilir. Hastalık doğumdan önce saptandı ise F/NAİT nin antenatal tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılabilir. Gebe kadının daha önce etkilenmiş gebelik öyküsü varsa İVİG; önceki gebelikte kanama ne zaman oldu ise o zaman da uygulanmalıdır. Eğer gebenin ailesinde F/NAİT varsa veya trombosit alloantikorları taranmışsa kordosentez ile fetusun trombositopenisinin ciddiyeti saptanmalıdır. Uzmanlar genellikle 20 haftada verilmesi ancak kesinlikle 30. haftanın geçilmemesi şeklinde fikir bildirmektedirler. Tüm bu girişimlerin tam teşekküllü bir kadın hastalıkları ve doğum merkezinde yapılması önerilmektedir. F/NAİT olan yeni doğana antijen negatif uyumlu trombosit transfüzyonu birinci basamak tedavi yaklaşımı olmalıdır İVİG buna ek olarak verilebilir. Doz 1g/kg her hafta önerilmektedir (13).

Yeni doğanın hemolitik hastalığı (YDHH): Anneden geçen fetüs eritrositlerine karşı olan antikorlar fetal eritrositlerine bağlanarak hemolize neden olmaktadır. Eğer total serum bilirubin yoğun fototerapiye karşın yükselme eğiliminde yada bilirubin düzeyleri exchange düzeyinde ise İVİG 0.5-1.0 g/kg 2 saat içinde uygulanabilir. Gerekirse aynı doz 12 saat içinde yinelenebilir. Ancak üreticilerin uyarılarına göre verilmiş hızı konusunda dikkatli olmak gerekir (13).

Hemolitik transfüzyon reaksiyonu: Uygunsuz kan transfüzyonu sonucunda oluşur. Hem proflekside hem de rutin tedavisinde önerilmez. Çok ciddi acil durumlarda ancak kullanılabilir (12).

Orak hücreli anemide transfüzyon reaksiyonunda: Hayatı tehdit etmeyen hemolitik transfüzyon reaksiyonunda rutin tedavide önerilmemektedir.

Hemolitik üremik sendrom (HUS), trombotik trombositopenik purpura (TTP): HUS ve TTP nin birinci basamak tedavisinde İVİG nin yeri yoktur. Eğer birinci basamak tedavi etkin olmazsa ek tedavi olarak verilebileceği uzman görüşüdür (13).

Heparin uyarılmış trombositopeni (HİT): Konvansiyonel heparin alan hastaların %2-3 ünde görülür. Heparin tedavisinden 5 veya daha fazla gün sonra trombositopeni gelişmeye başlar. HİT antikorları IgG sınıfından olup trombosit faktör 4 e



karşı gelişir. %90 oranında trombotik komplikasyonlar gözlenir. Bu nedenle HİT de İVİG uygulaması kontendikedir.

Transfüzyon sonrası purpura (TSP): TSP eritrosit ya da trombosit transfüzyonundan yaklaşık 1 hafta sonra ortaya çıkan ciddi trombositopeni ile karakterize nadir rastlanan bir durumdur. Daha çok kadınlarda görülür. İVİG 1g/ kg 2 gün olarak birinci basamak tedavide uygulanması önerilmektedir (13).

Virus ilişkili hemofagositik sendrom: Yeni doğan ve 18 aya kadar çocuklarda görülür. Viral, bakteriyel enfeksiyonlarla birlikteliği bildirilmiştir. Ayrıca juvenil romatoid artrit, Kawasaki hastalığı, erişkinde otoimmün hastalıklar, vaskulit, lösemi, lenfoma da gözlenmiştir. İVİG rutin tedavisinde önerilmektedir.

Özetle hematolojik hastalıkların çoğunda uzman görüşüne göre rutin İVİG kullanılması önerilmemektedir. Rutin kullanımda yeri olan ve tedavi yaklaşımı olarak uygun olan durumlar edinsel kırmızı küre aplazisi, edinsel hipogamaglobulinemi (maligniteye ikincil), fetal/neonatal alloimmün trombositopeni, yenidoğanın hemolitik hastalığı, HIV ilişkili trombositopeni, İTP, transfüzyon sonrası purpuradır. Çok acil ya da hayatı tehdit eden durumlarda istisnai olarak kullanımı uygun olan durumlar: edinsel hemofili, edinsel vWH, otoimmün hemolitik anemi, hemolitik transfüzyon reaksiyonu, orak hücrede hemolitik transfüzyon reaksiyonu, HUS, TTP ve virus ilişkili hemofagositik sendrom. Aplastik anemi ve hematopoetik kök hücre naklinde önerilmezken heparin induced trombositopenide kontendikedir.

Nörolojik hastalıklar

Guillain-Barre sendromu (GBS): İVİG tedavisi akut paralitik GBS da plazma değişimi kadar etkin bulunmuştur. Hastalık semptomlarının başlamasının 2 haftası içinde tedaviye başlanmalıdır. Plazma değişimi ile birlikte uygulamanın ya da yükleme dozu steroid ile vermenin ek bir fayda getirmediği görülmüştür. Uygulama 2g/kg 5 gün içinde yapılmalıdır (11,15).

Multipl sklerosis(MS): Eğer olgu standart immün düzenleyici tedavilere yanıt alınamayan relapsing- remitting MS olgusu ise kullanılabilir. Birincil ya da ikincil ilerleyici MS de yeri yoktur. Doz 1g/kg ayda bir şeklinde uygulanabilir (11,15).

Myastenia Gravis(MG): İVİG ataklarla seyreden MG ve myastenik krizde uygulanabilir. Cerrahiye girecek hastalarda hastaları stabil halde tutmak amacıyla verilebilir. Kronik MS tedavisinde idame amaçlı kullanılmamalıdır. 2g/kg 2- 5 gün içinde uygulanabilir (1,15,16).

İleti bloğu ile olan multifokal motor nöropati (MMN): Steroidlerin etkisi hem çok az olup hem de bazen zararlı olabilmek-

tedir. İVİG kas gücünü arttırmakta ve nörolojik hasar skorlarının düzelmesini sağlamaktadır. Birinci basamak tedavide İVİG önerilmektedir (11, 15)

Lambert-Eaton sendromu (LES): Kalsiyum kanallarına karşı antikörlerle belirlenen myopatik ve myastenik özellikleri olan bir sendromdur. Standart immün baskılayıcı tedaviye yanıt alınmaz ise kullanılabilir (1,11,15)

Opsoklonus-myoklonus: İVİG tedavisinde kullanılabilir (15).

Paraproteinemik nöropati: IgM paraproteinemik nöropatide kullanılması önerilememektedir (15).

Streptokoklarla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar (PANDAS): Tedavisinde İVİG önerilebilir (15).

POEMS sendromu: Önerilmemektedir (15).

Stiff person sendromu. Gövde ve proksimal kaslarda rijidite ve glutamik asid dekarboksilaza karşı antikörler ile karakterize bir hastalıktır. Eğer GABA tedavisi etkin olamazsa İVİG uygun bir tedavi seçimidir (12, 16).

Dermatomyozit: Standart tedavilere dirençli olgularda İVİG in etkinliği gösterilmiştir. Tek başına önerilmemelidir. Ek tedavi olarak planlanabilir (11,12).

Kronik enflamatuvar demyelizan polinöropati (KEDP): Yeni başlangıçlı hastalarda kısa süreli tedavide uygulanabilir. Uzun süreli tedavide immün baskılayıcı tedavilere eşlik etmelidir.

Diabetik nöropati: Önerilmemektedir.

Nörolojik hastalıklarda İVİG kullanımı şöyle özetlenebilir. Özel durumlarda kullanılabilen hastalıklar: akut dissemine ensefalomyelit, KEDP, dermatomyozit, GBS, LES, MMN, MG, opsoklonus-myoklonus, PANDAS, stiff person sendromu. Şu hastalıklarda ise İVİG önerilmemektedir: adrenölkodistrofi, amyotrofik lateral skleroz, otizm, POEMS sendromu, paraproteinemik nöropati (8,12).

Romatolojik hastalıklar

Hem deneysel hem de klinik çalışmalar birçok romatolojik hastalıklarda İVİG tedavisinin etkin olabileceğini göstermektedir.

Kawasaki sendromu: Çocukluk çağı vaskuliti olan bu hastalıkta tek yüksek doz İVİG aspirin eşliğinde uygulandığında 48 saat içinde %85 hastada ateş düşürmektedir. Semptomların başladığı ilk 10 gün içinde 2 g/kg dozunda uygulanmalıdır (1,8,11).

Tablo 2. FDA onaylı İVİG kullanımı (8,10)

Hastalık	İVİG dozları
İTP	5 gün 400mg/kg/gün ya da 1g/kg/gün
Birincil immün yetmezlik	Aylık 300-400 mg/kg
İkincil immün yetmezlik	Aylık, 400 mg/kg
Pediyatrik HIV enfeksiyonu	2- 4 haftada bir, 200-400 mg/kg
GVHD engellenmesi ve Erişkin KİT enfeksiyonlarında	Haftalık 500-1000 mgr/kg
Kawasaki sendromu	tek doz 2g/kg, aspirin 80-100 mg eşliğinde

Sistemik vaskulit: ANCA pozitif sistemik vaskulitler standart immün baskılayıcı tedaviye yanıt vermiyorsa destekleyici tedavi olarak kullanılmıştır. Organ tutulumu olmayan olgularda cesaret verici sonuçlar bildirilmektedir. Ancak mixed kriyoglobulinemide eksojen IgG ve intrinsek IgM romatoid faktöre bağlı akut böbrek yetmezliği riski vardır (1).

Sistemik lupus eritematosus (SLE): Yüksek dozun etkin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Standart immün baskılayıcı tedavi sonrasında proliferatif lupus nefritinde idame siklofosamid tedavisi kadar etkin bulunmuştur (11).

Juvenil romatoid artrit, Sjögren sendromu, antifosfolipid sendromu gibi romatolojik hastalıklarda da faydalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (1,8).

Toksik şok sendromu: İVİG içerdiği superantijen nötralizan antikorları ile streptokokal toksik şokta etkili olmaktadır (8,11).

Birdshot retinokoriopati(BR) ve otoimmün uveit: BR bilateral otoimmün posterior uveit olup yoğun immün baskılayıcı tedavi kullanmak gerekmektedir. İVİG ile umut vaat eden çalışmalar vardır (11).

Dermatolojik hastalıklar

Yayınlanan olguların çoğunluğu bül hakim olan hastalıklarda bülleşmeyi ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir. Steven Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolisis, pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, büllöz pemfigoidde İVİG ile düzelme bildirilmiştir. Ayrıca atopik dermatit, kronik immün urtiker, pyoderma gangrenozum, eritema multiforme de olgu bildirimleri şeklinde faydası rapor edilmiştir (1,11,16).

Tekrarlayıcı spontan düşüklerde metaanaliz ile etkin olmadığı gösterilse de ufak olgu sunumları şeklinde faydalı olabileceği bildirilmektedir (2,8,16).

Güvenlik ve yan etkileri

Herhangi bir kan ürününden enfeksiyon ajanının geçme potansiyeli her zaman mevcuttur. Ancak 1990 ların başında hepatit C nin geçişinin görülmesinden sonra FDA tarafından çok sıkı güvenlik tedbirleri uygulanmaya başlanmıştır.

İVİG tedavisi FDA onaylı endikasyonları (Tablo 2) yanında birçok hastalıkta onay dışı olarak geniş kullanım alanı bulmuştur. İVİG uygulamaları sırasında gözlenen yan etkilerin çoğu hafif ve geçici başağrısı, sıcak basması, ateş, döküntü, halsizlik, bulantı, ishal, kan basıncı değişiklikleri ve taşikardi şeklindedir. Yan etki %2-25 oranında görülmektedir (17,18). Hafif yan etkiler olduğunda 500-1000 mg asetaminofen uygulamalıdır. Bulantı için antiemetik tedavi planlanmalıdır. Tansiyon başağrıları daha önce hipertansiyon saptanmış bireylerde daha sık görülür. Ek antihipertansif ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ve enfüzyon hızının azaltılması etkin olur. Urtiker oluşumunda 25- 50 mg difenhidramin ve/veya ufak doz steroid uygulanabilir.

İVİG ile ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Şans eseri bu yan etki nadiren görülmektedir. Ciddi yan etkiler genellikle altta risk faktörü olan ya da eşlik eden hastalığı olanlarda daha fazla görülmektedir. Bu nedenle İVİG uygulanacak hastalardan çok detaylı bir tıbbi öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır(19) Ciddi yan etkiler akut böbrek yetmezliği, inme, myokard enfarktüsü, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli, anafaksi ve aseptik menenjit olarak özetlenebilir.

Akut böbrek yetmezliği % 90 İVİG ürünü içinde sabitleyici olarak sükröz kullanılan ürünlerde gözlenmiştir. Ozmotik nefroza neden olmaktadır. Akut böbrek yetmezliği 2g/kg/siklus gibi yüksek doz alan hastalarda görülmektedir. Sıklıkla ilk siklusda, daha önce hipertansiyonu ve/veya diabetes mellitusu olan, yetersiz hidrasyonu olan, 65 yaş üzeri başka nefrotoksik ilaç alan olgularda gelişmektedir. Vakaların yarısında dializ ihtiyacı olup 2 haftadan kısa zamanda dializ gereksinimi kalmamaktadır. Bu olgularda yeterli hidrasyon sağlanmalı, doz aşımı, önerilen hızda artış yapılmamalıdır. İdrar çıkışı sıkı kontrol edilmelidir (19)

İnme: Nadir ancak ölüm potansiyeli olan bir İVİG yan etkisidir. %0.6 oranında görülmektedir. Yüksek doz tedavi alınından 24 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Daha önce inme geçiren, karotid arter stenozu olan, kronik hipertansiyon ve polisitemia vera gibi hiperkoaguabl durumlarda daha sık görülmektedir. Bu nedenle bu tip hastalarda İVİG endikasyonu koyarken fayda-zarar dengesi iyi düşünülmelidir.

Myokard enfarktüsü(MI): Nadir ancak ölüme sonuçlanabilecek bir yan etkidir. Olguların yarısında yüksek doz sonrası görülmektedir. Daha önce geçirilmiş MI, hipertansiyon, yeni geçirilmiş by pass cerrahisi, diabetes mellitus risk faktörleridir (18,20).



Diğer trombotik yan etkiler: DVT, pulmoner emboli nadiren santral retinal ven trombozu bildirilmiştir. Risk faktörleri daha önce geçirilmiş tromboemboli, uzun süreli hareketsiz kalma, bilinen hiperkoaguabl durumlar olarak özetlenebilir (18,20,21).

Anaflaksi: Nadiren görülmektedir. Bu hastalarda IgA eksikliği olup IgE altsınıfı anti-IgA antikorları serumlarında saptanmıştır. 1/400- 1/3000 oranında görülmektedir. Bazı İVİG ürünlerinin içinde diğerlerine göre daha az IgA olsa da çok az miktarla bile anaflaksi gelişebilir (19).

Aseptik menenjit: Yüksek doz alan hastalarda başağrısı, bulantı, kusma, fotofobi, ağırlı göz hareketleri ile ortaya çıkar. Genellikle dozun uygulanmasından 24 saat sonra gelişir. Menenjit semptomları kendi içinde sınırlanma eğilimindedir. Bulguların başlangıcından sonra 5 gün içinde düzelir. Steroid verilebilirse de özgün bir tedavisi yoktur. Sıkı takip önerilmektedir (18,19).

Kaynaklar

1. Negi VS, Elluru S, Siberil S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol.* 2007 May;27(3):233-45.
2. Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity.* 2005 Mar;38(2):123-37.
3. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, Rossi E, Schoni M, Vest M, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981 Jun 6;1(8232):1228-31.
4. Simon HU, Spath PJ. IVIG--mechanisms of action. *Allergy.* 2003 Jul;58(7):543-52.
5. Sewell WA, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology.* 2002 Dec;107(4):387-93.
6. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6;345(10):747-55.
7. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 1999 Jan 21;340(3):227-8.
8. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion.* 2003 Oct;43(10):1460-80.
9. Ephrem A, Misra N, Hassan G, Dasgupta S, Delignat S, Van Huyen JP, Chamat S, Prost F, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Kazatchkine MD. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Med.* 2005 Dec;5(4):135-40.
10. Lemieux R, Bazin R, Neron S. Therapeutic intravenous immunoglobulins. *Mol Immunol.* 2005 May;42(7):839-48.
11. Jolles S, Sewell WA, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2005 Oct;142(1):1-11.
12. Robinson P, Anderson D, Brouwers M, Feasby TE, Hume H; IVIG Hematology and Neurology Expert Panels. Evidence-based guidelines

Özet olarak İVİG yan etkilerinden kaçınmak için şu önlemler alınmalıdır. Karar aşamasında İVİG tedavisinin riskleri ve hastanın mevcut risk faktörleri iyi değerlendirilmeli, uygun ürün seçilmeli, uygun dozda ve hızda verilmelidir. Enfüzyon sırasında ve sonrasında sıkı takip edilmeli, gerekli ise enfüzyon öncesi uygun öncül tedaviler yapılmalıdır (22).

Sonuç

İVİG tedavisi uygun gerekçelerle uygulandığında etkin bir tedavi yaklaşımıdır. Son zamanlarda onay dışı kullanım gerekçeleri uzun listeler oluşturmaktadır. İVİG çok pahalı bir tedavi yaklaşımıdır. Bu nedenle her olgu kendi özelinde değerlendirilmeli tedavi başlama gereksiniminin dayanağı, tedavinin riskleri, hastanın altta yatan risk faktörleri ve eşlik eden hastalıkları göz önünde bulundurularak karar verilmelidir (23).

on the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007 Apr;21(2 Suppl 1).

13. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, Huebsch L, Hume H, McLeod A, Meyer R, Moltzan C, Nahirniak S, Nantel S, Pineo G, Rock G. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007 Apr;21(2 Suppl 1):S9-56
14. Bromberg ME. Immune thrombocytopenic purpura--the changing therapeutic landscape. *N Engl J Med.* 2006 Oct 19;355(16):1643-5.
15. Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, Hahn A, Hume H, Freedman J, Pi D, Wadsworth L. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007 Apr;21(2 Suppl 1):S57-107
16. Wallington T. New uses for IVIG immunoglobulin therapies. *Vox Sang.* 2004 Jul;87 Suppl 2:155-7.
17. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev.* 2007 Mar;6(4):257-9. Epub 2006 Aug 28.
18. Ross Pierce L, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev.* 2003 Oct;17(4):241-251.
19. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol.* 2006 Apr;6(4):535-42. Epub 2005 Dec 13.
20. 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 Oct;155(4):714-21.
21. Katz U, Shoenfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus.* 2005;14(10):802-8.
22. Gelfand EW. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol.* 2006 Apr;6(4):592-9. Epub 2005 Dec.
23. Sorensen R. Expert opinion regarding clinical and other outcome considerations in the formulary review of immune globulin. *J Manag Care Pharm.* 2007 Apr;13(3):278-83