



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DR. BEHCET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE

CERRAHİSİ E.A.H.

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İNTRAVENÖZ
İMMÜNGLOBULİN KULLANIMI VE ENDİKASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EYLÜL ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR

NİSAN/2021



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE

CERRAHİSİ E.A.H.

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İNTRAVENÖZ
İMMÜNGLOBULİN KULLANIMI VE ENDİKASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EYLÜL ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HASAN AĞIN

İZMİR

NİSAN/2021

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bütün bilgi birikimini, tecrübelerini benimle her daim paylaşan, anlayışıyla ve özverisiyle bana yol gösteren, desteğini hiç esirgemeyen, bana çocuk yoğun bakım bölümünü sevdiren değerli tez hocam Prof. Dr. Hasan AĞIN'a,

Pediatric eğitim serüvenim boyunca bilgi birikimlerini, deneyimlerini benimle paylaşan tüm değerli hocalarımıza ve uzmanlarımıza, beni BEHÇET UZ ailesinden biri olmama iten ve hayalimdeki mesleği sevmeme sebep olan tüm Çocuk Kardiyoloji ekibine, asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellerimize,

Bu zorlu asistanlık süresinde manevi desteklerini benden esirgemeyen, her daim çalışmaktan zevk aldığım biricik kardeşlerim Erkan, Hıncal ve Çağla'ya,

Hayatımın zorlu kısımlarında hep yanımda olan, tüm eğitim sürecimde bana inanan ve ışığım olan canım babam Nusret ŞAHİN'e, desteklerini ve sevgisini hiç esirgemeyen sevgili annem Emine ŞAHİN'e, ablam Melin TURHAN'a, kardeşim Yalçın ARCAK'a, pediatriye beni yönelten canım yeğenlerim Ada, Rüzgâr ve yeni üyemiz İdil'e,

Tez çalışmamın her aşamasında büyük payı olan, varlığını her daim hissettiğim, tecrübelerini benden esirgemeyen, iyi ve kötü günde yanımda olan yol arkadaşım Mehmet ÖNDER'e, sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Eylül ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN.....	3
2.1.1. İmmünglobulin Tarihçesi	3
2.1.2. İmmünglobulin Preperatları.....	3
2.1.2.1. Standart İmmünglobulin.....	3
2.1.2.2. İVİG.....	4
2.1.2.3. Spesifik/Hiperimmün İmmünglobulinler	4
2.1.2.4. Subkutan İmmünglobulin	4
2.1.3. İVİG Etki Mekanizması	5
2.1.4. İVİG Kullanımı	5
2.1.4.1. Hastalıklara göre İVİG tedavi doz ve süreleri.....	6
2.1.5. İVİG yan etkileri.....	7
2.1.5.1. Erken tip yan etkiler	8
2.1.5.2. Geç tip yan etkiler	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇLAR	32
7. KAYNAKLAR.....	34

ÖZET

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde intravenöz immünglobulin kullanımı ve endikasyonlarının değerlendirilmesi

Giriş: İntravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi ilk olarak 1960'lı yıllardan bu yana primer ve sekonder immün yetmezlik vakalarında kullanılmakta olup, son yıllarda birçok otoimmün, inflamatuvar ve bazı infeksiyöz hastalıkların tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İntravenöz immünglobulin, immün yetersizliklerde eksik olan immünoglobulini yerine koyarak, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda ise immünmodülatuar mekanizmalarla etki etmektedir.

Amaç: 2014-2019 yılları arasında hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan kritik hasta çocuklarda İVİG tedavisi alma endikasyonu oluşturan klinik durum ve hastalıkların değerlendirilmesidir.

Metod: Çalışmada Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde İVİG tedavisi alan 94 olgunun hastane kayıtları incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, İVİG alma endikasyonları, altta yatan kronik hastalıkları, aldığı İVİG preparat içerikleri, İVİG doz ve süreleri, İVİG tedavisine bağlı yan etki, mortalite durumları, PRİSM skorları, düzenli İVİG tedavisi alma durumları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen toplam olgu sayısı 94 olup, 52'si kız, 42'si erkek olgulardan oluşmaktadır. Olguların 58'i (%62) 2 yaşın altında, 21'i (%22) 2 ile 12 yaş arasında, 15'i (%16) de 12 yaşın üzerindeydi.

Olguların 80'i immünglobulin G içerikli ve 14'ü ise IgM ve IgA'dan zenginleştirilmiş İVİG preparatı aldığı görüldü. İmmünglobulin M ve IgA'dan zenginleştirilmiş İVİG preparatlarının 0,25 gr/kg dozunda kullanıldığı ve sadece sepsis tanılı olan olgulara verildiği saptandı. Sadece immünglobulin G içerikli İVİG preparatlarının ise sepsisli olgularla birlikte diğer endikasyonlarda kullanıldığı görüldü. Tedavi dozlarının ise endikasyonlara göre değişiklik gösterdiği bulundu.

Çalışmamıza dahil edilen 94 olgunun çocuk yoğun bakım ünitesinde İVİG tedavisi alma endikasyonları değerlendirildiğinde; 59 (%62,8) olgu sepsis , 10 (%10,6) olgu miyokardit, 5 (%5,3) olgu hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH), 5 (%5,3) olgu primer immün yetmezlik, 5 (%5,3) olgu otoimmün ensefalit, 5 (%5,3) olgu ağır pnömoni, 2 (%2,2) olgu idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), 1 (%1,1) olgu Kawasaki hastalığı , 1 (%1,1) olgu Status epileptikus, 1 (%1,1) olgunun ise Steven Johnson sendromu nedeniyle tedavi aldığı görüldü. Olguların kronik hastalıklarına bakıldığında 16 olguda herhangi bir hastalık görülmezken diğer

olgularda hematolojik, metabolik, genetik, immün yetmezlik, nörolojik, kardiyak, kronik böbrek hastalığı olduğu saptandı.

Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi verilen olguların 25 (%42,4)'inin sağ kaldığı, 17 (%28,8)'sinin ilk 7 gün içerisinde kalan 17 (%28,8)'sinin ise 7-28 gün içerisinde kaybedildiği, kaybedilen tüm olgularında PRİSM skorlarının 20 üzerinde olduğu görüldü. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların kronik hastalıkları değerlendirildiğinde 5 olgunun herhangi bir hastalığı olmadığı kalan olguların ise hematolojik, metabolik, genetik, immün yetmezlik, kardiyak, nörolojik ve kronik böbrek hastalığı olduğu bulundu. En sık mortalitenin hematolojik hastalığa sahip olan sepsis tanılı olgularda olduğu saptandı. Miyokardit nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların %50'sinin kaybedildiği, ölen olguların hepsinin PRİSM skorlarının 20 üzerinde olduğu bulundu. Kaybedilen olguların altta yatan kronik hastalıkları metabolik, malignite ve kronik böbrek hastalığıydı. Hemofagositik lenfositosis nedeniyle İVİG tedavisi alan olgularımızın PRİSM skorları hepsinin 20 üzerinde olduğu, çocuk yoğun bakıma yatmadan öncede İVİG tedavisi aldıkları görüldü. Otoimmün ensefalit nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların hiçbir kronik hastalığa sahip olmadığı ve sağ kalımlarının %100 olduğu saptandı. Ağır pnömoni nedeniyle İVİG tedavisi alan 5 olgunun kronik hastalıkları olduğu sadece 1'inde sağ kalım olduğu görüldü. Kawasaki hastalığı nedeniyle İVİG tedavisi alan olgumuzun miyokardiyal disfonksiyona bağlı kardiyak yetmezlik nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesinde yattığı, kaybedildiği görüldü. Primer immün yetmezlik nedeniyle düzenli İVİG tedavisi alan 5 olgumuzun 2'sinin araya gören sekonder enfeksiyonlar ve pnömoni nedeniyle kaybedildiği saptandı. Kronik İTP tanılı olan olgularımızın İVİG tedavisi sonrası kliniklerinde iyileşme olduğu, trombosit değerlerinde yükselme olduğu görüldü. İntravenöz immünglobulin tedavisi alan olgulardan ikisinde yan etki olarak hipotansiyon görüldü. Olgulardan birinin Steven Johnson sendromu diğerinin ise HLH nedeniyle İVİG tedavisi aldığı saptandı.

Tartışma: Sonuç olarak çalışmamızda Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde T.C. Sağlık Bakanlığı Beşeri Tıbbi Ürün Onaylama Komisyonu tarafından endikasyon kapsamında olan hastalıkların tedavisinde kullanıldığı, dünya literatüründe yer alan potansiyel endike olarak tanımlanan hastalıklarda da kullanıldığı görülmüştür. Potansiyel endikasyon kapsamında olan birçok hastalık için İVİG tedavisinin yeri tartışmalı olup, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ABSTRACT

Evaluation of intravenous immunoglobulin use and indications in the Pediatric Intensive Care Unit

INTRODUCTION: Intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment has first been used in primary and secondary immunodeficiency cases since the 1960s, and has been widely used in the treatment of many autoimmune, inflammatory and some infectious diseases in recent years. Intravenous immunoglobulin acts by replacing the deficient immunoglobulins in immunodeficiencies and by various immunomodulatory mechanisms in inflammatory and autoimmune disorders.

PURPOSE: Evaluation of clinical conditions and diseases that constitute an indication for IVIG treatment in children with critical illnesses hospitalized in our hospital's pediatric intensive care unit between 2014-2019.

METHOD: In the study, the data of 94 patients who were treated in Dr. Behçet Uz Children's Education and Research Hospital Pediatric Intensive Care Unit were examined. Age, gender, IVIG indications, underlying chronic diseases, IVIG preparation contents, IVIG doses and durations, side effects related to IVIG treatment, mortality status, PRISM scores, and regular IVIG therapy were recorded.

RESULTS: Of the 94 cases included in the study, 52 were girls and 42 were boys. Of 58 (%62) cases were under 2 years old, 21 (%22) cases were between ages of 2 and 12, 15 (%16) cases were over 12 years old. It was observed that 80 of the cases received IVIG preparation containing immunoglobulin G, while the other 14 patients received IVIG preparation enriched with IgM and IgA. It was determined that IVIG preparations enriched with immunoglobulin M and IgA were used at a dose of 0.25 g / kg and were given only to patients with a diagnosis of sepsis. It was observed that IVIG preparations containing only immunoglobulin G were used in cases with sepsis and other indications. Treatment doses varied according to the indications for use.

When the indications for IVIG treatment in the pediatric intensive care unit of 94 cases included in our study were evaluated; 59 (62.8%) cases were sepsis, 10 (10.6%) cases were myocarditis, 5 (5.3%) cases were hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), 5 (5.3%) cases were primary immunodeficiency, 5 (%5,3) cases were autoimmune encephalitis, 5 (5.3%) cases were severe pneumonia, 2 (2.2%) cases were idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), 1 (1.1%) case was Kawasaki disease, 1 (1.1%) case) case was Status epilepticus, 1 (1.1%) case was Steven Johnson syndrome. When the chronic diseases of the cases were evaluated, there

was no disease in 16 cases, the other cases had hematological, metabolic, genetic, immunodeficiency, neurological, cardiac, and chronic kidney disease.

It was observed that 25 (42.4%) of the patients who received IVIG treatment for sepsis survived, 17 (28.8%) died within the first 7 days, and the other 17 (28.8%) cases died within 7-28 days and PRISM scores of all the deceased cases were above 20. When the chronic diseases of the patients who received IVIG treatment for sepsis were evaluated, 5 patients did not have any disease, and the other patients had hematological, metabolic, genetic, immunodeficiency, cardiac, neurological and chronic kidney disease. Sepsis cases with hematological disease had the most frequent mortality rate. It was found that 50% of the patients who received IVIG treatment for myocarditis died and all of these patients who died had a PRISM score above 20. The underlying chronic diseases of the patients who die are metabolic, malignancy and chronic kidney disease. It was found that all of our patients who received IVIG treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis had PRISM scores above 20, and all patients received IVIG treatment before admission to the pediatric intensive care unit. Patients who received IVIG treatment for autoimmune encephalitis had no chronic disease and their survival was 100%. Five patients who received IVIG therapy for severe pneumonia had chronic disease and only 1 survived. Our patient, who received IVIG due to Kawasaki disease, was admitted to the pediatric intensive care unit due to cardiac failure and it was determined that the case died due to complications related to her illness. Two of the 5 patients who received regular IVIG therapy for primary immunodeficiency died of secondary infections and pneumonia. Our patients with chronic ITP recovered after IVIG treatment and there was an increase in thrombocyte values. Hypotension was observed as a side effect in two of the patients who received intravenous immunoglobulin therapy and there was no side effect in the other patients. It was found that one of the patients with side effects was Steven Johnson syndrome and the other was receiving IVIG treatment due to HLH.

DISCUSSION: As a result, our study shows that, IVIG is being used in our pediatric intensive care unit both for diseases and conditions categorized as indicated by Turkish Republic Ministry of Health Medical Products Approval Committee and also for diseases that are categorized as potentially indicated in global literature. Many studies are needed for the benefit of IVIG therapy in diseases categorized as potentially indicated.

KISALTMALAR

- ADEM:** Akut dissemine ensefalomyelit
- ABO:** A, B, 0, AB kan grupları
- Anti-NMDA:** N-metil-D-aspartik asit antikoru
- Anti-RhD:** Anti-D İmmüoglobülin
- CD14:** Yüzey farklılaşma antijeni 14
- CD16:** Yüzey farklılaşma antijeni 16
- C4b:** Kompleman proteini 4b
- CMV:** Sitomegalovirüs
- DH:** Dentritik hücre
- EBV:** Epstein Barr Virüs
- Fc:** Kristalize edilebilir fragman
- FDA:** Amerikan gıda ve ilaç idaresi
- HBİG:** Hepatit B immüoglobulini
- HİV:** İnsan immün yetmezlik virüs
- HLH:** Hemofagositik lenfositiyositoz
- HRİG:** İnsan kuduz immüoglobulini
- IL-1Ra:** İnterlökin 1 reseptör antagonisti
- IL-1 β :** İnterlökin 1 beta
- IL-2:** İnterlökin 2
- IL-6:** İnterlökin 6
- IL-8:** İnterlökin 8
- IFN γ :** İnterferon gamma
- IgA:** İmmüoglobulin A
- IgG:** İmmüoglobulin G
- IgM:** İmmüoglobulin M
- İTP:** İdiyopatik trombositopenik purpura
- İVİG:** İntravenöz immüoglobulin
- KİDP:** Kronik İnflamatuar Demiyenilizan Polinoröpati
- MAK:** Membran atak kompleksi

MODS: Multipl organ yetmezlik sendromu

MS: Multipl sklerozis

Off-labeled: Ruhsat dışı

PRES: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati

PRISM: Pediyatrik mortalite risk skoru

SLE: Sistemik lupus eritematozus

TEN: Toksik Epidermal Nekrozis

Th17: Yardımcı T hücresi 17

TNF α : Tümör nekrozis faktör alfa

TRALI: Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı

Tregs: Düzenleyici T hücreleri



TABLÖLAR

Tablo 1. T.C Sağlık Bakanlığı Beşeri Tıbbi Ürün Onaylama Komisyonu tarafından belirlenen İVİG tedavisi kullanım endikasyonları	11
Tablo 2. İntravenöz immünglobulin tedavi endikasyon kapsamında olan hastalıklar için tedavi önerileri	12
Tablo 3. Olguların İVİG endikasyonları ve aldıkları İVİG preparatları.....	16
Tablo 4. Olguların tedavi endikasyonlarına göre toplam İVİG dozu	19



ŞEKİLLER

Şekil 1. Olguların cinsiyet dağılımı	15
Şekil 2. Olguların yaş dağılımı	15
Şekil 3. Olguların aldığı İVİG preparat çeşitleri	16
Şekil 4. Olguların aldıkları toplam İVİG tedavi dozlarının dağılımı	17
Şekil 5. Olguların İVİG alma endikasyonlarının dağılımı	18
Şekil 6. Olguların altta yatan kronik hastalıklarının dağılımı	19
Şekil 7. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların kronik hastalık dağılımı	20
Şekil 8. Sepsis nedeniyle İVİG alan olgularının mortalite durumlarının dağılımı	21
Şekil 9. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların kronik hastalıklarıyla mortalite ilişkisinin karşılaştırılması	21
Şekil 10. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların PRİSM skorları ile Mortalite durumlarının karşılaştırılması	22
Şekil 11. Miyokardit nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların altta yatan hastalıkları.....	23
Şekil 12. Miyokardit nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların PRİSM skorlarıyla mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	23
Şekil 13. HLH nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların PRİSM skorları ile mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi ilk olarak 1960'lı yıllarda primer ve sekonder immün yetmezlik vakalarında kullanılmıştır (1). Son yıllarda ise birçok otoimmün, inflamatuvar ve bazı infeksiyöz hastalıkların tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (2-5). İntravenöz immünglobulin infüzyonu sonrasında, primer immün yetersizliği olan hastaların serum IL-6, IL-8, IL-1Ra ve TNF α düzeylerini yükseldiği ancak IL-1 β , IFN γ veya IL-2 düzeyinde fark olmadığı saptanmıştır (6). Sonuç olarak İVİG, immün yetersizliklerde eksik olan immünoglobulini yerine koyarak, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda ise sirküle otoantikorların nötralizasyonu, makrofajlardaki Fc reseptörlerinin fonksiyonel blokajı kompleman sisteminin oluşturduğu hasarın inhibe edilmesi, immün kompleks üzerine etkileri, proinflamatuvar sitokinlerin sentezinin düzenlenmesi, sirküle lökosit fenotiplerinin değiştirilmesi erken dönemdeki etki mekanizmaları olarak sayılırken; İVİG ile reaksiyona giren B hücre klonlarının azaltılması ve antikor sentezinin baskılanması, serum antikor titrelerinde gözlenen spontan fluktasyonlar üzerine etkisi, sentezlenen sitokin paternini değiştirerek fonksiyonel T ve B hücre repertuarının değiştirilmesi de geç dönem etki mekanizmaları arasında yer almaktadır. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde birçok nörolojik, hematolojik, immünolojik, kardiyolojik hastalıklarda İVİG tedavisi kullanılmakta olup bunlardan Guillian Barre sendromu, primer immün yetmezlik, Kawasaki hastalığı, idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), kemik iliği transplantasyonu olan olgularda kullanımı ilk tercih olarak kabul edilmektedir. Henüz rutin olarak verilmeye başlanılmamış olmakla birlikte "potansiyel endike" olarak kabul edilen ciddi sepsis, septik şok, streptokoka bağlı toksik şok sendromu, perioperatif enfeksiyon profilaksisi, otoimmün ensefalit tanılarında sahip olan olgularda yukarıda da bahsedildiği mekanizmalarla etki ettiği gösterilerek tedavi sürecinde kullanılmaya başlanılmıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığı Beşeri Tıbbi Ürün Onaylama Komisyonu tarafından belirlenen İVİG tedavisi kullanım endikasyonları; immün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi ve immünomodülatuar etkisi olmak üzere iki ana grupta toplanmıştır. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için antikor üretiminin bozulduğu primer (konjenital) immün yetmezliği olan olgular, kronik lenfositik lösemi tanısı olup, hipogamaglobulinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgular, multipl miyelom tanısı olup hipogamaglobulinemisi bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgular, konjenital

AİDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adölesanlarda, allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında hipogammaglobulinemi gelişen olgular olarak belirlenmiştir. İmmünomodülatuar etki için ise; kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının yükseltilmesi gereken İTP'li olgular, Guillain-Barre sendromu, Kawasaki hastalığı, Multifokal motor nöropati hastalığı, Kronik İnflamatuvar Demiyenilizan Polinoröpatinin (KİDP) akut tedavisi, Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis olarak belirlenmiştir (7).

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Sağlık Bakanlığımızca kabul edilen ve endikasyon kapsamında da olan birçok nörolojik, hematolojik, immünolojik, kardiyolojik hastalıklarda İVİG tedavisi kullanılmakta olup bunlardan Guillian Barre sendromu, primer immün yetmezlik, Kawasaki hastalığı, İTP, kemik iliği transplantasyonu olan olgularda kullanımı ilk tercih olarak kabul edilmektedir.

Rutin kullanılmamakla birlikte sepsis, septik şok, otoimmün ensefalitler, Toksik Epidermal Nekrozis (TEN), Stevens Johnson sendromu, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) gibi İVİG tedavisinin endikasyon listesinde yer almayan ve FDA onayı olmayan tanılarda bile klinik olarak dünya literatüründe potansiyel endike olarak kabul edilerek kullanılabilir (8-9).

Çalışmamızın amacı ise Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde yatıp İVİG tedavisi almış olan hastaların tedavi endikasyonlarının belirlenmesidir.

2. İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN

2.1.1. İmmünglobulin Tarihçesi

İmmünglobulinlerin tarihteki yeri ilk olarak Lower ve King'in "Kötü kanın, sağlıklı bir vücuttan alınan iyi kan ile tamiri" düşüncesinden yola çıkarak 17. yüzyıl dönemi boyunca yaptıkları transfüzyon denemelerine kadar dayandığı bilinmektedir (9). Sonrasında 1889 yılında von Behring ve Kitasato adlı araştırmacılar tetanoza karşı bağışık kılındığı bilinen tavşan kanının, bağışık olmayan tavşana vererek tetanoz hastalığına karşı koruduğunu göstermişlerdir (11). İkinci Dünya Savaşı döneminde Cohn ve arkadaşları ise antikordan zenginleştirerek geliştirdikleri immünglobulinleri insanlara kas içine olacak şekilde uygulamış ve kızamık ve hepatit A ya karşı koruduğunu göstermişlerdir (12). 1950'li yıllarda ise Bruton adlı araştırmacı ilk kez agammaglobulinemi tanısını yapmış olup bu hastalığa sahip olan kişileri tespit ettikten sonra, bu tanıya sahip olan kişilere Cohn ve arkadaşlarının zenginleştirmiş oldukları immünoglobulini kas içine uygulamış, faydalı olduğunu göstermişlerdir (13-14). Yaklaşık olarak 70 yıldır da primer ve sekonder immün yetmezlik tedavisinde kullanılmakta olan immünglobulin preparatlarına ek olarak kas içine uygulanım zorlukları ve çeşitli yan etkileri nedeniyle de ilk kez 1981 yılında damar içinden uygulanabilen preparatlar eklenmiş, günümüzde halen daha çeşitli hastalıkların tedavisinde verilmek üzere kullanılmaktadır (13).

2.1.2. İmmünglobulin Preperatları

İmmün yetersizliklerde, pasif immünizasyonda, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan immünglobulin preperatlarının içeriği %95'inin IgG çok az miktarda da IgM ve IgA ek olarak bazı plazma proteinlerinden oluşmaktadır. Bununla birlikte içeriğinin IgM ve IgA'dan zengin olacak şekilde bazı preparatlar geliştirilmiş ancak diğer standart içerikli preparatlarla karşılaştırıldığında üstünlüğü saptanmamıştır (15). Günümüzde kullanılmakta olan immünglobulin preperatları; intramüsküler kullanılmakta olan immünglobulinler (standart immünglobulin), İVİG, spesifik/hiperimmün immünglobulinler, subkutan immünglobulinler olarak sınıflandırılabilirlerdir.

2.1.2.1. Standart İmmünglobulin

Antikordan zengin gama globülinlerden oluşan immünglobulin konsantrasyonu %16,5 olan immünglobulin preparatlarıdır. Büyük kas grubu içerisine tek seferde 5 cc aşmayacak şekilde ve toplam doz 20 cc aşmayacak şekilde uygulanmalıdır. Vizközitesinin fazla olmasından dolayı işlem sonrasında ağırlı oluşu, uzun süre kullanımlarda fibrozise neden olması, biyoyararlanımlarının daha az oluşu gibi nedenler bu preparatların kullanımındaki dezavantajlardan sayılmaktadır (16). Günümüzde Hepatit A, Hepatit B, Kızamık ve kızamıkçık

sekonder profilaksisi için uygulanan preparatlar bu immünglobulinlere örnek olarak gösterilebilir.

2.1.2.2. İVİG

En az 1000 verici havuzundan sağlanan, çeşitli vazoaktif maddelerden, antikompleman ve enfeksiyon etkenlerinden arındırılmış, uygun titrede antikor içeren, %90'dan fazlası monomerik yapıda ve alt gruplarının yeterli derecede dağılımından oluşan IgG ve bazılarında da çok az miktarda IgM ve IgA içeriği barındıran yarılanma ömrü 20 günden fazla olan immünglobulin preparatlarıdır (13-15). Günümüzde primer ve sekonder immün yetmezlik tedavilerinin yanında otoimmün, inflamatuvar ve bazı infeksiyöz hastalıklar T.C. Sağlık Bakanlığı Beşeri Tıbbi Ürün Onaylama Komisyonu tarafından endikasyon kapsamında olan çeşitli hastalıkların (Tablo 1) tedavisinde uygun doz ve sürelerde kullanılmaktadır (7). İntramüsküler immünglobulin uygulanımına göre ağrısız oluşu, yüksek dozlarda verilebilmesi, içinde civa olmaması gibi avantajlarının yanı sıra pahalı oluşu, intravenöz uygulanım nedeniyle uygulanma süresinin uzun oluşu ve daha fazla yan etki görülebilmesi ise gibi dezavantajları da vardır (10,17).

2.1.2.3. Spesifik/Hiperimmün İmmünglobulinler

Belirli patojenlere maruz kalmış ya da bu hastalıklara karşı aşılansmış olan yüksek titrelili antikorlara sahip olan bireylerin plazmasından hazırlanan immünglobulin preparatlarıdır. Aşılamadan daha hızlı sürede bağışıklık ihtiyacı olan kişilere ya da bağışıklamanın mümkün olmadığı durumlarda pasif bağışıklama için de kullanılabilen preparat türleridir (18). Bunlara Hepatit B immünglobulin (HBİG) uygulaması, Human Rabies immünglobulin (HRİG) uygulaması ve COVID19 pandemi döneminde SARS-CoV2 enfeksiyonu geçirmiş ve bağışıklanmış plazmasında yüksek titrede antikor bulunduran kişilerden alınan immünglobulinin hasta olan bireylere uygulanması örnek gösterilebilir.

2.1.2.4. Subkutan İmmünglobulin

İlk olarak Bruton tarafından agamaglobulinemi tanılı olan hastada denenmiş olup, özellikle primer immün yetmezlik tanılı olan olgularda yan etkinin az olması, daha hızlı uygulanabilirliği olmasından dolayı tercih edilmektedir. Son yıllarda KİDP ve multifokal motor nöropati gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde de kullanımı giderek artmaktadır. Olguların ayda alması gereken toplam immünglobulin dozu 4'e bölünerek haftalık olarak subkutan olacak şekilde verilmektedir. Hiyalorinidaz aracılı subkutan immünglobulinler de ise toplam doz aylık olarak verilebilmektedir (18-19).

2.1.3. İVİG Etki Mekanizması

İntravenöz immüoglobulinler birçok mekanizma üzerinden hastalıklara karşı etki ettiği gözlenmiştir. Bunlar replasman ve immünmodülatuar etkisi olarak ayrılmaktadır. İmmün yetmezlik durumlarında eksik olan immünoglobulinin yerine konması replasman etkisi olarak kabul edilmektedir. İmmünmodülatuar açıdan etki erken ve geç dönem olarak sınıflandırılabilir. Otoimmün ve inflammatuar hastalıklara karşı erken dönem etki mekanizmaları; periferik kan monositlerinin (CD14,CD16), proinflammatuar altgruplarının redüksiyonunu yapması ve bu hücrelerin sitokin üretiminin baskılanması, dalak ve karaciğerdeki fagositik hücrelerdeki Fc reseptörleri ile etkileşerek blokaj etmesi, dentritik hücre (DH) farklılaşma olgunlaşma inhibisyonu yapması, lökosit adhezyon molekülünün vasküler endoteline bağlanma blokajını yapması, İVİG içindeki anti-fas ligant antikoru ile fas ligant aracılıklı apoptozis blokajı yapması, efektör makrojajlarda inhibitör CD16 reseptörlerini indüklemesi, anti-idiotipik antikorumun eklenmesi, klirensi arttırmayla sonuçlanan dolaşan otoantikora veya antikor üretiminde down regülasyonla sonuçlanan B hücre reseptörlerine bağlanması, kompleman sistem üzerinden immün kompleks depozitlerin çözünürlüğünün sağlanması ve C4b, MAK (C5b-9) gibi aktive kompleman komponentlerinin hedef dokulara bağlanmasının inhibe etmesi, düzenleyici T hücreleri (Tregs) üzerindeki etkiler ile pro-inflamatuar Th17 yolağının inhibe edip hastalık progresyonunu önlemesi sayılabilir. İVİG’le reaksiyona giren B hücre kopyalarının azaltılması böylece antikor sentezinin baskılanması, serum antikor titrelerinde gözlenen spontan fluktuasyonlar üzerine etkisi, sentezlenen sitokin özelliklerini değiştirerek fonksiyonel T ve B hücre rezervinin değiştirmesi de geç dönem immünmodülatuar etki mekanizmaları arasında yer almaktadır (20-21).

2.1.4. İVİG Kullanımı

İntravenöz immüoglobulin günümüzde yerine koyma ve immünmodülatuar etkisinden yararlanmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Dünya literatüründe kullanım alanları potansiyel fayda görmeye göre halen değişiklik göstermekte ve buna yönelik çeşitli sınıflandırmalar yapılmaktadır. Ortak kanıtlanmış endikasyon kapsamı olarak primer immün yetmezlikler, kronik inflammatuar demiyenilizan polinoröpatinin (KİDP) akut tedavisi, Kawasaki hastalığı, İTP, kronik lenfositik lösemi tanısı olup hipogammaglobulinemisi bulunan tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları olan olguların tedavisi olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte literatürlerde faydası kesin kanıtlanmamış hastalıklara karşı ruhsat dışı olarak ifade edilerek (off-labeled) kullanılabilir; potansiyel fayda görüp görmeme, kanıt düzeylerine göre sınıflandırılabilir. Bunlardan yenidoğan sepsisi, ABO uygunsuzluğuna sekonder gelişen yenidoğan sarılığı, perinatal geçişli varicella zoster enfeksiyon profilaksisi, yenidoğanın

otoimmün trombositopenisi, anti-NMDA reseptör ensefaliti, TEN, ADEM gibi çeşitli hastalıklar off-labeled ve potansiyel fayda gören grup içerisinde sınıflandırılabilirken; sistemik lupus eritematozus (SLE), multiple sklerozis (MS), varicella pnömonisi, akut transvers miyelit, viral miyokardit gibi daha bir çok hastalık grubu off-labeled ve henüz fayda görmesi ile ilgili yeterli veri olmayan grupta yer almaktadır (9,18,22,23). Ülkemizde ise İVİG ömür boyu olmak üzere bazı primer immün yetmezlikler ve başka faktörlerin etkisiyle gelişen bazı sekonder immün yetmezliklerin yanında T.C Sağlık Bakanlığı Beşeri Tıbbi Ürün Onaylama Komisyonu tarafından endikasyon kapsamında olan çeşitli hastalıkların (Tablo 1) tedavisinde uygun doz ve sürelerde kullanılmaktadır (7).

İVİG tedavi doz ve süresi yerine koyma ve immünmodülatuar etkisine göre değişkenlik göstermektedir. Standart yaklaşım olarak hastalık paternlerine göre ve preparatların içerdikleri immünglobulin dağılımlarına göre değişmekle birlikte düşük doz-yerine koyma 400-600 mg/kg/doz ve yüksek doz-immünmodülatuar etki 1000-3000 mg/kg/doz olarak kullanılmaktadır. Yerine koyma tedavisindeki amaç primer immün yetmezlik tanısına sahip olan olgularda olası enfeksiyonlara karşı koruyabilmek için ayda bir yeterli düzeyde serum immünglobulin düzeyini sağlayabilmektir. 400-600 mg/kg/doz aylık replase edilen İVİG ile hastaların total serum Ig pik düzeyini 1200-1400 mg/dl'ye ve serum IgG düzeyini 500-800 mg/dl olarak sağladığı ve bunun da enfeksiyonlara karşı koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca primer immün yetmezlik tanısına sahip olan ve ciddi akut enfeksiyon dönemlerinde yüksek doz İVİG replasmanı hastalığın komplikasyonlarından koruması nedeniyle önerilmiştir (24-26). İmmünmodülatuar etki için 1000-3000 mg/kg gibi daha yüksek doz İVİG doz aralıkları gerekmektedir. Hastaların bu dozda serum IG pik düzeyinin 2500-3000 mg/dl arasında olduğu ve istenilen etkinin gerçekleştiği saptanmıştır. Yüksek doz İVİG tedavisinin optimal dozaj, sıklık ve süresi genellikle endikasyona, tedavi yanıtına, yan etkilerine, nüks oranına, karşılanabilir oluşuna göre değişmektedir (25-26). Genel olarak evrensel olarak kullanılan protokol otoimmün nedenli hastalıklar için 2000 mg/kg tedavinin 5 güne yayılacak şekilde 400 mg/kg/doz şeklinde uygulanmasıdır. Bu tedavi stratejisi bazı hastalıklara göre değişkenlik gösterebilmektedir (25,27).

2.1.4.1. Hastalıklara göre İVİG tedavi doz ve süreleri

T.C Sağlık Bakanlığı Beşeri Tıbbi Ürün Onaylama Komisyonu tarafından belirlenmiş olan immün yetmezlik tanılı ve alt gruplarına sahip olan hastalarda genel olarak 400-600 mg/kg/ay olacak şekilde İVİG replasman tedavisi başlanarak hastaların geçirdikleri ağır enfeksiyon durumları, hedef serum IgG düzeylerine göre dozların sıklık ve miktarları

değişebilmektedir. Özellikle sinopulmoner enfeksiyonlardan korumak adına dozların artırılması ve ek doz İVİG replasmanı gerekebilmektedir.

İmmünmodülatuar etkisi kapsamında olan hastalıklar için değişkenlik gösteren doz şemaları kullanılmaktadır. İdiyopatik trombositopenik purpura hastalığında genel olarak uygulanan strateji 800-1000 mg/kg/doz 1 gün olacak şekilde olup, ayrıca bölünerek de verilebilen tedavi stratejileri uygulanabilmektedir (28). Guillian Barre hastalığında ise çocuk hastalarda İVİG tedavisinin etkinliği açısından randomize kontrollü çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte uygulanan doz stratejisi 2000 mg/kg total doz olacak şekilde 2 güne bölünerek ya da 5 gün boyunca 400 mg/kg/doz şeklinde belirlenmiştir. Ancak çocuk hastalar için tedavide net bir doz şeması belirlenmesi için tedavinin etkinliği, ve nüks açısından değerlendirmek üzere daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (29-30). Kawasaki hastalığında ise son 25 yıldır yapılan çalışmalara göre etkinlik açısından değerlendirilmiş olup günümüzde ateşin başlangıcından ilk 7-10 gün içerisinde İVİG tedavisinin başlanıp tek doz 2000 mg/kg 8-12 saatlik infüzyon olacak şekilde tedavi stratejisi uygulanmaktadır. Uygulanan bu tedavi stratejisinin 5 güne bölünmüş olarak 400 mg /kg/doz uygulamasına göre daha üstün olduğu görülmüştür (31,32). Otoimmün kökeni olan multifokal motor polinöropati hastalığında ise İVİG tedavi yaklaşımı 5 gün boyunca 400 mg/kg/doz veya 2 gün boyunca 1000 mg/kg/doz şeklinde olup, günümüzde 5 günlük tedavi rejimi daha sık olarak uygulanmaktadır. Bu hastalıkta aylık olarak yüksek doz İVİG tedavisi uygulanmaya devam etmektedir (33-34). Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati de İVİG tedavisi ise 5 gün boyunca 400 mg/kg/doz veya 2 gün boyunca 1000 mg/kg/doz şeklinde uygulanmakta, sonrasında 3-4 haftada bir olmak üzere 1000mg/kg tek doz şeklinde İVİG tedavileri ile devamlılık göstermektedir (35-36). Bulbar tutulum gösteren Myastenia Gravis'e yönelik İVİG tedavisi çocuk hastalar için kısıtlı bilgi içermekte olup, başlangıç olarak 5 gün boyunca 400 mg/kg/doz veya 2 gün boyunca 1000 mg/kg/doz tedavi şeması uygulanmaktadır. Klinik yanıt durumuna göre ek doz uygulanabileceği önerilmektedir (37). Hastalıklar yönelik tedavi doz ve stratejileri tabloda belirtilmiştir (Tablo 2).

2.1.5. İVİG yan etkileri

İntravenöz immünglobulin tedavisine bağlı oluşan yan etkiler için birçok çalışma yapılmış olup görülme insidansı değişkenlik göstermektedir. İntravenöz immünglobulin tedavisine bağlı yan etkiler için ticari preparat içeriklerindeki farklılıklar, bireysel faktörler, veriliş yöntemi ve süreleri ana sebep olarak gösterilmektedir (38). Preparat içeriğindeki yüksek konsantrasyonda bulunan IgA ve anti-RhD titrelerinin yan etki sıklığında artışa sebep olduğu ayrıca preparat içeriğinde bulunan yardımcı maddelerinde özellikli olan hastalarda çeşitli yan

etkilere neden olduğu gösterilmektedir. Hasta kaynaklı etmenlerden primer immün yetmezlik tanılı olan hastalarda, özellikle IgA eksikliği olan kişilerde yan etkilerin daha sık olduğu, bu nedenle de selektif IgA eksikliği tanılı olan kişilere İVİG replasmanından kaçınılmaktadır (28-40).

İntravenöz immünglobulin tedavisine bağlı yan etkiler erken ve geç yan etkiler olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.5.1. Erken tip yan etkiler

Erken tip yan etkiler hafif, orta, ciddi düzeyde olabilmekte acil tıbbi müdahale gerektiren durumlar olabilmektedir. Genellikle İVİG tedavisinin başlangıcından sonraki 30 ile 60. dakika arasında görülmektedir. Bu durumun İVİG alan olguların yaklaşık %5'inde görüldüğü tespit edilmiştir (38,41). Grip benzeri semptomlar, dermatolojik yan etkiler, transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALİ), aritmi ve hipotansiyon bu tip yan etkiler arasında gösterilmektedir. Grip benzeri semptomlara ateş, yorgunluk, halsizlik, kas ağrısı bulantı, kusma gibi etkiler örnek verilebilir. Erken tip yan etkiler içerisinde en sık görülen durumlardır. İnfüzyon süresinin hızıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Altta yatan mekanizma halen belirsiz olup artmış IL-6, *TNF- α* ve prekallikrein düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (42). İntravenöz immünglobulin tedavisi ile ilişkili dermatolojik yan etkiler kişiden kişiye farklılık göstermekte olup geniş spektruma sahip olduğu görülmektedir. Ürtikeryal döküntü, spot papül, dishidrotik egzema (pomfoliks), egzema, likenoid dermatit dermatolojik yan etkilerden sayılmaktadır. Döküntülerin yaygın şekilde de görülebileceği gibi en sık olarak el ve ayaklarda görüldüğü tespit edilmiştir. Altta yatan mekanizması belirsizdir. Tedavide kortikosteroidlerin başarılı olduğu gösterilmiş ancak ciddi vakalarda hastaneye yatırılarak tedavi edilmesinin gerekli olduğu bildirilmiştir (43). Kan ürünleri transfüzyonu sonrasında görülen TRALİ herhangi kardiyak problemi olmayan olgularda İVİG tedavisini takiben oluşan pulmoner ödem ile karakterize olan ve ani solunum sıkıntısı ile kendini gösteren bir klinik tablodur. İntravenöz immünglobulin ile ilişkili TRALİ erken tanı konulup acil müdahale edilmesi gereken durumdur. Altta yatan mekanizmada transfüzyon sonrası endotel hücrelerinin aktive olup, nötrofillerin kapiller membran dışına sızması ve pulmoner ödeme sebep olması suçlanmaktadır (44). Aritmi ve hipotansiyon ise İVİG tedavisi sırasında ve sonrasında görülebilen durumlar olarak belirtilmiştir. Supraventriküler taşikardi ve bradikardi görülebilen aritmiler olarak bildirilmiştir. Hipotansiyon ise nadir görülen yan etkilerden olup anaflaktik şok ile birlikteliğine yönelik bildirimler mevcuttur. Hipotansiyon oluşturmasında

altta yatan mekanizma olarak yapılan çalışmalara göre makrofajlar üzerinde olan Fc fragmanı ile İVİG içerisinde olan IgG fraksiyonlarıyla birleşmesi öne sürülmüştür (45-46).

2.1.5.2. Geç tip yan etkiler

Geç yan etkiler İVİG alan olguların %1'inden az görülmekte ve ciddi, yaşamı tehdit eden sonuçlarla gidebilmektedir. Trombotik durumlar, böbrek yetmezliği, ek hematolojik bozukluklar, nörolojik bozukluklar, İVİG ile ilişkili enfeksiyon durumları geç yan etkilerdendir. Trombotik olaylar değişik insidansta görülmekte özellikle koroner hastalığı olan geçmişte geçirilmiş tromboz öyküsü olan olgularda daha sık görülmektedir. Tromboz oluşum yerine göre çeşitli kliniklerle hastaların yakınması olabilmekte en sık olarak miyokard infarktusu, pulmoner tromboemboli, trombüsün yerine göre serebrovasküler olaylar olarak karşımıza çıkmaktadır. Etki mekanizmasında plazma vizkozitesindeki artış, prokoagülan faktörlerin aktivasyonu, trombosit sayısındaki artış, artan vazospazm etkisi öne sürülmektedir. Risk altında olan olguların İVİG almadan önce belirlenmesi, bu yönden takip edilmesi ve uygun trombolitik tedavinin başlanması önemlidir (47-48). İntravenöz immünglobulin tedavisi ile oluşan renal hasar ise nadir görülen bir durum olup İVİG içeriğinde olan komplekslerin glomerüllerde ve tübüllerde çökmesine bağlı olarak perfüzyonun bozulması, bunun sonucunda oluşan iskemi, öne çıkan mekanizmalar arasında yer almaktadır. Genellikle bu süreç de İVİG tedavisini takiben 10 gün içerisinde gerçekleşmektedir. Daha önceden geçirilen akut böbrek hasarı tablosu, ileri yaş ve diyabetes mellitus tanılı olma risk faktörleri arasında gösterilmiştir (49). Ek hematolojik bozukluklar olarak hemoliz ve nötropeni diğer nadir yan etkilerden olup, İVİG alımını takiben 1 gün ile 2 hafta arasında karşımıza çıkmaktadır. Hemoliz durumu İVİG preparatının içerisinde bulunan anti-A ve anti-B antikoru, yüksek ve hızlı İVİG doz alımı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu durum hafif, orta, ciddi olarak değerlendirilmekte ona göre tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Hafif ve orta düzeyde olan hemoliz vakalarının kendiliğinden düzelebildiği, ciddi vakalarda ise kan transfüzyonu gerektirdiği görülmüştür (50). Nötropeni ise İVİG tedavisini takiben yaklaşık olarak ilk hafta içerisinde görülmekte kendiliğinden düzelebilmektedir. Bunun ise nötrofillerin üzerinde olan CD16 reseptörü ile monomerik IgG' nin etkileşmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (51). Nörolojik semptomlar geniş spektrumda olabildiği gibi baş ağrısı, aseptik menenjit, posterior geri dönüşümlü ensefalopati (PRES), konvülsiyon en sık görülen durumlardandır. Bunlar içerisinde en sık baş ağrısı görülmektedir. Özellikle yüksek doz İVİG alımını takiben 6 saat içerisinde başlayıp 72 saate kadar sürdüğü bildirilmiştir. Bu semptoma sahip olan kişiler için uygun farmakoterapi verilmesi ve İVİG infüzyon hızının yavaşlatılması uygun bulunmaktadır (52). Farmakoterapiye yanıtız olan dirençli baş ağrısına ilave olarak ateş yüksekliği, fotofobi, pozitif

meningeal irritasyon bulgularının eklenmesi, İVİG alımına bağılı nörolojik yan etkilerden olan aseptik menenjit akla getirmelidir. Bu durumda yüksek ve hızlı İVİG doz alımını takiben ilk 48 saat içerisinde başladığı görülmektedir (53). Nadir olarak görülen PRES ise yüksek ve hızlı İVİG doz alımını takiben hipertansiyon, konvülziyon, ani görme kaybı, mental durum değişikliği ile giden geçici bir klinik tablo olarak karşımıza çıkabilmektedir. Etiyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olsa da yüksek doz İVİG alımına sekonder serebral vazojenik ödem ile ilişkili olabileceği düşündürmektedir (54). İntravenöz immünglobulin tedavisini takiben enfeksiyon bulaş riski diğer kan ürünlerinin transfüzyonlarına göre çok düşük olsa da hepatit C, hepatit B ve HIV enfeksiyonları bildirilmiştir (38).



Tablo 1. T.C Sağlık Bakanlığı Beşeri Tıbbi Ürün Onaylama Komisyonu tarafından belirlenen İVİG tedavisi kullanım endikasyonları

<p>1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;</p> <p>a) Antikor üretiminin bozulduğu primer (Konjenital) immün yetmezliklerde</p> <p>b) Kronik Lenfositik Lösemi tanısı olup, hipogammaglobulinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,</p> <p>c) Multipl Miyelom tanısı olup hipogammaglobulinemisi bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,</p> <p>d) Konjenital AİDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adölesanlarda,</p> <p>e) Allogenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında hipogammaglobulinemi gelişen olgularda</p>
<p>2. İmmünomodülatuar etki için;</p> <p>a) Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (ITP) olgularında</p> <p>b) Guillain-Barre sendromunda*</p> <p>c) Kawasaki hastalığında</p> <p>d) Multifokal motor nöropati hastalığında,</p> <p>e) Kronik İnflamatuar demiyenilizan Polinöröpatinin Akut tedavisinde (KİDP)</p> <p>f) Bulber tutulumu olan Mysentenia Gravis tedavisi**</p>

***FDA tarafından henüz kanıtlanmış endikasyon kapsamında olmayıp, EMA tarafından kesin endikasyon kapsamında belirlenmiş**

**** FDA ve EMA tarafından kanıtlanmış endikasyon kapsamında değil**

Tablo 2. İntravenöz immünglobulin tedavi endikasyon kapsamında olan hastalıklar için tedavi önerileri

İntravenöz immünglobulin endikasyon kapsamında yer alan hastalıklar	Tedavi önerisi
I-İmmun yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için	400-600 mg/kg/ay, tekrarlayan aylık dozlar ile devam etmekte
II-İmmünomodülatuar etki için;	
İdiyopatik trombotik purpura	800-1000 mg/kg/gün, tek doz
Guilian Barre hastalığı	400 mg/kg/doz, 5 gün veya 1000 mg/kg/doz, 2 gün
Kawasaki hastalığı	2000 mg/kg/gün, tek doz 8-12 saatlik infüzyon
Multifokal motor nöropati	400 mg/kg/doz, 5 gün veya 1000 mg/kg/doz, 2 gün Tekrarlayan dozlar ile devam etmekte
Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati	400 mg/kg/doz, 5 gün veya 1000 mg/kg/doz, 2 gün Tekrarlayan dozlar ile devam etmekte
Bulbar tutulumlu Mysentenia Gravis	400 mg/kg/doz, 5 gün veya 1000 mg/kg/doz, 2 gün Klinik duruma göre ek doz verilebilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 01.01.2014-.31.12.2019 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde İVİG tedavisi almış olan 1 ay ile 18 yaş arasındaki tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu süre içerisinde İVİG tedavisi alan 94 olgunun tümü çalışmaya dahil edildi.

Hastane otomasyon sisteminden İVİG tedavisi alan hastalar belirlenip, dijital hasta kayıtları incelenerek hasta verileri veri toplama formuna kaydedildi.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonu, yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi, altta yatan kronik hastalık, İVİG tedavi alma endikasyonu, İVİG tedavisinin ne kadar süre ve dozda aldığı, İVİG tedavi sırasında yan etki gelişip gelişmediği, yoğun bakım ünitesine yatış anındaki mortalite skorları ve İVİG tedavisi alma endikasyonu sonucu mortalite gelişip gelişmediği kaydedildi.

Mortalite skora sistemi olarak PRISM-3 skora sistemi kullanıldı. Olgular skora sisteminin puan grupları olarak belirttiği 0-10, 10-20, 20-30, 30-40 puan aralıkları olmak üzere 4 grupta incelendi.

İVİG tedavi dozlarının gruplandırılması, literatür verileri ışığında sadece IgG içerikli İVİG preparatları için 0,4 gr/kg, 1 gr/kg, 2 gr/kg olmak üzere 3 grup, IgM ve IgA'dan zenginleştirilmiş İVİG preparatları içinse 0,25 gr/kg olmak üzere tek grup olarak planlandı.

Olguların mortalite değerlendirmesinde İVİG tedavi endikasyonu nedeniyle ilk 7 gün veya 7 gün ile 28 gün içerisinde ölüm gerçekleşip gerçekleşmediği kaydedildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 26.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlere ait betimlemeler için sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için anlamlı farklılık incelenirken Fisher Exact Test ve Pearson Ki-kare analizi kullanılmıştır. İlişkisiz gruplar arasında sürekli değişkene ait normal dağılım değerlendirilirken Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri yapılmıştır. Normal dağılımın sağlandığı durumlarda t-testi, sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. İlişkili gruplar için Friedman testi kullanılmıştır. Normal dağılımın olduğu durumlarda ortalama \pm standart sapma verileri değerlendirilirken; normal dağılım olmadığı durumlarda medyan \pm çeyrekler sapma değerleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı p değeri $<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

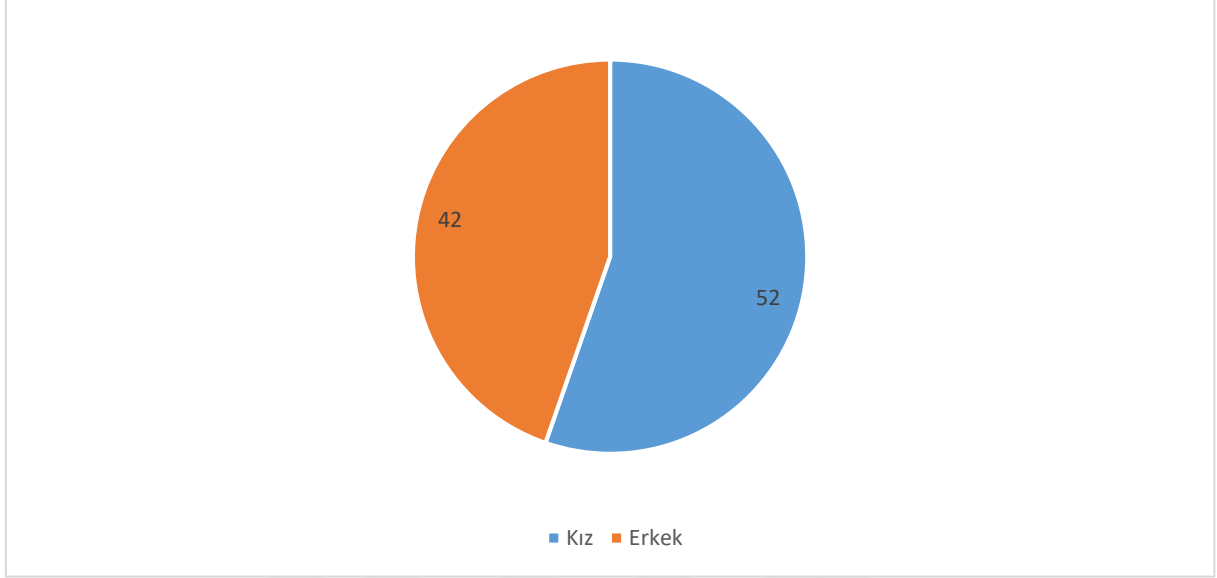
3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya dahil edilecek ebeveynler ve hastalar ayrıntılı bilgilendirildi. Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nda onaylandıktan (Tarih: 24.09.2020, Protokol No: 456, Karar No: 2020/13-05) sonra başlatıldı.



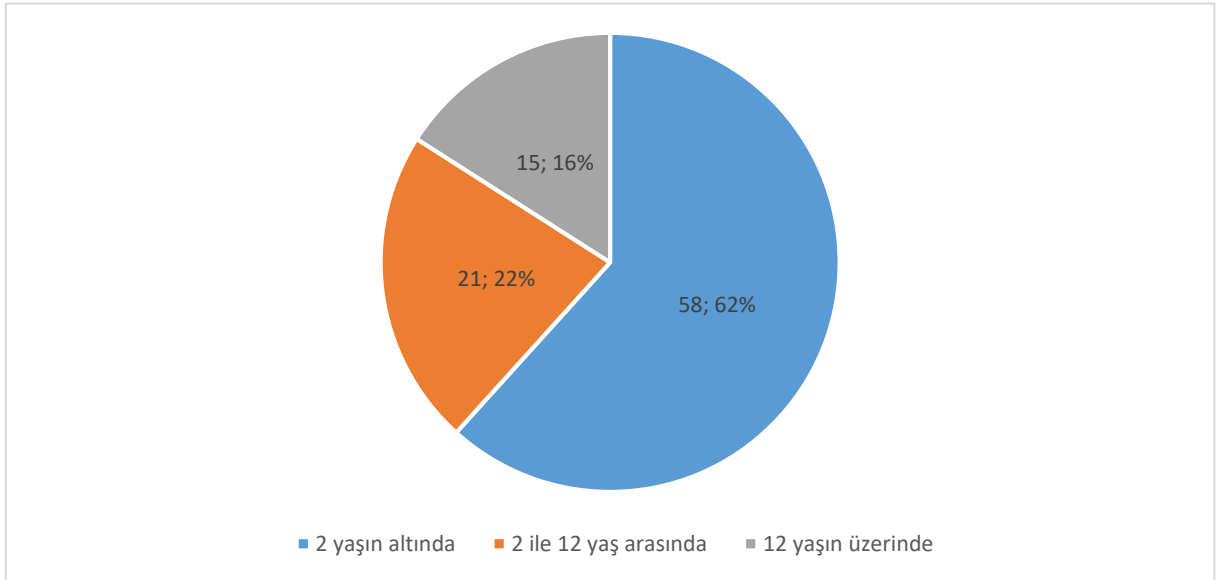
4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen toplam olgu sayısı 94 olup, 52'si kız, 42'si erkek olgulardan oluşmaktadır (Şekil 1).



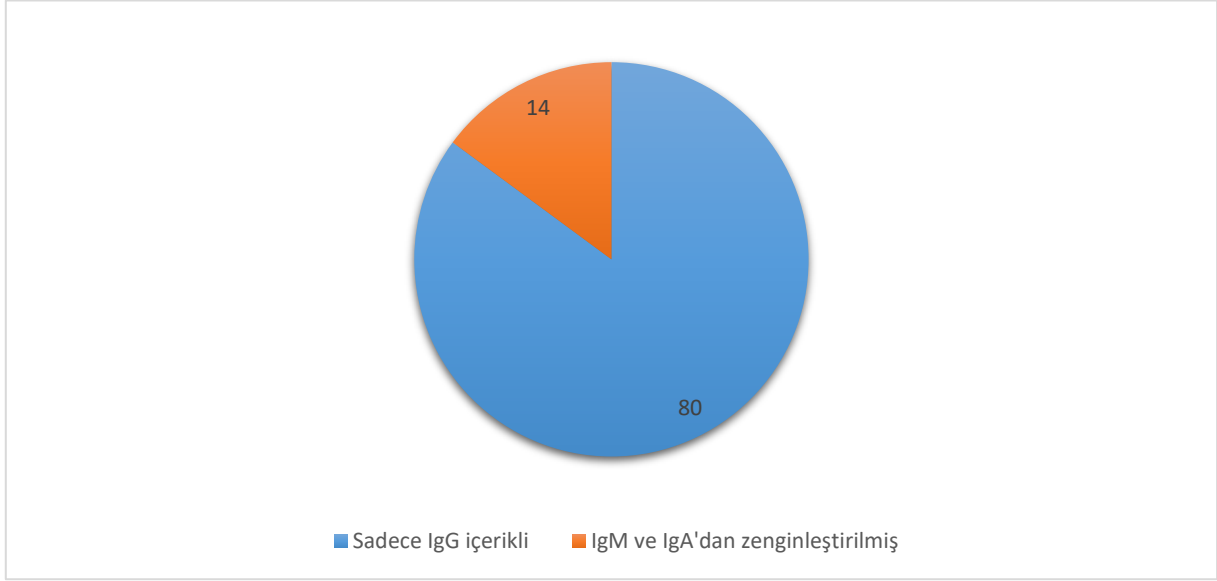
Şekil 1. Olguların cinsiyet dağılımı

Olguların 58'i (%62) 2 yaşın altında, 21'i (%22) 2 ile 12 yaş arasında, 15'i (%16) de 12 yaşın üzerindedir (Şekil 2).



Şekil 2. Olguların yaş dağılımı

Çalışmaya dahil edilen olguların 80'i İmmünglobulin G içerikli ve 14'ü IgM ve IgA'dan zenginleştirilmiş İVİG preparatı almıştır (Şekil 3).



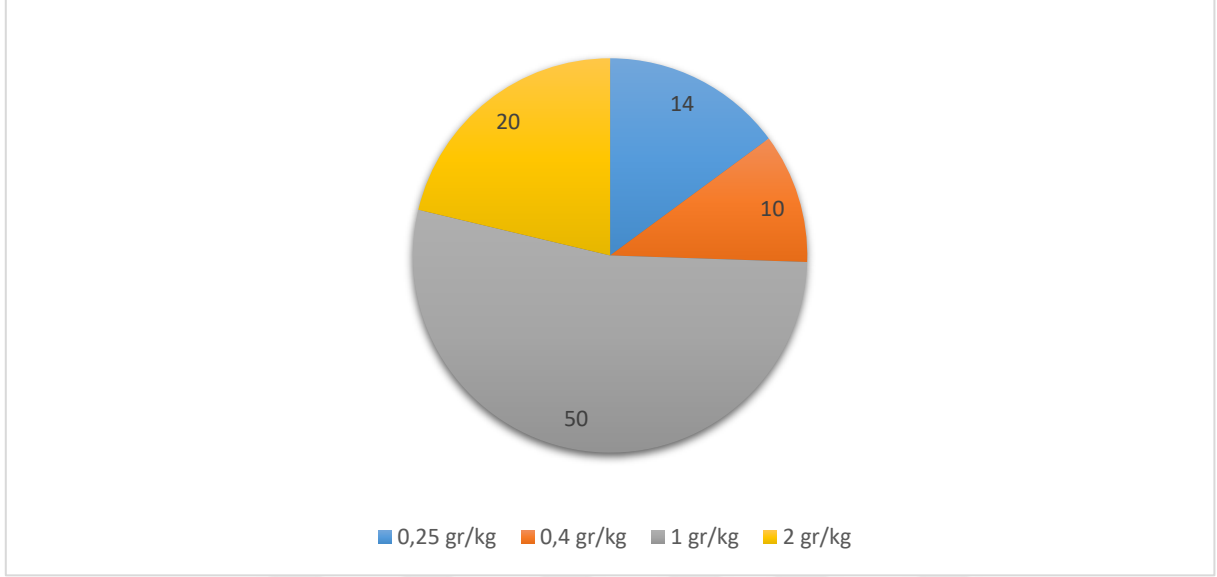
Şekil 3. Olguların aldığı İVİG preparat çeşitleri

Olguların İVİG tedavi endikasyonlarıyla kullanılan İVİG preparat içeriği değerlendirildiğinde sepsis tanı 45 olgunun sadece IgG içerikli, 14 olgunun ise IgM ve IgA'dan zenginleştirilmiş İVİG tedavisi almış olduğu, sepsis dışı olguların tamamının ise sadece IgG içerikli İVİG preparatlarıyla tedavi edildiği görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların İVİG endikasyonları ve aldıkları İVİG preparatları

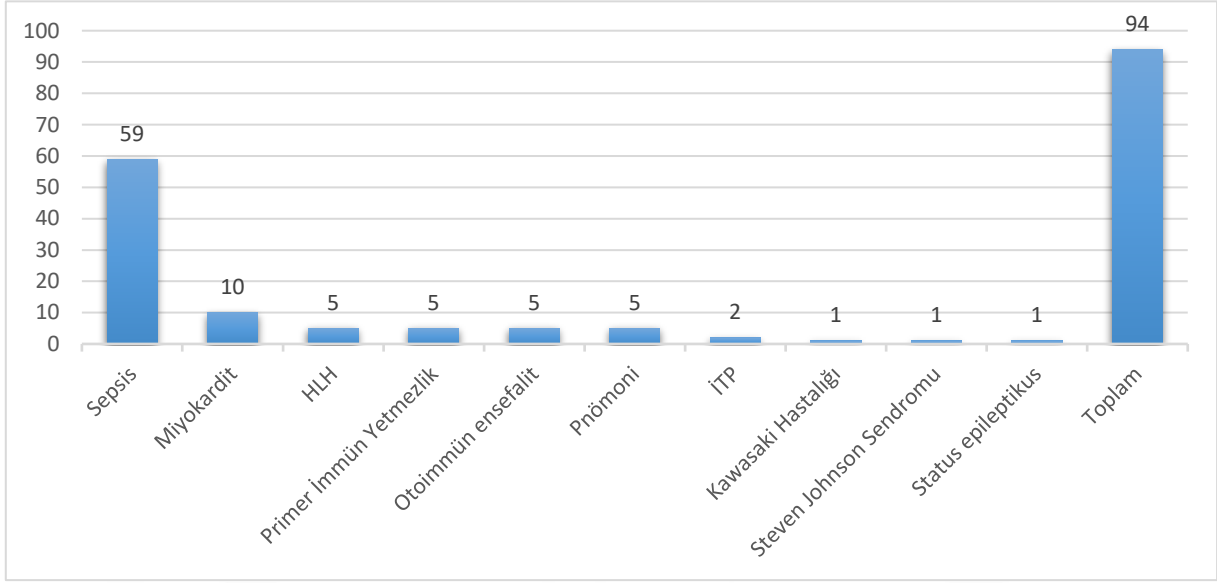
	Sadece İmmünglobulin G içerikli	IgM ve IgA'dan zenginleştirilmiş
	Sayı	Sayı
Sepsis	45	14
Miyokardit	10	0
HLH	5	0
Primer immün yetmezlik	5	0
Otoimmün ensefalit	5	0
Pnömoni	5	0
Kawasaki	1	0
Diğer	4	0

Olguların aldıkları İVİG tedavi şeması değerlendirildiğinde, 0,25 gr/kg doz IgM ve IgA'dan zenginleştirilmiş İVİG dozu olup, 14 (%14,9) olguda kullanıldığı görülmüştür. 0,4 gr/kg, 1 gr/kg, 2 gr/kg dozları İmmünglobulin G tedavi dozları olup 10 (%10,6) olguda 0,4 gr/kg, 20 (%21,3) olguda 2 gr/kg, 50 (53,2) olguda ise 1 gr/kg kullanıldığı saptanmıştır (Şekil 4).



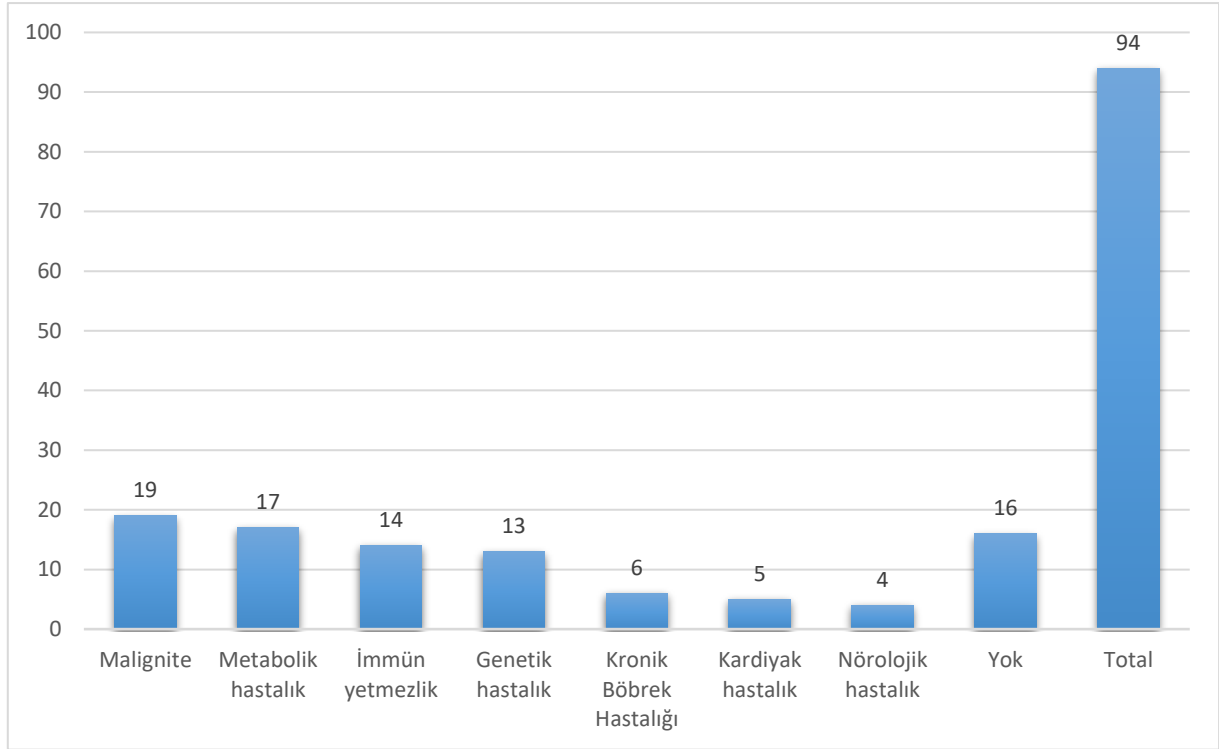
Şekil 4. Olguların aldıkları toplam İVİG tedavi dozlarının dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen 94 olgunun yoğun bakım ünitesinde İVİG tedavisi alma endikasyonları değerlendirildiğinde 59 (%62,8) olgu sepsis nedeniyle, 10 (%10,6) olgu miyokardit nedeniyle, 5 (%5,3) olgu HLH nedeniyle, 5 (%5,3) olgu primer immün yetmezlik nedeniyle, 5 (%5,3) olgu otoimmün ensefalit nedeniyle, 5 (%5,3) olgu pnömoni nedeniyle, 2 (%2,2) olgu İTP nedeniyle, 1 (%1,1) olgu Kawasaki hastalığı nedeniyle, 1 (%1,1) olgu Status epileptikus nedeniyle, 1 (%1,1) olgu da Steven Johnson sendromu tedavi aldığı saptanmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Olguların İVİG alma endikasyonlarının dağılımı

Olguların altta yatan kronik hastalıkları değerlendirildiğinde 19 (%20,2) olguda hematolojik hastalık, 17 (%18,1) olguda metabolik hastalık, 14 (%14,9) olguda immün yetmezlik, 13 (%13,8) olguda genetik hastalık, 6 (%6,4) olguda kronik böbrek hastalığı, 5 (%5,3) olguda kardiyak hastalık, 4 (%4,3) olguda nörolojik hastalık mevcuttu. Olguların 16 (%17)'sında ise altta yatan herhangi bir hastalık yoktu (Şekil 6).



Şekil 6. Olguların altta yatan kronik hastalıklarının dağılımı

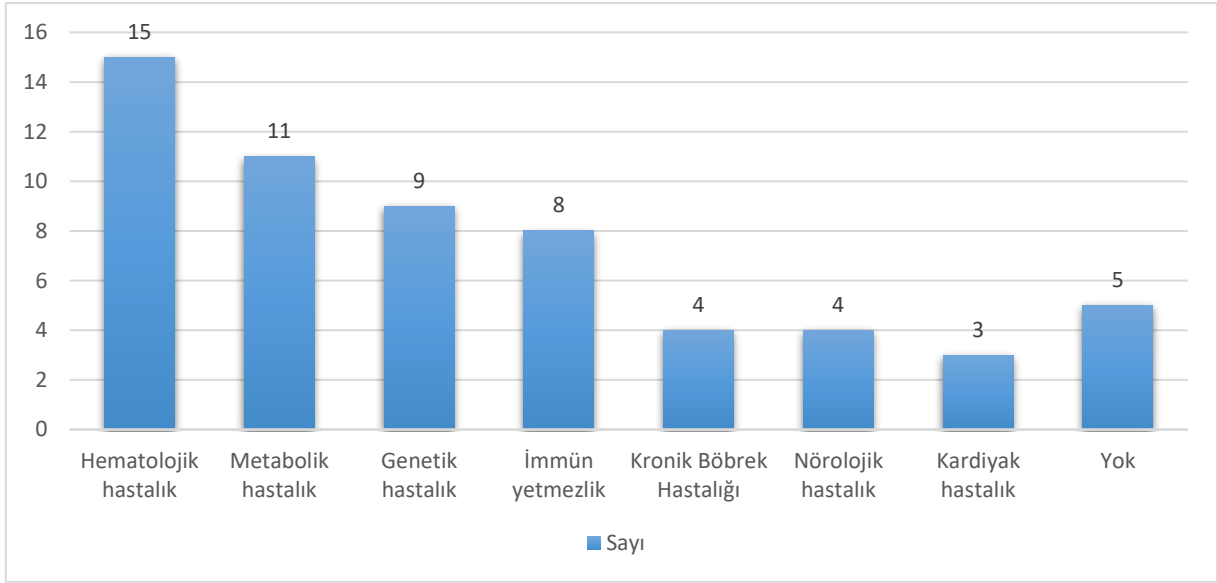
Olguların İVİG tedavisi endikasyonları ve bu klinik tablolarda uygulanan İVİG tedavi dozları Tablo 4’te belirtilmiştir.

Tablo 4. Olguların tedavi endikasyonlarına göre toplam İVİG dozu

	Toplam İVİG dozu			
	0,25 gr/kg	0,4 gr/kg	1 gr/kg	2 gr/kg
Primer immün yetmezlik	0	0	4	0
Sepsis	14	7	34	4
HLH	0	1	2	2
Miyokardit	0	1	4	5
Otoimmün ensefalit	0	0	0	5
Pnömoni	0	1	3	1
Kawasaki	0	0	0	1
Diğer	0	0	2	2

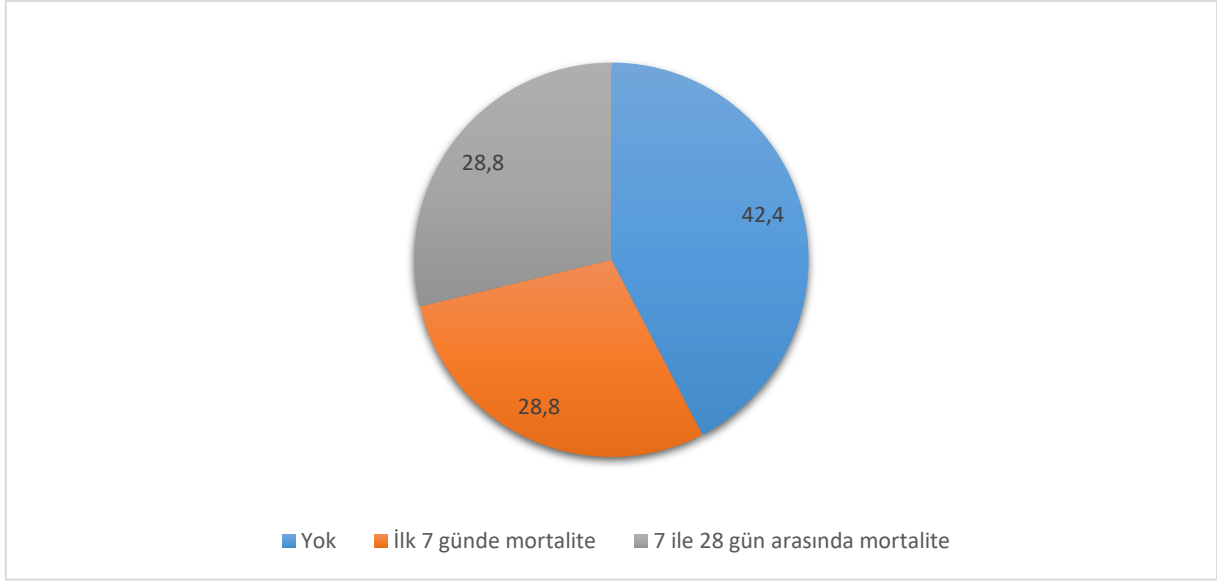
İntravenöz immünglobulin tedavisi alan olgulardan ikisinde yan etki olarak hipotansiyon görüldü. Olgulardan birinin Steven Johnson sendromu diğerinin ise HLH nedeniyle İVİG tedavisi aldığı saptandı.

Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların kronik hastalıkları değerlendirildiğinde, 15 (%25,4) olguda malignite, 11 (%18,6) olguda metabolik hastalık, 9 (%15,3) olguda genetik hastalık, 8 (%13,6) olguda immün yetmezlik, 4 (%6,8) olguda nörolojik hastalık, 4 (%6,8) olguda kronik böbrek hastalığı, 3 (%5,1) kardiyak hastalık, 5 olgunun ise altta yatan bir hastalık olmadığı saptandı. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların kronik hastalıklarının dağılımı şekil 7’de gösterilmiştir.



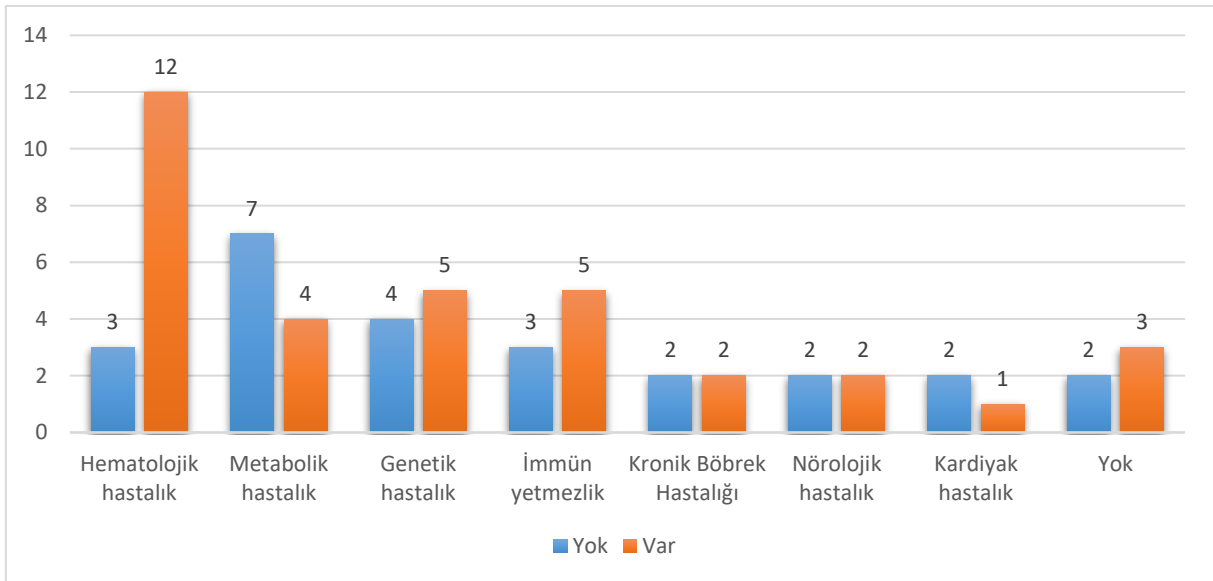
Şekil 7. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların kronik hastalık dağılımı

Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olgulardan 25’inin (%42,4) sağ kaldığı, 17’sinin (%28,8) ilk 7 gün içerisinde kalan 17 (%28,8) olgunun ise 7 ile 28 gün arasında kaybedildiği görülmüştür. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olgularının mortalite durumlarının dağılımı şekil 8’de belirtilmiştir.



Şekil 8. Sepsis nedeniyle İVİG alan olgularının mortalite durumlarının dağılımı

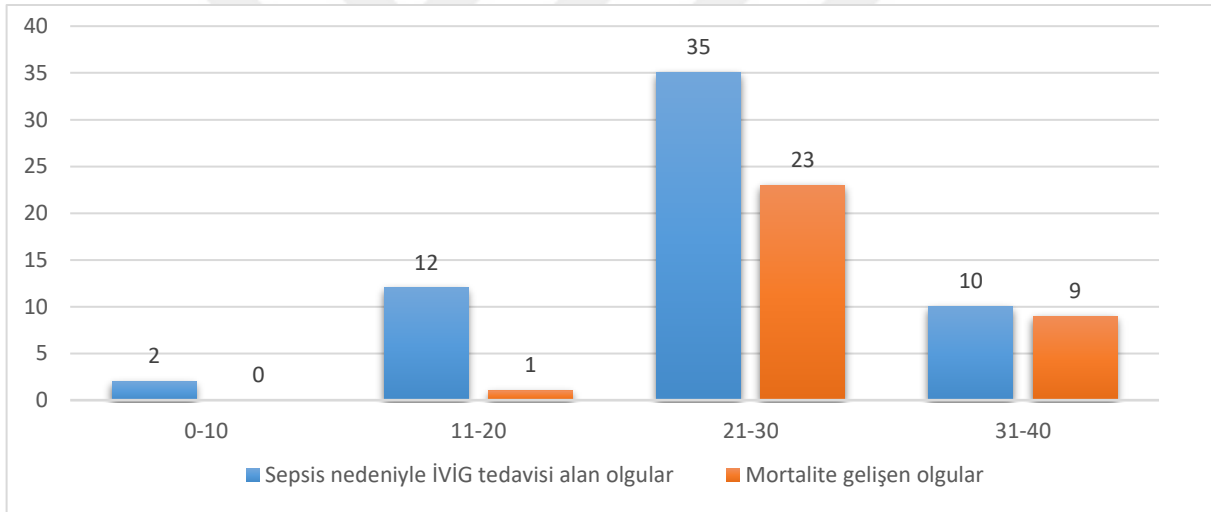
Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların altta yatan kronik hastalıklarıyla, mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde 15 hematolojik hastalığı olan olgudan 12'sinin, 11 metabolik hastalığı olan olgudan 4'ünün, 9 genetik hastalığı olan olgudan 5'inin, 8 immün yetmezliği olan olgudan 5'inin, 4 kronik böbrek hastalığı olan olgudan 2'sinin, 4 nörolojik hastalığı olan olgudan 2'sinin, 3 kardiyak hastalığı olan olgudan 1'inin kaybedildiği saptandı. Altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan 5 olgunun ise 3'ü kaybedilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların kronik hastalıklarıyla mortalite ilişkisinin karşılaştırılması

Hem sayısal hem de oransal olarak en yüksek mortalite hematolojik hastalığı olan grupta saptandı. Hematolojik hastalık dışındaki diğer hastalık grupları, mortalite varlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,53$). Hematolojik hastalığa sahip olgular, diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0,04$).

Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların yatış PRİSM skorları değerlendirildiğinde; 0-10 puan arası 2 olgu, 11-20 puan arası 12 olgu, 21-30 puan arası 35, 31-40 puan arası 10 olgu olduğu saptandı. Bu olguların PRİSM skorlarıyla mortaliteleri karşılaştırıldığında; 0-10 puan arasında olan olgularda ölüm olmadığı, 11-20 puan arası olan olgulardan 1'nin kaybedildiği, 21-30 puan aralığında olan olgulardan 23'nün kaybedildiği, 31-40 puan olan olgulardan ise 9 olgunun öldüğü saptandı. 21-30 puan ve 31-40 puan olan olgularla, 1-10 puan ve 11-20 puan olan olgular mortalite açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0,00$). Olguların PRİSM skoru ve mortalite arasındaki ilişki şekil 10'da gösterilmiştir.

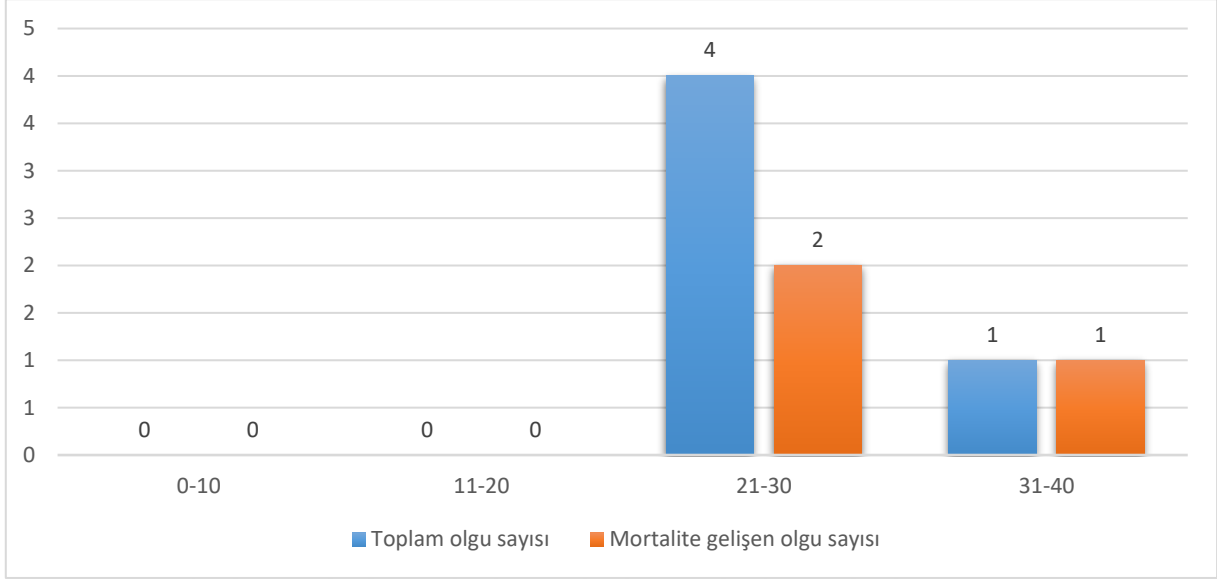


Şekil 10. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların PRİSM skorları ile Mortalite durumlarının karşılaştırılması

Miyokardit kliniği nedeniyle İVİG tedavisi alan 10 olgumuz bulunmaktadır. Olguların tümünün toplam 2 gr/kg olacak şekilde tedavilerinin planlandığı saptandı.

Olguların 3'ünde malignite, 2'sinde metabolik hastalık, 2'sinde kronik böbrek hastalığı, 2'sinde eşlik eden kardiyomiyopati mevcuttu. 1 olguda ise altta yatan herhangi bir hastalık yoktu (Şekil 11).

2 gr/kg olacak şekilde İVİG tedavisi planlandı. Olguların 3'ü tedavi sırasında kaybedildi, tüm olguların PRİSM skoru 20'nin üzerindeydi (Şekil 13).



Şekil 13. HLH nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların PRİSM skorları ile mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Beş olgu otoimmün ensefalit nedeniyle İVİG tedavisi almıştır. Tüm olgular 2 gr/kg dozunda İVİG tedavisi almış olup, sağ kalım %100'dü. Hiçbir olgunun altta yatan kronik bir hastalığı yoktu. Üç olgunun PRİSM skoru 20'nin altındayken, 2 olgunun PRİSM skoru 20'nin üzerindeydi.

Beş olgu pnömoni nedeniyle İVİG tedavisi almış olup, 2 olguda primer immün yetmezlik, 2 olguda metabolik hastalık, 1 olguda ise malignite mevcuttu. Olguların 4'ü kaybedilirken, 1 olguda sağ kalım mevcuttu. Kaybedilen olguların 2'sinde primer immün yetmezlik, 1 olguda malignite, 1 olguda da metabolik hastalık mevcuttu. Kaybedilen 4 olgunun da PRİSM skoru 20'nin üzerindeydi.

Primer immün yetmezlik nedeniyle 5 olgumuz tedavi almış olup 2 olgu kaybedilmiştir. Olguların tümü düzenli İVİG tedavisi almakta olup, bir olgunun ani gelişen kardiyak arrest, diğer olgunun ise pnömotoraks sonrası solunum arresti nedeniyle kaybedilmesi sonucu, ölüm nedenlerinin İVİG tedavisi endikasyonlarıyla ilişkisiz olduğu saptanmıştır.

Kawasaki hastalığı tanısıyla 2 gr/kg İVİG alan bir olgu kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

5. TARTIŞMA

İntravenöz immünglobulin 1960'lı yıllardan beri primer ve sekonder immün yetmezlik tedavisinde kullanılmakta olup, birçok otoimmün ve enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde de yer almaktadır (1-5). Son yıllarda, çocuk yoğun bakım ünitelerinde de birçok nörolojik, kardiyolojik, hematolojik ve immünolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Rutin tedavi olmamakla birlikte, literatürde "potansiyel endike" olarak kabul edilen ciddi sepsis, septik şok, streptokoka bağlı toksik şok sendromu, perioperatif enfeksiyon profilaksisi, otoimmün ensefalit gibi endikasyonlarla da kullanılmaktadır (8-9).

Olgularımız demografik açıdan değerlendirildiğinde 2014 yılından 2019 yılına kadar 1ay ve 18 yaş arasında olan 42 erkek, 52 kız olmak üzere toplam 94 vakadan oluşmaktaydı. Toplam vakanın 58 (%62)'i 2 yaş altında, 21 (%22)'i 2 yaş ile 12 yaş arasında kalan 15 (%16) vaka ise 12 yaş üzerindedir. Sahoo ve ark.larının (55) 2019 yılında çocuk yoğun bakım ünitesinde 1ay- 14 yaş arasında yaptıkları retrospektif benzer çalışmada 40 (%65,6)'ı erkek, 21 (%34,4)'i kız olacak şekilde 61 vaka saptanmıştır. Vakaların yaş dağılımları ise 11 (%18)'i 1-12 ay arasında, 26 (%42,6)'sı 13-59 ay arasında, kalan 24 (%34,4) vaka ise 6-14 yaş arasında olduğu gösterilmiştir. Galal ve ark.larının (56) 2013 yılında çocuk yoğun bakım ünitesinde 1 ay-13 yaş arasında yaptıkları retrospektif benzer bir çalışmada 24 (%53)'ü erkek, 21 (%47)'i kız olacak şekilde vaka saptanmıştır. Cinsiyet grupları arasındaki ve yaş dağılımları arasındaki farklılıkların örnek büyüklüğünden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çocuk yoğun bakım ünitemizde, IgM ve IgA'dan zenginleştirilmiş ve sadece IgG içerikli olmak üzere iki tür İVİG preparatı kullanılmıştır. Olguların %20'sinde IgM ve IgA'dan zengin İVİG preparatı kullanılmış olup, %80'inde ise sadece IgG içerikli İVİG preparatı tercih edilmiştir. IgM ve IgA'dan zengin İVİG preparatları sadece sepsis olgularına verilmiştir. Abdullayev ve ark.'larının (57) 2019 yılında çocuk yoğun bakım ünitesinde sepsis kliniğinde olan olgular üzerinde sadece IgM ve IgA'dan zenginleştirilmiş İVİG tedavisini uyguladığı görülmüştür.

Olgularımızın İVİG tedavisi alma endikasyonları değerlendirildiğinde, T.C Sağlık Bakanlığı Beşeri Tıbbi Ürün Onaylama Komisyonu tarafından kesin endikasyon kapsamında kabul edilen primer immün yetmezlik, İTP, Kawasaki hastalığı tanılarıyla kullanıldığı saptanmıştır. Bunun yanında, henüz endikasyon kapsamında olmayan fakat dünya literatüründe potansiyel endike olarak değerlendirilen sepsis, miyokardit, otoimmün ensefalit, HLH ve pnömoni tanılarıyla da İVİG tedavisi uygulandığı görülmüştür. Jacques ve ark.'larının (58) 2019 yılında çocuk yoğun bakım ünitesinde yaptıkları ve 172 olgunun yer aldığı retrospektif

bir çalışmada, stafilokoksik ve streptokoksik toksik şok sendromu, kemik iliği transplantasyonu sonrası profilaktik tedavi, miyokardit ve pnömoni endikasyonlarıyla İVİG tedavisi verildiği görülmüştür. Toh ve ark.'larının (9) 2018 yılında çocuk yoğun bakım ünitesinde yaptığı ve 115 hastanın yer aldığı benzer bir retrospektif çalışmada ise 61 hastaya Kawasaki hastalığı, İTP, primer immün yetmezlik, KİDP ve akut graft versus host tanılarıyla, 54 hastaya ise potansiyel endike olarak görülen tanılarla verildiği görülmüştür. Elajez ve ark.larının (59) 2019 yılında yayınladıkları, İVİG kullanımının değerlendirildiği ve 345 olgunun yer aldığı retrospektif bir çalışmada, 268 olguya primer immün yetmezlik, Kawasaki hastalığı, İTP tanılarıyla İVİG verildiği, kalan 77 hastaya ise henüz endikasyon kapsamında olmayan hastalıklara yönelik tedavinin uygulandığı görülmüştür. Jurair ve ark.larının (60) 2016 yılında çocuk yoğun bakım ünitesinde 1 ay ve 16 yaş arasında olan 56 olguyla yaptıkları retrospektif çalışmada ise İTP, primer immün yetmezlik tanılarıyla İVİG verdiği görülmüş olup; miyokardit, septik şok, Guillian Barre, HLH, toksik şok sendromu, otoimmün ensefalit, status epileptikus gibi tanılarla da İVİG tedavisi uygulandığı saptanmıştır.

Olgularımıza uygulanan İVİG dozları tedavi endikasyonlarına ve İVİG preparat içeriğine göre verilmiştir. IgM ve IgA dan zenginleştirilmiş İVİG preparatları 0,25 gr/kg olacak şekilde verilmiş olup, sadece IgG içerikli İVİG preparatları ise 0,4 gr/kg, 1 gr/kg, 2 gr/kg olacak şekilde tedavi endikasyonlarına göre uygulanmıştır. Primer immün yetmezlik tanılı olgulara 1 gr/kg, miyokardit tanılı olgulara 2 gr/kg, otoimmün ensefalit tanılı olgulara 2gr/kg, Kawasaki hastalığı olan olgulara 2 gr/kg, İTP tanılı olgulara 1 gr/kg, HLH tanılı olgulara 1 gr/kg ve 2gr/kg olacak şekilde sadece IgG içerikli preparatlar uygulanmıştır. Sepsis tanısı ile takip edilen olgulara ise IgM ve IgA dan zenginleştirilmiş İVİG preparatları kullanıldığında 0,25 gr/kg olacak şekilde kullanılmış olup, sadece IgG içerikli preparat kullanıldığında ise klinik durumlarına göre toplam doz 1 gr/kg veya 2 gr/kg olacak şekilde uygulanmıştır. Sahoo ve ark.'larının (55) yaptığı bir çalışmada verilen İVİG dozları Guillian Barre, otoimmün ensefalit, Kawasaki hastalığı, miyokardit, KİDP tanılı olgulara 2 gr/kg dozunda, İTP, primer immün yetmezlik, sepsis, HLH tanılı olgulara 1 gr/kg dozunda olacak şekilde uygulandığı görülmüştür. Ahmed ve ark.larının (61) 2020 yılında çocuk yoğun bakım ünitesinde yaptıkları benzer retrospektif bir çalışmada Guillian Barre, otoimmün ensefalit, ADEM, miyokardit, Kawasaki hastalığı tanılı olgulara 2 gr/kg dozunda, primer immün yetmezlik, İTP, Toksik şok sendromu, TEN tanılı olgulara 0,4 gr/kg veya 1 gr/kg tek doz İVİG tedavisi uygulandığı görülmüştür.

Olgularımız altta yatan kronik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 19 (%20,2)'unda malignite, 17 (%18,1)'sinde metabolik hastalık, 14 (%14,9)'ünde immün

yetmezlik, 13 (%13,8)'ünde genetik sendrom, 6 (%6,4)'sında kronik böbrek hastalığı, 5 (%5,3)'inde kardiyomiyopati, 4 (%4,3)'ünde nörolojik hastalık olduğu saptanmış olup, 16 (%17) olguda ise herhangi bir kronik hastalık olmadığı görülmüştür. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi verilen olgularımızın altta yatan kronik hastalıkları değerlendirildiğinde en sık hematolojik hastalık olduğu görüldü. Bunu metabolik hastalık, genetik hastalık, immün yetmezlik, kronik böbrek hastalığı, nörolojik hastalık, kardiyomiyopati gibi hastalıklar takip ederken bir kısım olguda ise herhangi bir kronik hastalık yoktu. Sepsis tanısıyla İVİG tedavisi alan olguların 25 (%42,4)'inde sağ kalım mevcutken, 17 (%28,8)'sinde ilk 7 gün içerisinde, 17 (%28,8)'sinde de 7 ile 28 gün arasında ölüm saptandı. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların altta yatan kronik hastalıkları ile mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde, mortalitenin hem sayısal hem de oransal olarak en yüksek olduğu grubun hematolojik hastalık tanılı olgular olduğu saptandı. Abdullayev ve ark.larının (57) çocuk yoğun bakım ünitesinde ağır enfeksiyon kliniği olan olgularda yaptıkları çalışmada, altta yatan hastalıklarının çeşitlilik gösterdiği belirtilmiş olup, sepsis tablosunda olan olguların ilk 28 günde sağ kalım oranlarının septik şok ve multipl organ yetmezlik sendromu (MODS) tablosunda olan olgulara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Yıldızdaş ve ark.larının (62) 2005 yılında çocuk yoğun bakım ünitesinde sepsis tanılı hastalarda İVİG tedavisinin mortalite üzerine etkisinin incelediği çalışmada İVİG tedavisi alan ve almayan gruplar arasında fark saptanmadığı görülmüştür. Bu çalışmada primer immün yetmezlik ve sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek altta yatan kronik hastalıkların çıkarılması, bizim çalışmamızla objektif bir şekilde karşılaştırma yapılmasına engel olmaktadır.

Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi verilen olgularımızın yatış PRİSM skorları değerlendirildiğinde; 0-10 puan arası 2 olgu, 11-20 puan arası 12 olgu, 21-30 puan arası 35, 31-40 puan arası 10 olgu olduğu saptandı. Bu olguların PRİSM skorlarıyla ölüm oranları karşılaştırıldığında 0-10 puan arası olan 2 olguda da sağ kalım görülürken, 11-20 puan arası olan olguların 1'inde, 21-30 puan aralığında olan olguların 23'ünde, 31-40 puan olan olguların 9'unda ölüm saptandı. PRİSM skoru 20'nin üzerinde olan olgularla, 20'nin altında olan olgular mortalite açısından karşılaştırıldığında PRİSM skoru 20'nin üzerinde olan olgularda ölüm oranı anlamlı yüksek saptandı (p=0,00). El-Nawawy ve ark.larının (63) 2005 yılında yaptıkları prospektif bir çalışmada, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan ve yaşları 1 ile 24 ay arasında olan sepsis tanılı 100 olguda İVİG tedavisinin mortalite üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada bir grup hastaya sadece antibiyoterapi uygulanırken, bir grup hastaya ise antibiyoterapi ile birlikte İVİG tedavisi uygulanmıştır. İVİG tedavisi alan grupta kaybedilen olguların PRİSM skorlarının ortalaması $13,86 \pm 3,8$ olup, sağ kalım görülenlerde ise $11,6 \pm 6,25$ bulunmuştur. Bu iki grubun PRİSM skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark

saptanmamıştır. Abdullayev ve ark.larının (57) yaptıkları çalışmada olguların PRİSM skorları değerlendirilmiş ve ortanca değer 18 (1-43) olarak saptanmıştır. Olguların PRİSM skorlarıyla ölüm oranları arasındaki ilişkinin değerlendirilmemesi ve PRİSM skor aralıklarıyla, kaybedilen olgu sayısının karşılaştırılmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak görünmektedir.

Miyokardit nedeniyle İVİG tedavisi alan olgularımız değerlendirildiğinde; 3'ünde malignite, 2'sinde metabolik hastalık, 2'sinde kronik böbrek hastalığı, 2'sinde eşlik eden kardiyomiyopati olduğu, 1 olguda ise altta yatan herhangi bir hastalık olmadığı görüldü. Miyokardit nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların 5'inin hayatını kaybettiği, kaybedilen olguların da tümünün PRİSM skorlarının 20'nin üzerinde olduğu görüldü. Haque ve ark.larının (64) yaptığı yaptığı bir çalışmada İVİG tedavisi verilen miyokardit tanılı çocuklarda verilmeyenlere göre mortalitenin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Huang ve ark.larının (65) akut miyokardit tanılı çocuk ve yetişkin hastaları kapsayan 13 çalışmayı içeren metaanalizinde, İVİG tedavisinin anlamlı şekilde mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. Gürses ve ark.larının (66) yaptıkları retrospektif çalışmada, miyoperikardit tanılı 18 olgu değerlendirilmiş. Tüm olgulara etyolojiye yönelik tedaviler uygulanırken 12 olguya ek olarak İVİG tedavisi de verilmiş. İntravenöz immünglobulin tedavisi almayan gruptaki tüm olgularda tam iyileşme görülürken, İVİG tedavisi alan grupta 1 olguda dilate kardiyomiyopati geliştiği, diğer olgularda ise tam iyileşme olduğu saptanmıştır. Bu da bize miyokardit tedavisinde İVİG kullanımı açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

İntravenöz immünglobulin tedavisi alan 5 olgunun HLH tanılı olduğu görüldü. Olguların yatış PRİSM skorlarının 20'nin üzerinde olduğu saptandı. 4 olgunun enfeksiyon ve otoimmün gibi hastalıklara sekonder HLH, 1 olgunun ise primer HLH tanılı olduğu saptandı. Imashuku ve ark.larının (67), EBV'ye sekonder HLH gelişen 21 olgunun tedavilerinin değerlendirildiği retrospektif çalışmasında, olguların 17'sinde İVİG tedavisine yeterli yanıt alınamaması üzerine etoposid tedavisi başlandığı, bu nedenle sadece İVİG tedavisinin yeterli olmayacağı belirtilmiştir. Çalışmanın dahil edilen olguların yaş dağılımının geniş olması (6 ay-31 yaş), İVİG tedavisinin ferritin düzeylerinin düşük olduğu dönemde verilmesi çalışmanın kısıtlılığı olarak ifade edilmiştir. Rajajee ve ark.larının (68) primer ve enfeksiyona sekonder HLH tanılı 40 olguyla yaptıkları çalışmada, İVİG ve deksametazon ile tedavi edilen 22 olgunun 19'unda, sadece HLH 2004 protokolü verilen 12 olgunun 10'unda, önce İVİG ve deksametazon ardından HLH 2004 protokolü uygulanan 6 olgunun 4'ünde iyileşme saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup, HLH tedavisinde İVİG kullanımı için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Otoimmün ensefalit nedeniyle İVİG tedavisi verilen olgularımızın hiçbirinde altta yatan kronik hastalık ve ölüm saptanmadı. Olgulara toplam 2gr/kg olacak şekilde İVİG tedavisi uygulandığı görüldü. Bagdure ve ark.larının (69) 2016 yılında ensefalit nedeniyle yatan hastaları incelediği 9 yılı kapsayan retrospektif bir çalışmada, toplam 7298 hasta ele alınmış, bunlardan 2933 (%40)'ü çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenmiştir. Ensefalit tablosunun otoimmün ve enfeksiyöz nedenlerinin saptanabildiği olguların yanında, lomber ponksiyon yapılamaması nedeniyle ensefalit etyolojisinin saptanamadığı olgular olduğu da belirtilmiştir. Olguların %4'üne plazmaferez ve %17'sine İVİG tedavileri uygulanmış olup klinikte iyileşme sağladığı görülmüştür. Ensefalit etyolojisinin belirlenemediği olgularda da tedavi etkinliğinin olduğu saptanmıştır. Şimşek ve ark.larının (70) otoimmün ensefalit tanılı 11 olguyu kapsayan retrospektif çalışmasında, tüm olguların metilprednizolon tedavisi aldığı, 8 olgunun ek olarak İVİG tedavisi de aldığı saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların hiçbirinde ölüm görülmemiştir.

Ağır pnömoni nedeniyle İVİG tedavisi verilen 5 olgumuzun tümünde altta yatan kronik hastalık mevcuttu. İki olguda primer immün yetmezlik, 2 olguda metabolik hastalık ve 1 olguda ise malignite olduğu saptandı. Olguların 4'ü kaybedilirken, 1 olguda ise sağ kalım görüldü. Erard ve ark.larının (71) yetişkin ve çocuk yaş gruplarının dahil edildiği CMV pnömonili 412 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, yüksek doz İVİG, gansiklovir ve foscarnet tedavilerinin etkinlikleri değerlendirilmiştir. CMV pnömonisi tablosunun başlangıcından itibaren 6 aylık süre içerisinde 296 olgunun kaybedildiği belirtilmiştir. Çalışmada mortalite üzerine yüksek doz İVİG tedavisi ile kombine edilmiş antiviral tedavi birlikteliğinin tek başına antiviral tedaviye üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. İntravenöz immünglobulin tedavisinin CMV pnömonisinde kullanımına ve faydasına ait daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kawasaki hastalığı nedeniyle 2gr/kg İVİG tedavisi alan bir olgumuz gelişen kardiyak yetmezlik nedeniyle kaybedilmiştir. Dominguez ve ark.larının (72), Kawasaki hastalığı tanısıyla çocuk yoğun bakım ünitesinde 14 olgu ile yaptıkları çalışmada, erken İVİG tedavisine başlanan olgularda komplikasyonsuz iyileşme görülürken, İVİG tedavisinin geciktiği olgularda ciddi koroner arter tutulumu, miyokardiyal disfonksiyona bağlı kalp yetmezliği geliştiği belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların sağ kalım oranı %100'dür. Şahin ve ark.larının (73) Kawasaki hastalığı tanısı alan 41 olguyla yaptıkları çalışmada, 25 olguda koroner arter tutulumu olduğu, 5 hastada ise diğer kardiyak patolojilerin eşlik ettiği saptanmıştır. Hastalara geç tanı konulması, komplikasyon gelişimindeki en önemli risk faktörü olarak belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgularda sağ kalım oranı %100'dür. Bizim çalışmamızda, İVİG

tedavisi verdiğimiz Kawasaki hastalığı tanılı olgunun yoğun bakım ünitesine yatış nedeni miyokardiyal disfonksiyona bağlı kalp yetmezliği idi. İntravenöz immünglobulin tedavisi verilmesine rağmen hastanın kaybedilmesinin nedeninin tanıdaki gecikme olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamız ve literatür verileri, mortalite ve olası kardiyak komplikasyonların azaltılması için, Kawasaki hastalığı semptomlarının erken tanınması ve İVİG tedavisinin semptomların başlangıcından sonra en erken sürede verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Sadece primer immün yetmezlik tanısıyla 5 olgumuz İVİG tedavisi almış olup, araya giren sekonder enfeksiyonlar ve pnömoni nedeniyle 2'si kaybedilmiştir. Suavinho ve ark.larının (74) yaptıkları çalışmada, çocuk yoğun bakım ünitesine ciddi enfeksiyon nedeniyle yatırılan 53 olgunun 7'sine primer immün yetmezlikler açısından birinci basamak tetkikleri yapılmış, 5 olguya primer immün yetmezlik tanısı konulmuş, ancak bu çalışmada tanıdan sonra başlanan İVİG tedavisi ile mortalite değerlendirilmesi yapılmamıştır. Ödek ve ark.larının (75) çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen primer immün yetmezlik tanılı 51 olgunun mortalite açısından değerlendirildiği retrospektif çalışmada, sağ kalım oranı %56 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada olguların en sık yatış nedeninin solunum sıkıntısı ve en sık ölüm nedenlerinin ise ağır pnömoni ve sepsis olduğu görülmüştür.

Kronik idiyopatik trombositopenik purpura tanısıyla 2 olgumuz 1 gr/kg tek doz İVİG tedavisi almış olup, her iki olgumuzda da üst gis kanaması, bir olguda ise ek olarak masif burun kanaması mevcuttu. Olgularda kanamaya bağlı ölüm görülmezken, kontrol trombosit değerlerinin normale döndüğü saptandı. Akbayram ve ark.larının (76) 206 İTP tanılı olguyla yaptığı retrospektif bir çalışmada, İVİG ve standart metilprednizolon tedavisinin birlikte kullanımı ile yüksek doz metilprednizolon tedavileri arasında fark olmadığı saptanmıştır. Olguların başvuru anında 74'ünde burun kanaması, 28'inde diş eti kanaması, 118'inde peteşi, 2'sinde sindirim sisteminde kanama, 3'ünde hematüri, 4'ünde menoraji ve 2'sinde intrakraniyal kanama tespit edilmiştir. Hiçbir olguda kanamaya bağlı ölüm görülmemiş olup, izlemde 15 olgunun trombositopeni atakları devam ettiği için kronik İTP tanısıyla takip edildikleri saptanmıştır.

Steven Johnson sendromu tanılı 1 olgumuza 2 gr/kg dozunda İVİG verilmesi planlanmış ancak tedavi sırasında olguda hipotansiyon gelişmesi üzerine tedavinin sonlandığı saptanmıştır. Romero-Tapia ve ark.ları (77) antikonvülzan tedaviye sekonder gelişen Steven Johnson sendromu ve TEN tanılı iki pediatrik olguya 0,75 gr/kg/doz (4 gün) olacak şekilde İVİG tedavisi uygulamıştır. Olguların hiç birinde yan etki görülmediği ve klinik tablolarında iyileşme

görüldüğü belirtilmiştir. Henüz endikasyon kapsamında olmayan bu hastalık için İVİG kullanımında yan etkiler açısından dikkatli olunması gerektiği ve daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise öncelikli olarak retrospektif yöntemle veri toplanması nedeniyle biasa açık olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise İVİG tedavisi için potansiyel endike olarak kabul edilen sepsis vakalarımızın neredeyse tümünde altta yatan kronik bir hastalığın bulunmasıydı. Bu durum, sepsis kliniğinde İVİG tedavisi kullanılmasının mortalite üzerindeki etkisini değerlendirme konusunda kısıtlılığa neden olmaktadır.



6. SONUÇLAR

1. İntravenöz immünglobulin tedavisi çocuk yoğun bakım ünitemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Beşeri Tıbbi Ürün Onaylama Komisyonu tarafından belirlenen endikasyonlara göre kullanılmış olup bununla birlikte dünya literatüründe henüz endikasyon kapsamında olmayıp, ‘potansiyel endikasyon’ kapsamında olarak kabul edilen hastalıklara karşı da kullanıldığı görüldü.
2. Çalışmamızda potansiyel endikasyon kapsamında görülen hastalıklardan en sık sepsis kliniğine yönelik İVİG tedavisi verildiği saptandı. İntravenöz immünglobulin tedavisi alan sepsis hastalarında ilk 28 gün içerisinde mortalitenin 34 (%57,6) hastada gerçekleştiği, kalan 25 (%42,4) hastada mortalitenin gerçekleşmediği saptandı.
3. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan hastalarımızın altta yatan kronik hastalıkları değerlendirildiğinde en sık hematolojik hastalıkların olduğu, mortalite gelişen olgularda da en sık hematolojik hastalığı olanlarda mortalite geliştiği saptandı. Bu durum hematolojik hastalığı olan olgularda immünsupresif durumunun sepsis tablosunda daha da ağırlaştığı göstermektedir.
4. Sepsis nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların çoğunluğunun yatış PRİSM skorunun 20 üzerinde olduğu saptandı. PRİSM skorunun 20 üzerinde olan olguların, 20’nin altında olan olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.
5. Miyokardit nedeniyle İVİG tedavisi alan olgularımızın 5 (%50)’inin kaybedildiği, 5 (%50)’inde ise yaşadığı saptandı. Kaybedilen olguların ise malignite, kronik böbrek hastalığı, metabolik hastalık gibi altta yatan kronik hastalıklarının olduğu görüldü. Altta yatan kronik hastalığı olmayan ve altta yatan hastalık olarak da sadece kardiyak hastalığı olan miyokardit olgularında ölüm görülmemesi literatür verileriyle de uyumlu olarak saptandı. Bu durum bizlere İVİG tedavisinin bu hasta grubunda faydalı olabileceğini, daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.
6. Otoimmün ensefalit nedeniyle İVİG tedavisi alan olguların klinik durumlarında iyileşme olduğu ve sağ kalımın %100 olduğu görüldü. Bu durum literatür verileriyle benzerlik göstermekte olup, İVİG’in otoimmün ensefalit tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.
7. Ağır pnömoni nedeniyle İVİG tedavisi alan olgularımızın %80’inde mortalite geliştiği saptandı. Olgularda altta yatan hastalık olarak primer immün yetmezlik, malignite ve metabolik olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekte olup, ağır pnömonisi olan olgularda İVİG tedavisinin yeri açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.
8. Kawasaki hastalığı nedeniyle 2gr/kg İVİG tedavisi alan bir olgumuz gelişen kardiyak yetmezlik nedeniyle kaybedildiği saptandı. Kawasaki hastalığı olgumuzun yoğun bakım

ünitesine yatış nedeni miyokardiyal disfonksiyona bağlı kalp yetmezliği idi. İVİG tedavisi verilmesine rağmen ölüm görülmesinin nedeninin tanıda gecikme olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamız ve literatür verileri, mortalite ve olası kardiyak komplikasyonların azaltılması için, Kawasaki hastalığı semptomlarının erken tanınması ve İVİG tedavisinin semptomların başlangıcından sonra en erken sürede verilmesi gerektiğini göstermektedir.

9. Sadece primer immün yetmezlikleri nedeniyle düzenli İVİG tedavisi alan olgularımızın ise izlemde %40'nın kaybedildiği görüldü. Olguların ölüm nedenlerine bakıldığında izlemde araya giren sekonder enfeksiyonlar ve pnömoni nedeniyle olduğu görüldü.

10. Kronik İTP tanısıyla takipli olan 2 olgumuzun trombositopeni ve kanama nedeniyle İVİG tedavisi aldığı, tedavi sonrası klinik bulgularında ve trombosit düzeylerinde iyileşme olduğu saptandı. Yapılan çalışmalarda da İTP hastalığında İVİG tedavisinin faydalı olduğu bulundu.



7. KAYNAKLAR

1. Thampakkul S, Ballow M. Replacement intravenous immune serum immunoglobulin therapy in patients with antibody immune deficiency. *Immunol Allergy Clin North America* (2001) 21(1): 165-84.
2. Fontan G, Garcia MC, Pascual-Salcedo D, Lopez Trascasa M, Alvarez Doforno R, Ferreira A. New indications for gamma globulins. *An Esp Pediatr* (1992) 36; 48: 135-8.
3. Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* (1990) 15; 112(12): 967-71.
4. Ibanez C, Sune P, Fierro A, Rodriguez S, Lopez M, Alvarez A, De Gracia J, Montoro JB. Modulating effects of intravenous immunoglobulins on serum cytokine levels in patients with primary hypogammaglobulinemia. *BioDrugs* (2005) 19(1): 59-65.
5. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein J. Immunodeficiency Disorders; General Consideration. In Ochs, HD, Stiehm ER, Winkelstein J (eds) *Immunologic Disorders in infant and children*. 5th edition Elsevier Saunders Company, Pennsylvania (2004) 332-40.
6. Pautard B, Hachulla E, Bagot-Arc M, Chantreuil L. Intravenous immunoglobulin (Endobulin) clinical tolerance: prospective therapeutic follow-up of 142 adults and children. *Rev Med Interne* (2003) 24(8): 505-13.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Sayı: 77893119-000 E.79754 Konu: İmmunoglobulin İçeren İntravenöz Preparatlar, 27.04.2018
8. Lt Col A.N. Prasad, Surg Cdr Sanjay Chaudhary Intravenous immunoglobulin in pediatrics: A review. *Med J Armed Forces India*. 2014 Jul; 70(3): 277–280.
9. Chin Chiang Toh, Farida Islahudin, Adli Ali, Noraida Mohamed Shah. Intravenous immunoglobulin therapy among pediatric patients: labeled and off-labeled indications. *Braz. J. Pharm. Sci.* (2018) 54(1).
10. Camcıoğlu, Y., 2009. İmmunoglobulin tedavisi. *Journal of Pediatric Infection*, 3, 69-74.
11. Von Behring, E., Kitasato, S., 1890. Ueber das zustandekommen der diphtherie-immunität und der tetanus-immunität bei thieren. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 16, 1113-1114.
12. Cohn, E.J., Luetscher, J.A., Oncley, J.L., Armstrong Jr, S.H., Davis, B.D., 1940. Preparation and properties of serum and plasma proteins. III. Size and charge of proteins

- separating upon equilibration across membranes with ethanol-water mixtures of controlled pH, ionic strength and temperature. *Journal of the American Chemical Society*, 62 (12), 3396-3400.
13. Kılıç, S.Ş., (2003). İmmün yetmezlikli hastalarda intravenöz immünglobulin tedavisi. *Güncel Pediatri*, 1, 92-95.
 14. Kırış, S., 1990. İntravenöz immünglobulin preparatlarının yapısal ve işlevsel özellikleri. *Ankem Dergisi*, 4 (3), 390-400.
 15. Başlar,Z 1998. Erişkinlerde İmmünglobulin uygulamaları.Çocuk ve Erişkinde Bağışıklama sempozyumu , İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, s. 115-120.
 16. Eibl MM, Wedgwood RJ. Intravenous immunoglobulin: a review. *Immunodeficiency Rev* (1989) (suppl 1): 1-42.
 17. Cunningham-Rundles C. Intravenous immune serum globulin in immunodeficiency. *Vox Sang* (1985) 49 Suppl 1:8-14.
 18. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E., Jordan SC, Stiehm ER., Vo AA, Ballow M. Uptodate on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. 2017 Mar; 139:S1-S46.
 19. Acar M., Somer A. Çocuklarda Subkutan İmmünglobülin Kullanımı. *Çocuk Dergisi* (2017) 17(4):146-150.
 20. Altıntaş,A.1998. Nörolojik Hastalarda İntavenöz İmmünglobulin kullanımı. Çocuk ve Erişkinde Bağışıklama sempozyumu, İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, s.121-127
 21. Giovannoni G, Hartung HP. The immunopathogenesis of MS and GBS. *Cur Op Neurol* (1996) 9: 165-177.
 22. Orange JS., Hossny EM., Weiler CR., Ballow M., Berger M., Bonilla F., Buckley R., Chinen J., El-Gamal Y., Mazer BD., Nelson RP., Patel DD., Secord E., Sorensen RU., Wasserman RL., Cunningham-Rundles CC. 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) s.525 -553.
 23. Constantine MM., Thomas W., Whitman L., Kahwash F., Dolan S., Smith S., Caudle CJ., Burton E., Anderson DR. Intravenous immunoglobulin utilization in the Canadian

- Atlantic provinces: a report of the Atlantic Collaborative Intravenous Immune Globulin Utilization Working Group. *Transfusion* (2007) 47(11) s.2072-2080.
24. Toubi E, Etzioni A. Intravenous immunoglobulin in immunodeficiency states: state of the art. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Dec;29(3):167-72.
 25. Arumugham VB., Raji A. *Intravenous Immunoglobulin (IVIG)*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2020 Jan.
 26. Patwa HS. Dosing and individualized treatment - patient-centric treatment: changing practice guidelines. *Clin Exp Immunol*. 2014 Dec;178 Suppl 1:36-8.
 27. Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Long-term therapy with intravenous immunoglobulin is beneficial in patients with autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Apr;42(2):247-55.
 28. Neunert C., Lim W, Crowther M., Cohen A., Solberg L., Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *American Society of Hematology*. 2011 Apr; 21;117(16):4190-207.
 29. Kuitwaard K., de Gelder J., Tio-Gillen AP., Hop WC., van Gelder T., van Toorenenbergen AW., van Doorn PA., Jacobs BC. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barrésyndrome. *Ann Neurol*. (2009) 66(5):597.
 30. Korinthenberg R., Schessl J., Kirschner J., Mönning JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barrésyndrome: a randomized trial. *Pediatrics*. (2005) 116(1):8.
 31. Newburger JW., Takahashi M., Gerber MA., Gewitz MH., Tani LY., Burns JC., Shulman ST., Bolger AF., Ferrieri P., Baltimore RS., Wilson WR., Baddour LM., Levison ME., Pallasch TJ., Falace DA., Taubert KA., Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004 Oct 26;110(17):2747-71.
 32. Newburger JW., Takahashi M., Beiser AS., Burns JC., Bastian J., Chung KJ., Colan SD., Duffy CE., Fulton DR., Glode MP. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *the New England Journal of Medicine*. 1991 Jun; 324(23):1633-1639.

33. Patwa HS., Chaudhry V., Katzberg H., Rae-Grant AD., So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. (2012) 78(13):1009.
34. Ishigaki H., Hiraide T., Miyagi Y., Hayashi T., Matsubayashi T., Shimoda A., Kusunoki S., Fukuda T. Childhood-onset multifocal motor neuropathy with immunoglobulin M antibodies to gangliosides GM1 and GM2: A case report and review of the literature on childhood-onset multifocal motor neuropathy (MMN) patients. *Pediatric Neurology*. 2016 Sep ;62:51-7.
35. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, Rice R, Campbell WW, Donofrio PD, Jackson CE, Lewis RA, Shy M, Simpson DM, Parry GJ, Rivner MH, Thornton CA, Bromberg MB, Tandan R, Harati Y, Giuliani MJ, Working Group on Peripheral Neuropathy. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. (2001) 56(4):445.
36. Harada Y., Herrmann DN., Logigian EL. Pediatric CIDP: Clinical Features and Response to Treatment. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2017 Dec;19(2):57-65.
37. Yılmaz A., Yalak Z., Şen Z., Alioğlu B. Bulbar Semptomlar ile Başvuran Myastenia Gravis Olgusu. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2018; 1: 54-56
38. Guo Y., Tian X., Wang X., Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*. 2018 Jun; 8:9:1299.
39. Friedman DF., Lukas MB., Larson PJ., Douglas SD., Manno CS. Clinical impact of anti-D in intravenous immunoglobulin. *Transfusion* (1997) 37(4):450–2.
40. Thorpe SJ., Fox BJ., Dolman CD., Lawrence J., Thorpe R. Batches of intravenous immunoglobulin associated with adverse reactions in recipients contain atypically high anti-Rh D activity. *Vox Sang* (2003) 85(2):80–4.
41. Palabrica FR., Kwong SL., Padua FR. Adverse events of intravenous immunoglobulin infusions: a ten-year retrospective study. *Asia Pac Allergy*. 2013 Oct;3(4):249-56.
42. Bichuetti-Silva DC, Furlan FP, Nobre FA, Pereira CT, Goncalves TR, Gouveia-Pereira M, et al. Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions. *Int Immunopharmacol* (2014) 23(2):442–6.

43. Cohen Aubart F, Barete S., Amoura Z., Frances C, Lyon-Caen O., LebrunVignes B. Intravenous immunoglobulins-induced eczematous eruption: a long-term follow-up study. *Eur J Intern Med* (2009) 20(1):70–3.
44. Vlaar AP., Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* (2013) 382(9896):984–94.
45. Kroez M, Kanzy E., Gronski P, Dickneite G. Hypotension with intravenous immunoglobulin therapy: importance of pH and dimer formation. *Biologicals* 31 (2003) 277–286.
46. Charhon N, Bonnet A, Schmitt Z, Charpiat B. A case of circulatory collapse during intravenous immunoglobulin therapy: a manageable adverse effect! *Anaesth Crit Care Pain Med* (2015) 34(2):113–4.
47. Takemoto CM., Sohi S., Desai K., Bharaj R., Khanna A., McFarland S., et al. Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics. *J Pediatr* (2014) 164(2):332–8.
48. Park KM., Yang EJ., Lim YT. Dural venous sinus thrombosis and pulmonary embolism following immunoglobulin treatment in pediatric patient with immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* (2017) 39(8):e508–11.
49. Itkin YM, Trujillo TC. Intravenous immunoglobulin-associated acute renal failure: case series and literature review. *Pharmacotherapy* (2005) 25(6):886–92.
50. Wilson JR, Bhoopalam H, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* (1997) 20(9):1142–5.
51. Veys PA, Macey MG, Owens CM, Newland AC. Neutropenia following intravenous immunoglobulin. *Br Med J* (1988) 296(6639):1800.
52. Brannagan TH III, Nagle KJ., Lange DJ., Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* (1996) 47(3):674–7.
53. Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. *Transfusion* (2015) 55(11):2597–605.
54. Belmouaz S., Desport E., Leroy F., Teynie J., Hannequin J., Ayache RA., et al. Posterior reversible encephalopathy induced by intravenous immunoglobulin. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23(1):417–9.
55. Sahoo B., Mishra R. , Jain MK., Patnaik S. The shifting paradigm of clinical uses of immunoglobulin in the Paediatric Intensive Care Unit of a developing country. *Sri Lanka Journal of Child Health* (2019) 48(4): 334-337.

56. Galal NM. Pattern of intravenous immunoglobulins (IVIG) use in a pediatric intensive care facility in a resource limited setting. *African Health Sciences* (2013) 13(2): 261 – 265.
57. Abdullayev E., Kılıç Ö., Bozan G., Kırıl E., İşeri M., Dinleyici EÇ. Clinical, laboratory features and prognosis of children receiving IgM-enriched immunoglobulin (3 days vs. 5 days) as adjuvant treatment for serious infectious disease in pediatric intensive care unit: a retrospective single-center experience (PIGMENT study). *Human Vaccines & Immunotherapeutics* (2019);1-6
58. Jacques et al. Intravenous immunoglobulin use in critically ill children. *Crit Care Med* (2020) 48(1):262.
59. Elajez R. , Ezzeldin A., Gaber H. Safety evaluation of intravenous immunoglobulin in pediatric patients: a retrospective, 1-year observational study. *Ther Adv Drug Saf* (2019) Vol.10: 1–7.
60. Jurair H. , Shabir A. , Hussain K., Abbas Q., Haque A. Intravenous immunoglobulin use in pediatric intensive care unit of a developing country. *Journal of Pediatric Critical Care* (2016) 3(1): 7-10.
61. Ahmed M., Keshavamurthy ML, Sanjay KS, Gumnur R., Basavaraja GV. Study of use of intravenous immunoglobulin in pediatric intensive care unit in a tertiary care center: An audit and review of evidence. *Journal Pediatric Critical Care* (2020) Vol.7:1-6.
62. Yıldızdaş D., Yapıcıoğlu H., Tümgör G., Erbey F. Çocuk yoğun bakım ünitesi'nde sepsis nedeni ile izlenen hastalarda poliklonal intravenöz immünglobülin tedavisi mortaliteyi azaltıyor mu?. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* (2005) 48: 136-141.
63. El-Nawawy A., El-Kinany H., El-Sayed MH., Boshraa N. Intravenous Polyclonal Immunoglobulin Administration to Sepsis Syndrome Patients: A Prospective Study in a Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of Tropical Pediatrics* (2005) Vol.51, No.5.
64. Haque A., Bhatti S., Siddiqui FJ. Intravenous immune globulin for severe acute myocarditis in children. *Indian Pediatr.* 2009 Sep;46(9):810-1.
65. Huang X., Sun Y., Su G., Li Y., Shuai X. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Acute Myocarditis in Children and Adults. *Meta-Analysis Int Heart J* 2019 Mar 20;60(2):359-365.
66. Gürses D., Oğuz M., Yılmaz M. Miyoperikarditli Hastalarımızın Klinik ve Ekokardiyografik Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* (2018) 27(3):96-101.

67. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al: Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* (2001) 19:2665-2673.
68. Rajajee S., Ashok I., Manwani N., Rajkumar J., Gowrishankar K., Subbiah E. Profile of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Indian J Pediatr* (2014) 81(12),1337-1341.
69. Bagdure D., Custer JW., Rao S., Messacar K., Dominguez S., Beam BW., Bhutta A. Hospitalized Children with Encephalitis in United States: A PHIS Database Study. *Pediatric Neurology* (2016) S0887-8994(16)30074-1.
70. Şimşek E., Kanmaz S., Serin HM., Gökben S. Çocukluk Çağında Otoimmün Ensefalit: Tek Merkez Deneyimi. 1. Multiple Skleroz ve Otoimmün Hastalıklarda Çocukluktan Erişkinliğe Geçiş Sempozyumu (2019) SB2;65-66.
71. Erard V., Guthrie KA., Seo S., Smith J., Huang ML., Chien J., MED Flowers, Corey L., Boeckh M. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Jul;Vol.61, Issue 1, Pages 31–39.
72. Dominguez SR., Friedman K., Seewald R., Anderson MS., Willis L., Glodé MP. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Pediatrics*, 2008 Oct;122(4):e786-90.
73. Şahin A., Şahin L., Karabulut M., Dalgıç N. Kawasaki Hastalığı Tanısı ile Takip Edilen Olgularımızın Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. *J Pediatr Inf* (2018) 12(3):87-92
74. Suavinho E., Napolis AC., Segundo GRS. Primary immunodeficiency investigation in patients during and after hospitalization in a pediatric Intensive Care Unit. *Rev Paul Pediatr* (2014) 32(1):32-6.
75. Ödek Ç., Kendirli T., Doğu F., Yaman A., Vatanserver G., Çipe F., Haskoloğlu Ş., Ateş C., İnce E., İkinciogulları A. Patients with Primary Immunodeficiencies in Pediatric Intensive Care Unit: Outcomes and Mortality-Related Risk Factors. *J Clin Immunol* (2014) 34:309–315.
76. Akbayram S., Dogan M., Ustyol L., Akgün C., Peker E., Bilici S., Caksen H., Oner AF. The Clinical Outcome of 260 Pediatric ITP Patients in One Center. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Nov-Dec;17(6):E30-5.
77. Romero-Tapia SJ., Cámara-Combaluzier HH., Baeza-Bacab MA., Cerino-Javier R., Bulnes-Mendizabal DP., Virgen-Ortega C. Use of intravenous immunoglobulin for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: Report of two

cases secondary to anticonvulsants. *Allergologia et Immunopathologia*. 2015Mar-Apr;
Vol. 43. Issue 2. pages 227-229

