



Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde İntravenöz İmmünoglobülin Kullanımının Klinik Endikasyonları

Clinical Indications of Intravenous Immunoglobulin Use in Pediatric Infectious Diseases Clinic

Zeynep Gökçe Gayretli Aydın¹, Gönül Tanır²

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

² Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Giriş: İntravenöz immünoglobulin (İVİG) primer immünyetmezlikli (PİY) hastaların tedavisi için geliştirilmiş insan poliklonal IgG preparatıdır. Günümüzde İVİG'in antiinflatuvar ve immünomodülatör etkisi nedeniyle, PİY hastaların dışında otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda yaygın şekilde kullanılmaya başlandı. Bu çalışmada, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde İVİG tedavisi uygulanan hastaların demografik özelliklerinin belirlenmesi, İVİG endikasyonlarının, tedavi sonuçlarının ve İVİG tedavisine bağlı görülen yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ekim 2010-Mayıs 2015 tarihleri arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde İVİG tedavisi uygulanan 0-18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları ve bilgisayar kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, tanıları, İVİG tedavi protokolleri, tedavi sonuçları, İVİG tedavisine bağlı gelişen yan etkiler kaydedildi. Yan etkiler hızlı yan etkiler, gecikmiş yan etkiler, geç reaksiyonlar olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 279 hasta alındı. Hastaların 110 (%39.7)' u kız, 167 (%60.3)' si erkekti. Tedavi endikasyonuna göre immün aracı hastalıklar grubunda olanlar 230 (%83) hasta, enfeksiyon hastalıkları grubundakiler 22 (%79.4), primer immünyetmezliği olanlar ise 25 (%9) hasta idi. Hızlı yan etkiler arasında infüzyon yerinde ağrı 34 (%12.2) hastada kızarıklık 14 (%5) hastada ve baş ağrısı 24 (%8.6) hastada gözlemlendi. Gecikmiş yan etkiler bulantı kusma 12 (%4.3) hastada, akut böbrek yetmezliği bir hastada, hiponatremi 16 (%5.7) hastada gözlemlendi. Geç reaksiyonlar hastaların hiçbirinde gözlemlenmedi.

Abstract

Objective: Intravenous immunoglobulin (IVIG) is a human polyclonal IgG preparation developed for the treatment of patients with primary immunodeficiency (PID). Because of the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of IVIG, beyond PID now IVIG is widely used in autoimmune and inflammatory diseases. The aim of this study was to determine the demographic characteristics of patients treated with IVIG treatment in the pediatric infectious diseases clinic, and to evaluate the indications, side effects and treatment outcomes of IVIG treatment.

Material and Methods: Between October 2010 and May 2015, patients of 0-18 years who received IVIG treatment in pediatric infectious disease clinics were included in the study. The patient medical records were retrospectively reviewed. Demographic characteristics of patients, diagnoses, IVIG treatment protocols, treatment outcomes, side effects due to IVIG treatment were recorded. Side effects were recorded as rapid side effects, delayed side effects, and late reactions.

Results: A total of 279 patients were included in the study. Of the patients, 110 (39.7%) were female and 167 (60.3%) were male. According to treatment indications, 230 (83%) patients were in the group of immunologically mediated diseases, 22 (79.4%) were in the infectious disease group and 25 (9%) patients were primary immunodeficiency group. Among the rapid side effects, infusion site pain was observed in 34 patients (12.2%), redness in 14 patients (5%), and headache in 24 patients (8.6%). Delayed side effects were nausea and vomiting in 12 patients (4.3%), acute renal failure in one patient, and hyponatremia in 16 patients (5.7%). Late reactions were not observed in any of the patients.

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Zeynep Gökçe Gayretli Aydın

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara-Türkiye

E-mail: zggayretli@gmail.com

©Telif Hakkı 2017
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric
Infectious Diseases Society - Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

Sonuç: İVİG kullanımının kesin endikasyonları sınırlı olmakla beraber, yapılan çalışmaların ışığında klinikte bir çok hastalıkta yarar sağladığı gösterilmiştir. Bu hastalıklarda İVİG etkinliğini kesin olarak gösterebilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İntravenöz immüoglobülin, çocuk

Conclusion: Although the precise indications for the use of intravenous immunoglobulins are limited, taking into consideration the studies conducted, it has been shown to be beneficial in many clinical trials. Randomized controlled studies should be conducted to determine the effectiveness of IVIG in such diseases.

Keywords: Intravenous immunoglobulin, child

Giriş

Intravenöz immüoglobülin (İVİG) dünyada en yaygın kullanılan plazma ürünüdür. İVİG çok sayıda sağlıklı vericiden elde edilen plazmaların havuzlanması ile elde edilen insan poliklonal IgG preparatıdır. İVİG'in etkisini, tek bir mekanizma ile açıklamak zordur. Fc reseptörlerinin ekspresyon ve işlevlerinde değişiklik yaparak, inflamatuvar sitokinleri inhibe edip, antiinflamatuvar sitokin üretimini uyararak, aktive kompleman bileşiklerini ve otoantikörleri nötralize ederek, dendritik hücreleri, T ve B hücreleri uyararak, farklılaşma ve fonksiyonlarında değişiklik yaparak etki etmektedir (1-3).

İVİG, ilk kez 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almış ve öncelikle hipogamaglobülinemi ile seyreden immünyetersizlik hastalarında yerine koyma tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır. FDA onaylı endikasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir (4). Günümüzde bu hastalıkların yanında İVİG, immün aracılı akut, kronik veya tekrarlayan hastalıklarda, otoantikör veya T hücre aracılı otoimmün hastalıklarda ve sitokin salınımindaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan inflamatuvar hastalıklarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. 2017 yılında Amerikan Allerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi (AAAAI) çalışma grubu İVİG tedavisinden fayda sağlayabileceği düşünülen birçok hastalığı gözden geçirerek İVİG'in kullanımı hakkında kanıta dayalı güncellenmiş bir kılavuz yayınladı (3). Bu çalışmada bir çocuk enfeksiyon hastalıkları kliniği'nde İVİG tedavisi uygulanan has-

tarların demografik özelliklerinin belirlenmesi, İVİG endikasyonlarının, tedavi sonuçlarının ve İVİG tedavisine bağlı görülen yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya Ekim 2010-Mayıs 2015 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde İVİG tedavisi uygulanan 0-18 yaş arası hastalar alındı. 0-30 günlük hastalar yenidoğan servisinde takip edildiği için bu çalışmada yenidoğan yaş grubunda hasta alınmadı. Tüm hastalar İVİG tedavisini hastanede yatarak aldılar. Hastaların dosyaları ve bilgisayar kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, tanıları, İVİG tedavi protokolleri, tedavi sonuçları, İVİG tedavisine bağlı gelişen yan etkiler kaydedildi. Hastalara İVİG tedavisi üç farklı protokol şeklinde verildi. İmmün aracılı gruptan Kawasaki hastalığı grubunda olanlara 2 g/kg 12 saatte, nörolojik ve hematolojik hastalık grubunda olanlara 400 mg/kg 5 gün veya 1 g/kg 2 gün olacak şekilde, enfeksiyon hastalığı grubunda olanlara da 1 g/kg 2 gün olacak şekilde İVİG tedavisini verildi. Yan etkileri azaltmak amacıyla hastalara İVİG tedavisini öncesinde parasetamol ve avil verildi. İVİG infüzyonu sonrasında ilk 6 saat içinde gelişen yan etkiler hızlı yan etkiler, altı saat-1 hafta arasında oluşan yan etkiler gecikmiş yan etkiler, İVİG kullanımından haftalar-aylar sonra görülen yan etkiler geç reaksiyonlar olarak kaydedildi. İVİG kullanımı için tıbbi endikasyonlar her hasta için ayrı ayrı değerlendirildi. Hastalar tedavi endikasyonlarına göre immün aracılı hastalıklar, primer immünyetmezlikler ve enfeksiyon hastalıkları olmak üzere üç ana gruba ayrıldı. İVİG'in klinik kullanımı AAAA'de fayda potansiyellerine göre kesin faydalı, muhtemelen faydalı, faydalı olabilir ve fayda beklenmiyor şeklinde dört gruba ayrıldı.

İstatistiksel analizde SPSS programı (15.0. sürüm, Chicago, SPSS Inc.) kullanıldı. Nicel veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise sıklık (n) ve yüzde (%) ile belirtildi. Nicel verilerin değerlendirilmesinde normal dağılım gösteriyorsa Student's t-testi, normal dağılım göstermiyorsa Mann-Whitney U testi ve kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p değerinin 0.05'in altı olarak kabul edildi.

Tablo 1. İVİG tedavisi için FDA onaylı endikasyonlar (2017)

Yerine koyma tedavisi
Primer humoral immünyetmezlikler
B-hücreli kronik lenfositik lösemi*
İmmünmodülatuar etki
ITP
Kawasaki hastalığı
Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
Multifokal motor nöropati
* Hipogammaglobulinemi ve/veya tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili. FDA: Gıda ve İlaç İdaresi, ITP: İmmün trombositopenik purpura.

Bulgular

Çalışmaya 279 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterildi. Hastaların 112 (%39.7)'si kız, 167 (%60.3)'si erkekti. Kız hastaların yaş ortancası 38.5 ay (minimum 2 ay-204 ay, ÇAA: 58), erkek hastaların yaş ortancası 42 ay (minimum 2 ay-330 ay, ÇAA: 54) idi.

Tedavi endikasyonuna göre immün aracı hastalıklar grubunda olanlar 230 (%83) hasta olup İVİG tedavisi verilen hastaların en büyük kısmını oluşturdu. Enfeksiyon hastalıkları grubundakiler 22 (%79.4), primer immünyetmezliği olanlar ise 25 (%9) hasta idi. İVİG tedavisi verilen hastaların endikasyonları Tablo 3'te sunuldu. İmmün aracı grupta hematolojik hastalıklar

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

	Sayı (yüzde)
Toplam hasta sayısı	277 (100)
Cinsiyet	
Kız	112 (40.2)
Erkek	167 (59.8)
Yaş	Median (minimum-maksimum, ÇAA)
Kız	38.5 ay (2 ay-204 ay, ÇAA: 58)
Erkek	42 ay (2 ay-330 ay, ÇAA: 54)
ÇAA: Çeyrekler arası aralık.	

larda 40 (%14.4) hasta, nörolojik hastalıklarda 15 (%5.4) hasta, romatolojik hastalıklarda 160 (%57.7) hasta ve dermatolojik hastalıklarda 15 (%5.4) hasta vardı. Enfeksiyon hastalıkları tanısıyla İVİG verilen hastaların 11 (%4)' i toksik şok sendromu, 7 (%2.5)'si invaziv grup A streptokok enfeksiyonu, 4'ü kızamık temas sonrası profilaksi idi. seksen beş hastaya FDA endikasyonları dışındaki tanılar nedeniyle İVİG tedavisi verildi.

Hızlı yan etkiler arasında infüzyon yerinde ağrı 34 (%12.2) hastada, kızarıklık 14 (%5) hastada, ve baş ağrısı 24 (%8.6) hastada gözlemlendi. Gecikmiş yan etkiler bulantı kusma 12 (%4.3) hastada, akut böbrek yetmezliği bir hastada, hiponatremi 16 (%5.7) hastada gözlemlendi. Geç reaksiyonlar hastaların hiçbirinde gözlenmedi. Hastalar enfeksiyon servisine çok yüksek oranda ateş şikayeti nedeniyle yatırıldıkları için; ateşin altta yatan hastalığa ya da İVİG tedavisine bağlı olup olmadığı ayırt edilemeyeceği için yan etkiler arasında değerlendirilmeye alınmadı.

Tartışma

İVİG'in birincil kullanımı immünyetmezlikli hastalar için olsa da, çalışmamızda PİY için İVİG infüzyonu hastaların sadece %9'una verildi. Hastanemizde PİY'li hastalar İVİG infüzyonlarını çocuk acil serviste veya genel çocuk servislerinde aldıkları için ve sadece enfeksiyon durumları mevcutsa çocuk enfeksiyon kliniğine yattıkları için bu oranı az bulduğumuzu düşünüyoruz.

Tablo 3. İntravenöz immüoglobülin tedavisi verilen hastaların endikasyonları

İmmün aracı hastalıklar	Hasta sayısı (yüzdesi)
Hematolojik hastalıklar	
ITP	9 (3.22)
Otoimmün hemolitik anemi	2 (0.72)
Hemogagositik lenfositosis	28 (10)
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom	1 (0.36)
Nörolojik hastalıklar	
Otoimmün ensefalit	7 (2.5)
Limbik ensefalit	3 (1.07)
Guillain Barre sendromu	4 (1.43)
Akut dissemine ensefalomyelit	2 (0.72)
Transverse myelit	1 (0.36)
Romatolojik hastalıklar	
Kawasaki hastalığı	160 (57.3)
Dermatolojik hastalıklar	
Steven-Johnson sendromu/Toksik epidermal nekroliz	13 (4.65)
DRESS	2 (0.72)
Primer immün yetmezlikler	25 (8.96)
Enfeksiyon hastalıkları	
Toksik şok sendromu	11 (3.94)
İnvaziv grup A streptokok enfeksiyonu	7 (2.5)
Kızamık temas sonrası profilaksi	4 (1.43)

ITP: İmmün trombositopenik purpura, DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

Yüksek doz İVİG immün sistemi düzenleyici etkisinden yararlanılarak immün aracılı hastalıklarda kullanılmaktadır. Bu çalışmada da üzerinde durduğumuz konu yerine koyma tedavisi dışında immün düzenleyici olarak son 10 yılda İVİG'in giderek artan şekilde kullanıma girmesidir.

FDA onayı olan hastalıklar dışında, yapılan araştırmalar İVİG'in diğer birçok immün aracılı hastalıklarda (otoimmün ve inflamatuvar) kullanıldığında fayda sağlayabileceğini göstermiştir (3). Bu nedenle de yıllar içinde artan sayıda İVİG kullanılmaya başlandı. FDA onaylı endikasyon ile İVİG kullanımı çalışmalarda %35-60 olarak bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da FDA onayına uygun endikasyonda İVİG kullanım oranı %70 ile diğer çalışmalara göre fazla idi.

İmmün trombositopenik purpura (ITP)'lı hastaların çoğu kendiliğinden iyileşebilmesine karşın kanama problemi olan ve kronikleşen hastaların tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavi seçenekleri arasında sistemik kortikosteroid, anti-D IgG, İVİG, plazmaferez, rituksimab ve/veya bu tedavilerin kombinasyonu yer almaktadır (6,7). İVİG, Fc reseptörünü bloke ederek immün sistemin modülasyonunu sağlamanın yanında, trombosit ve antitrombosit antikor kompleksinin fagositik hücreye bağlanması da engellenerek trombositlerin parçalanmasını önler. Yüksek doz İVİG ile sistemik kortikosteroid tedavisini karşılaştıran çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda, İVİG kullanımının klinik iyileşmeyi daha iyi sağladığı, ağır ITP hastalarında, önemli ve faydalı bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (3,6,7). Birçok olgu serisinde İVİG kullanımının otoimmün hemolitik anemide faydalı olduğu gösterildi (8). Çalışmamızda dokuz hastaya ITP tanısıyla, iki hastaya otoimmün hemolitik anemi tanısıyla İVİG tedavisi verildi.

Hemofagositik lenfositosisiyoz; ailesel olabileceği gibi sekonder olarak viral, bakteriyel, protozoal, mantar, paraziter enfeksiyonlara, malignite ve kollajen doku hastalığına bağlı gelişebilen hayatı tehdit eden ciddi bir hastalıktır. HLH'nin tedavisine yönelik yapılmış randomize kontrollü çalışmalar olmadığı için bu konudaki bilgiler olgu serilerinden ve olgu sunumlarından elde edilmiştir (9). Yüksek doz İVİG, özellikle diğer tedavilerle birlikte kullanıldığında, hastalığın erken döneminde yararlı olabilir, ancak kesin faydasını belirleyebilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bruselloz (8), leishmaniyazis (1 hasta), Epstein-Barr virüs (2 hasta), askariyazis (1 hasta) ve salmonelloz (1 hasta), kollajen doku hastalığına (5 hasta) sekonder gelişen ve nedeni bulunamayan 10 HLH hastasına İVİG tedavisi verildi. Kaybedilen hasta olmadı.

İVİG pediatrik nörolojik hastalıkların tedavisinde de yaygın olarak kullanılan bir tedavidir. Tedavide kullanımı ve yararı konusunda tam bir fikir birliği olmasa da, 65 çalışmanın incelendiği derlemede, İVİG tedavisinin Guillain-Barre sendromunda iyileşme süresini kısalttığı, en az plazmaferez kadar etkili olduğu; ADEM tedavisinde iyileşmeyi hızlandırdığı sonucuna varıldı. Aynı derlemede otoimmün ensefalitlerde erken İVİG

tedavisinin prognozu iyileştirebileceği gösterildi. Bizim hasta grubumuzda olduğu gibi seçilmiş nörolojik hastalıklarda İVİG yararlı bir tedavi seçeneğidir (10).

Kawasaki hastalığı özellikle koroner arterleri etkileyen akut ateşli bir çocukluk çağı vaskülitidir. İVİG tedavisi özellikle hastalığın ilk 10 gününde kullanıldığında kardiyak komplikasyonları önlemektedir (11). Kawasaki hastaları çoğunlukla uzamış ateş nedeniyle başvurdukları için çocuk enfeksiyon kliniğine yatırıldı. Bu hasta grubu İVİG tedavisi verilen hasta grubunun büyük bir kısmını (%57.7) oluşturmaktadır.

Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz nadir görülen, ancak yüksek ölüm hızına sahip hastalıklardır. Prospektif ve retrospektif çok merkezli çalışmalar yüksek doz İVİG'in erken uygulanmasının hastalığın ilerlemesinin durdurulmasına ve ölüm oranının azaltılmasına yardımcı olduğunu gösterse de, 17 araştırmanın meta-analizi mortalitedeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdi (12). Bu hastalıkların tedavisinde İVİG kullanımı hakkında kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte AAAA'ın raporuna göre İVİG'in bu hasta grubunda muhtemelen faydalı olabileceği belirtilmiş (3). İVİG tedavisi verilen 13 hastanın birinde İVİG tedavisine rağmen korneal tutulumla bağlı görme kaybı gelişti. SJS nedeniyle kaybedilen hasta yoktu.

Antimikrobiyal tedavilerdeki gelişmelere rağmen, tedavisi zor olan veya tedavisi olmayan çok sayıda enfeksiyon hastalığı mevcut. Bu nedenle enfeksiyon hastalıklarının destek tedavisinde ve bazı enfeksiyonların profilaksisinde kesin yararı tartışmalı olsa da İVİG tedavisi kullanılmaktadır. Bu çalışmada 22 hastaya enfeksiyon hastalıkları tanısı ile İVİG tedavisi verildi. Sepsis tedavisi için antibiyotik alan 3493 bebekte yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, immüoglobülin alan hastalar ile plasebo alanlar arasında iki yılda mortalite ya da morbidite arasında fark bulunmadı (13). Sepsis nedeniyle İVİG verilen hasta yoktu. Grup A streptokok (GAS)'un neden olduğu invaziv enfeksiyonlar sepsis, bakteriyel pnömoni, nekrotizan fasiit (NF) ve streptokoksik toksik şok sendromu (STSS) olup yüksek mortalite oranına sahiptir. Süperantijen nötralizan antikor içerdiği için, İVİG'in toksik şokta etkili olduğu düşünülmektedir. Toksik şok sendromu tedavisinde İVİG kullanımının değerlendirildiği olgu kontrol çalışmasında İVİG tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterildi (14). Toksik şok sendromu tanısı alan ve 84'ü İVİG tedavisi alan, 192 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada, İVİG'in kullanımı açısından mortalite, hastanede kalış süresi ve klinik değişkenler arasında fark yoktu (15). Toksik şok sendromu tanısı ile 11 hastaya invaziv GAS enfeksiyonu nedeniyle yedi hastaya İVİG tedavisi verildi. Hastalar şifa ile taburcu oldu.

İVİG tedavisi genellikle güvenlidir. Tedavi edilen hastaların yaklaşık %5-10'unda yan etki görülebilir (16). Yan etkiler genellikle verilmiş hızına bağlı olup çoğu kendiliğinden düzelebilir. Öncesinde premedikasyon yapılan hastalarda daha nadir yan etki saptandığı için hastalara premedikasyonla ve yavaş infüz-

yonla İVİG tedavisi verildi. Hastaların %9.3 yan etki gözlemlendi. Yan etkiler hızlı, gecikmiş ve geç yan etkiler olarak incelendi. İnfüzyon yerinde ağrı 8 (%2.9) hastada, kızarıklık 4 (%1.4) hastada, ve baş ağrısı 5 (%1.8) hastada gözlemlendi. Semptomlar gerileyinceye kadar infüzyon geçici olarak durduruldu. Semptomlar kaybolunca daha yavaş hızda verilmeye devam edildi. Gecikmiş yan etkiler bulantı kusma 4 (%1.4) hastada, hiponatremi 4 (%1.4) hastada gözlemlendi. Akut böbrek yetmezliği İVİG preparatlarında kullanılan sükrözün oluşturduğu solüt yük nedeniyle tübül hasarı gelişmesi sonucu oluşur. Risk altındaki hastalarda böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi önerilir. Bir hastada İVİG tedavisi sonrası akut böbrek yetmezliği gözlemlendi. İntravenöz hidrasyon ile böbrek fonksiyonları normale döndü. İVİG nadiren arteriyel veya venöz tromboz, pulmoner emboli, miyokart infarktüsü, inme veya retinal arter veya ven tıkanıklığına neden olabilir (16). Bu tromboembolik olaylar, tromboz riski yüksek olan hastalarda plazma viskozitesi veya antikardiyolipin antikorlarında artışa bağlı olarak ortaya çıkar. Hastaların hiçbirinde tromboembolik olay gözlemlenmedi. İVİG kullanımından haftalar-aylar sonra hastalara hepatit B virüsü (HBV), insan immünyetmezlik virüsü (HIV), hepatit C virüsü (HCV) gibi virüslerin geçişi bildirilmektedir. Bunlara geç reaksiyonlar denir. Hastaların hiçbirinde geç reaksiyon gözlemlenmedi.

Sonuç olarak; İVİG immünyetersizlik durumlarında eksik olanı yerine koyma ve otoimmün/sistemik hastalıklarda ise immün düzenleyici olarak kullanılmaktadır. İntravenöz immünoglobülünün kesin endikasyonları sınırlı olmakla beraber, yapılan çalışmaların ışığında klinikte bir çok hastalıkta yarar sağladığı gösterilmiştir. İVİG pahalı ve yan etkileri olan bir tedavi olması nedeniyle her olgu kendi özelinde değerlendirilerek tedavi endikasyonu, tedavinin riskleri, hastanın altta yatan risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulularak tedavi kararı verilmelidir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Yazar Katkıları: Fikir - ZGGA; Tasarım - ZGGA, GT; Denetleme - GT; Kaynaklar - ZGGA; Malzemeler - ZGGA, GT; Veri toplanması ve/veya işlemesi - ZGGA; Analiz ve/veya yorum - ZGGA; Literatür taraması - ZGGA; Yazıyı yazan - ZGGA, GT; Eleştirel inceleme - GT

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

1. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol* 2013;13:176-89.
2. Simon HU, Späth PJ. IVIG mechanisms of action. *Allergy* 2003;58:543-52.
3. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1-46.
4. Fractionated plasma products immune globulin intravenous (IGIV) indications. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration last updated 2017 May 16 (cited 2017 Apr 1).
5. Shemer A, Kivity S, Shoenfeld Y. Clinical indications for intravenous immunoglobulin utilization in a tertiary medical center: a 9-year retrospective study. *Transfusion* 2018;58:430-8.
6. Duru F, Fisgin T, Yarali N, Kara A. Clinical course of children with immune thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin G or mega-dose methylprednisolone or observed without therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:219-25.
7. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;125:232-9.
8. Zülfiyar B, Koç B. Çocuk pratiğinde intravenöz immünoglobülin kullanımı. *Türk Pediatri Ars* 2014;49:282-8.
9. Sen ES, Clarke SL, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome. *Indian J Pediatr* 2016;83:248-53.
10. Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59:136-44.
11. Rowley AH. Kawasaki Disease. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and practice of pediatric infectious diseases* (4th ed). Elsevier, 2012;1003-7.
12. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2012;167:424-32.
13. INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011;365:1201-11.
14. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome--a comparative observational study. *The Canadian Streptococcal Study Group. Clin Infect Dis* 1999;28:800-7.
15. Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, Levin JE. Intravenous immuno-globulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2009;49:1369-76.
16. Negi VS, Elluru S, Sibéil S, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007;27:233-45.