

Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):73-80

Akılcı ilaç kullanımı: Çocuklarda İVİG kullanım ilkeleri

Rational drug use: Principles of IVIG use in children

 Edanur Yeşil¹

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Mersin, Türkiye

İntravenöz immünglobulin (İVİG) dünyada en yaygın kullanılan plazma ürünüdür. Antikorlar içinde IgG immün sistemin doğal ve spesifik olan tek modülatör molekülüdür. İVİG çocukluk çağında düşük dozda yerine koyma, yüksek dozda da antienflamatuar veya immunmodulatuar etkileri nedeniyle kullanılmaktadır.

İVİG Tarihçesi

1890 yılında tetanoz toksini ile immünize tavşan serumunun, immünize olmayan tavşana verilerek onu hastalıktan koruduğu tespit edilmiştir. 1901 yılında von Behring ve Kitasato Shibusaburo difteriye karşı geliştirdikleri serum tedavisi ile Nobel ödülü almışlardır. 1944 yılında insan plazmasını protein sınıflarına ayırmayı başaran ve gamaglobülin kısmını ayırıştırarak soğuk etanol damıtma metodu (çökeltme basamağı) uygulanmaya başlanmış ve bu tarihten itibaren güvenli immünglobulin üretilmeye başlanmıştır. 1952 yılında, şu anda Bruton agamaglobulinemisi olarak adlandırdığımız, tekrarlayan enfeksiyonları olan bir çocukta ilk kez serum protein elektroforezi ile gamaglobülin fraksiyonunun olmadığı göstermiştir. Bu tarihten itibaren intramusküler immünglobulin (IG) antikor eksiklikleri durumunda rutin kullanılmaya başlanmıştır. 1980 yılında intravenöz immünglobulin kullanılmaya başlanmıştır. 1984 yılında Kohler, Milstein ve Jerne monoklonal antikor üretim keşfi ile Nobel

ödülü almışlardır. 1990 yılında İVİG kullanımı görüş birliği ile immünmodülasyon ve antikor yerine koyma endikasyonları ile İVİG kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçlarla ITP (immün trombositopenik purpura), Kawasaki hastalığı, Guillain Barre Sendromu, kronik inflammatuar demiyelizan nöropati gibi hastalıklarda rutin kullanılmaya başlanmıştır. 2006 yılında subkütan IG (SCIG) preparatı antikor eksiklikleri idame tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 2014 yılında ise kolaylaştırılmış (hiyalüronidazlı ticari ürünler, fasciated) fSCIG üretimi başlamıştır. Günümüzde soğuk etanol fraksiyonu (Cohn veya Kistler-Nitschmann prosedürleri) immünglobulini izole etmek için kullanılmakta ve bu sayede IgA düzeyi önemli ölçüde azaltılmaktadır.

İVİG kullanımı ile ilgili genel prensipler

İVİG üretimi yaklaşık 9 ay sürmekte olup, çeşitli kaynaklardan havuzlanmış 15,000-60,000 bağışçı insan plazmasından oluşur. Preparatlar >%95 polivalant IgG içerir. Kullanmadan önce oda ısısında ve homojen olmalıdır. İVİG infüzyonu 0,01 ml/kg/dk hızla başlamalıdır, 15-30 dk aralarla monitorize hastada 0,08 ml/kg/dk'ya kadar infüzyon hızı artırılabilir. Ürün 2-8°C'de 24-36 ay, 25°C ortamda 6-12 ay stabilizasyonunu korur.

Yazının geliş tarihi: 26.03.2022

Yazının kabul tarihi: 26.03.2022

Sorumlu yazar: Edanur Yeşil, Uzman Doktor, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Korukent Mah. 96015 Sok. Mersin Entegre Sağlık Kampüsü, 33240 Toroslar/Mersin, Tel: 0324 2251000, E-posta: eda-hacettepe@hotmail.com

Dünya Sağlık Örgütü İVİG preparatlarının standartizasyonu için belli kurallar getirmiştir. Bu standartlar aşağıda belirtilmiştir:

- Mümkün oldukça az IgA (0,006-40 mg) içermelidir. Alt grupları benzer olmalı ve %5'ten az agregre IgG, %7'den az F(ab') IgG içermelidir.
- En az 1000 bağışçıdan elde edilmelidir
- Enfeksiyöz ajan bulaştırmamalıdır.
- Yarı ömrü 3-4 hafta olmalıdır.
- 50 gr/L (%5) veya 100 g/L (%10) olarak belirlenen düzeyde Ig içermelidir.
- Trombojenik aktivite göstermemeli, içerdiği IgG intakt olup fonksiyonel Fc fragmanını içermelidir.
- In vivo olarak birikebilecek koruyucu veya stabilizatör içermemelidir
- Preperatlar >%95 IgG içermelidir.

İVİG tedavisi uygulama öncesinde; hemogram, IgG, IgA, IgM, IgE, HIV, Hepatit B, Hepatit C, toksoplazma, EBV, CMV, Rubella ve endemik özelliklere göre diğer enfeksiyon hastalıkları serolojileri istenebilir. Olgunun özel durumlarına göre lenfosit alt grupları, aşılara spesifik antikor seviyeleri alınması ve gelecekteki analizler için 5-10 mL serum/plazma numunesinin -80°C'de saklanması önerilir.

İVİG yan etkileri ve yan etkilere yaklaşım

Yan etkiler erken yan etkiler, gecikmiş yan etkiler ve geç yan etkiler olarak 3 başlıkta toplanabilir. Erken yan etkiler, ilk 6 saat içerisinde görülür:

- Ateş, titreme, kızarıklık
- İnfüzyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık
- Anksiyete, yorgunluk, halsizlik, mide Bulantısı, kusma, hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi
- Wheezing
- Anafilaksi

Hafif yan etkilerde infüzyon hızını azaltmak yeterli olabilirken Orta ve şiddetli yan etkilerde infüzyonu durdurup daha düşük infüzyon hızıyla tekrar başlatmak steroid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) veya parasetamol ile premedikasyon kullanılabilir. Önceki infüzyonda orta ya da şiddetli reaksiyon varsa premedikasyon uygulanabilir. Premedikasyona rağmen

reaksiyon devam ediyorsa SCIG geçilmesi önerilir. Cilt reaksiyonlarında infüzyon durdurulur, oral veya iv steroid uygulanır ve bir sonraki infüzyondan önce premedikasyon yapılır. Eğer olguda hışıltı-wheezing durumu varsa inhale salbutamol ya da steroid uygulanır. Tekrar hışıltı gelişirse infüzyon durdurulur. Anafilaksi durumu varsa infüzyon sonlandırılır ve tekrarlanmaz.

Gecikmiş yan etkiler, 6 saat-1 hafta içerisinde gözlenir:

- Persistan baş ağrısı: Analjezik uygulanır.
- Aseptik menenjit: Analjezik, antiemetik, hidrasyon, infüzyon hızını azaltma yöntemleri uygulanabilir. Tekrar dozda olduyorsa premedikasyon uygulanır. Premedikasyona rağmen devam ediyorsa SCIG geçilir.
- Hemolitik anemi: Kortikosteroid, kan transfüzyonu verilebilir. Şiddetli hemoliz varsa İVİG preperatı değiştirilebilir.
- Nötropeni: Tedavi kesilince ya da steroid ile düzelebilir.
- Direkt Coombs pozitifliği: Tedavi kesilince ya da steroid ile düzelebilir.
- Dermatolojik yan etkiler: Topikal steroid kullanılabilir.
- Renal komplikasyonlar: Sukroz içeren preperatların kullanılmamasına dikkat edilmelidir. Tedavi kesilince 4 hafta içinde düzelebilir. Komplike durum yoksa, yalnız kreatinin yüksekliği durumunda iyi hidrasyon sonrası İVİG verilebilir veya SCIG geçilir.
- Pulmoner komplikasyonlar: İn hale/oral steroid ya da salbutamol kullanılabilir.
- Tromboz: Yüksek riskli hastayı önceden belirlemek önemlidir. En az 4-6 saat önce hidrasyon başlanması, infüzyonun günlük bölünmüş dozlarda uygulanması, infüzyon hızının daha yavaş artırılması düşünülebilir. Ayrıca asetilsalisilik asit, heparin ya da enoksaparin ile profilaksi uygulanabilir.

Geç yan etkiler, haftalar aylar sonra gelişir:

- Aşı ile etkileşim: Toksoid ve inaktif aşular IG tedavisinden etkilenmez. Canlı aşular ilk İVİG tedavisinden en az 14 gün önce yapılmış olmalıdır. IG alan hastada Su çiçeği ve KKK aşuları için İVİG dozuna

göre aşı yapılacak süre değişmektedir. İVİG replasman tedavisi (400 mg/kg) için 8 ay, yüksek doz antienflamatuar etkinlik için (1600-2000 mg/kg) 11 ay suçüçeği ve KKK aşıları beklenmelidir.

- Kan kaynaklı enfeksiyon hastalıkları: Hepatit B, Hepatit C, HIV geçişi bir kan ürünü olamsı sebebiyle çok nadir de olsa görülebilir.

Çocuk hastalıkları pratiğinde İVİG kullanımı

Çocuk Nöroloji Pratiğinde İVİG Kullanımı

Postenfeksiyöz ensefalomyelit olarak da bilinen ADEM (Akut Dissemine Ensefalomyelit) sıklıkla enfeksiyöz bir hastalığı takiben ateş, ensefalopati, multifokal nörolojik defisitlerin akut veya subakut başlangıcı ile karakterizedir. Manyetik rezonans görüntülemeye yaygın asimetric beyaz ve gri cevher anormallikleri görülür. Özellikle supratentoryal alandaki lezyonlar asimetric infratentoryal lezyonlar simetric gözlenir. Patogenezi net bilinmemekle beraber ADEM ve diğer demiyelizan hastalıklarda myelin oligodendrosit glikoproteinine karşı immün globülinler (MOG-IgG) bulunabilir. MOG-IgG antikorlarının tekrarlayan formlarda görülmesi altta yatan otoimmün mekanizmayla ilişkili olabilir. Tedavide İVİG 400mg/kg/gün 5 gün, yüksek doz steroid ve plazmaferez kullanılabilir.

Otoimmün ensefalitte Anti N metil D aspartat reseptörü (NMDAR) ensefaliti en sık görülen otoimmün nedenli ensefalit nedeni olmuştur. Tedavide steroid, plazma değişimi, İVİG kullanılabilir.

Transvers myelit, akut başlangıçlı motor ve duysal kayıplar ve bağırsak veya mesane disfonksiyonu ile ortaya çıkabilen nadir görülen kazanılmış bir nöroiimmün bozukluktur. Genellikle öncesinde bir solunum, gastrointestinal ya da eşlik eden sistemik bir hastalık vardır. Klinik olarak lezyonun tutulum yerine bağlı olarak hızla ilerleyen duysal seviye veren paraparezi gelişir. BOS pleositozu ya da yüksek IgG indeksi görülebilir. Tedavide glukokortikoidler kullanılır, İVİG tedavisinin yeri tartışmalıdır.

Nöromuskuler hastalıklarda Guillain-Barre Sendromunda (GBS) da İVİG kullanılır. GBS akut başlangıçlı, immün aracılı, poliradikülopatidir. İlerleyici simetric güçsüzlük ve sensoryel kayıp, arefleksi ve beyin omurilik sıvısında albuminositolojik disosiasyon ile karakterizedir. Enfeksiyonlardan en sık *Campylobacter jejuni*, ardından *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, CMV, EBV sonrası gelişir. Klinik olarak hastalar tipik olarak ayak ve bacaklarda başlayan güç kaybını takiben alt ekstemitede simetric güçsüzlük, solunum yetersizliğine kadar ilerler. Patogenezi geçirilen enfeksiyon sonrası sonrası periferik sinirlerdeki gangliozidlere karşı antikorların gelişmesi (GM1, GD1a, GT1a ve Gq1b) düşünölmektedir. Tedavisinde İVİG kullanılır.

Kronik inflamatuvar demiyelizan nöropati, multifokal-motor nöropati, Myastenia Gravis, Lambert-Eaton Myastenik Sendrom, idiyomatik inflamatuvar myopatilerde de İVİG kullanılabilir.

Çocuk Romatoloji Pratiğinde İVİG Kullanımı

İVİG için hedefler T hücreleri, sitokinler, B hücreleri, kompleman ve Fc reseptörleridir. Düşük doz İVİG (3-4 haftada bir 200-400 mg/kg) proinflamatuvar özelliklere sahiptir ve yeni oluşan C3b oluşumu yoluyla kompleman kaskadını aktive eder. Yüksek doz İVİG (1-5 günde 1-2 gr/kg) ile antienflamatuar aktiviteler ortaya çıkmaktadır.

Romatolojik hastalıklarda vaskülitlerden Kawasaki hastalığında, yüksek doz İVİG koroner arter anevrizmasını önlemede standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Kawasaki hastalığı gibi Kawasaki dışındaki roamtolojik hastalıklarda etkisi net değildir.

Juvenil Dermatomyozitte İVİG refrakter vakalar dahil etkilidir.

Sistemik Lupus eritematozusta İVİG şiddetli trombositopeni haricinde nadir kullanılır.

Neonatal Lupusta SSA SSB antikorları olan anneden doğan bebeklerde %1-2 konjenital kalp bloğu riski bulunmaktadır. Bu bebeklere verilen yüksek doz İVİG'le

doğum sonrası kardiyomyopati riskini azalttığı gösterilmiştir.

Juvenil idiopatik artritte İVİG etkili biyolojik ajanlar nedeniyle oldukça nadir kullanılmaktadır.

Çocuk Allerji-İmmünoloji pratiğinde İVİG kullanımı

İVİG'in en sık kullanıldığı alan immünoloji pratiğidir. International Union of Immunologic Societies 2019 güncellemesinde 10 alt grupta 430 farklı primer immün yetmezlik (PİY) tanımlanmıştır. Primer immün yetmezlikli hastaların prevalansı 1/2000-1/25000 arasında değişmektedir. Bu hastalar erken yaşta ya da erişkin dönemde semptom gösterebilirler. En sık klinik prezentasyonları ciddi enfeksiyonlar iken, malignansi, otoinflamasyon, otoimmünite bulguları ile başvurabilirler. Eşlik eden aile öyküsü de anamnezde dikkate alınması gereken uyarıcı işaretlerdir. En yaygın olanı tüm PİY'lerin %50-70'ini oluşturan primer antikor eksiklikleridir. Tedavide destek, antibiyotik profilaksi ya da tedavileri, immüoglobulin replasmanı, sitokin tedavileri, aşılar ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu, gen tedavisi gibi stratejiler mevcuttur.

Primer immün yetmezlikte immüoglobulin uygulaması yerine koyma tedavisi (400-1000 mg/kg) olarak IV/SC ve immünmodülatör tedavi (2gr/kg) sadece IV olarak iki farklı çeşitte kullanılır.

2017 yılında American Academy of Allergy Asthma ve Immunology'nin derlemesinde İVİG tedavisinden kesin olarak yararlı sağlayacak olan grup olarak;

1. B hücre yokluğu ile karakterize PİY
2. Hipogamaglonulinemi ile primer defekt ve spesifik antikor eksiklikleri
3. Antikor kalite ve miktarında değişik bozuklukların olduğu ayrı bir genetik PİY olarak tanımlanmış hastalıklar tanımlanmıştır.

Çocuk Hematoloji Onkoloji Pratiğinde İVİG Kullanımı

ITP (immün trombositopenik purpura): Antikorlarla kaplı trombositlerin

retiküloendotelial sistemde yıkım hızının artmasına bağlı trombositopeni görülür. Tedavide İVİG ve/veya steroid verilir. Steroid öncesi kemik iliği değerlendirilmesi akut lösemi ayırıcı tanısı açısından gerekmektedir.

Otoimmün hemolitik anemi (OIHA); anemi, hemoliz bulguları (sarılık, Hgbüri, retikülositoz, Coombs testi pozitifliği, yüksek serum LDH ve düşük haptoglobin düzeyi) ile karakterizedir. Transfüzyon bağımlı ve steroide dirençli hastalarda İVİG kullanılabilir.

Evans Sendromunda İVİG kullanılabilir. İTP ve/veya OIHA ve/veya otoimmün nötropeni ile seyredir. Tedavide steroid ve İVİG kullanılabilir.

Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS); FAS, FAS ligand ve Caspas 10 genlerinde mutasyon sonucu lenfosit apoptozisinde bozulma gerçekleşir. Bu nedenle klinik olarak lenfadenopati, hepatosplenomegali, otoimmün sitopeniler, direkt Coombs pozitifliği görülebilir. Tedavide dirençli sitopenilerde yüksek doz steroid ve yüksek doz İVİG kullanılır.

Hemofagositik sendrom uzamış ateş, düzelmeyen sepsiste akla gelmelidir. Dirençli ateş, bisitopeni, splenomegali, hiperferritinemi, hipofibrinojenemi ile karakterizedir. Sekonder olarak en sık enfeksiyona bağlı görülür. Enfeksiyöz ajanlarda genellikle EBV, CMV, parvovirüs B19, HSV, VZV, Kızamık, HIV, *Mycobacterium tuberculosis*, Leptospiroz, *Brucella*, riketsiya, Leishmania gibi etkenlere bağlı görülür. Tedavisi primer ya da sekonder olmasına göre değişmekle beraber özellikle sekonder olanda İVİG kullanılabilir. Bunun dışında deksametazon, siklosporin, etoposid, plazmaferez tedavi seçenekleri içerisinde.

Bunlar haricinde hematoloji-onkoloji pratiğinde parvovirüs B19 ile ilişkili saf eritroid aplazide, transfüzyon sonrası purpurada, malignitelere ikincil edinsel hipogamaglobulinemi, nöroblastom ilişkili opsoklonus myklonus ataksi sendromunda ve ritüksimab tedavisi alanlarda İVİG kullanılabilir.

Hematopoetik kök hücre nakli olan çocuklar bakteriyel, viral, mantar ve

paraziter hastalıklara yatkınlık riski taşırlar. Nakil sonrası nötropeni yine enfeksiyon riskini artırır. Nakil öncesi ve sonrası birçok faktör hipogamaglobulinemiye neden olarak enfeksiyon riskini artırır. Kök hücre kaynağı, nakil öncesi IgG düşüklüğü, düşük yaş grubu, GVHD gelişimi, nakil öncesi anti timosit globülin kullanımı hipogamaglobulinemiye neden olabilir. ATG rejimi T lenfositleri etkileyerek B hücre gelişimini bozarak hipogamaglobulinemiye neden olur. Normal kişilerde IgG yarı ömrü 22 gün olup HKHN kişilerde 6 güne kadar düşebilir. Ayrıca enfeksiyonların da IgG yıkımını artırdığı düşünülmekte hareket edilmeli bu hastaların IgG düzeyleri >400 seviyesinde tutulacak şekilde İVİG replasmanı düzenli aralarla, 2 haftada 1 kontrollerle, sağlanmalıdır.

Yenidoğan Pratiğinde İVİG Kullanımı

İlk olarak yenidoğanda 1987 yılında Rh uygunsuzluğuna bağlı İVİG kullanılmıştır. Maternal Ig'lerin fetusa transplasental geçişi 32. haftadan sonra olur. Yenidoğanın Ig sentezi doğumdan birkaç ay sonra başlar. Özellikle prematür bebekler bu nedenle ciddi bakteriyel sepsise yatkındırlar. Teorikte İVİG bu noktada etkin olabilir fakat pratikte 113 hastanenin katıldığı 2500 yenidoğanın izlendiği INIS (International Neonatal Immunotherapy Study) grubunun çalışmasında ölüm ve 2 yaş nörogelişimsel sonuçlar değerlendirildiğinde İVİG alan ve almayan grupta anlamlı fark görülmediği saptanmıştır.

Yenidoğan Enterovirüs enfeksiyonlarında miyokardit, meningoensefalit, hepatik nekroz gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmekle birlikte tedavide İVİG yeri tartışmalıdır.

Parvovirüs non-immün fetal hidrops vakalarının en sık nedenidir. Literatürde İVİG yeri tartışmalı da olsa anemide Hemoglobulin düzeyinde artış sağladığını gösteren yayınlar mevcuttur.

Yenidoğanın COVID-19 ile olası ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendromda İVİG kullanılmakta ve tedavide başarı sağlamaktadır.

Yenidoğanın hemolitik hastalıklarında, fetal neonatal alloimmün trombositopenide, neonatal hemokroma-

toziste, neonatal lupusta, neonatal Myastenia Gravis'te, neonatal otoimmün büllöz hastalıklarda ve Kawasaki Hastalığı'n'da İVİG kullanılabilir.

Çocuk Enfeksiyon pratiğinde İVİG kullanımı

Sepsis, enfeksiyona karşı oluşan immün disregüle konak yanıtıdır. Sepsis sırasında hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar yolaklar yeniden düzenlenir, pıhtılaşma kaskadı ve kompleman aktivasyonu ve sepsis kaynaklı lenfopeni meydana gelir. "Surviving sepsis campaign" çalışma grubunun pediatrik sepsis ve septik şok kılavuzunda İVİG tedavisinin faydalı olabileceği ve hasta bazında karar verilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Çocuklarda COVID-19 ile olası ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) 2020 baharında, Kawasaki hastalığına benzeyen fakat daha sık görülüp daha fazla kardiyak tutulum yapmaya meyilli hastaların ortaya çıkması ile anlaşıldı. İmmünolojik analizler, Kawasaki hastalığından farklı ve şiddetli, akut COVID-19'da görülen sitokin fırtınasından farklı bir hiperinflamatuvar sendrom olduğunu ortaya koydu. Bu durum çocuklarda COVID-19 ile Olası İlişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom olarak adlandırıldı ve covid enfeksiyonundan sonra yaklaşık 4-8 hafta içerisinde oluştuğu ortaya çıktı. Bu hastalık için olmazsa olmaz tanı kriteri ateş iken en az 2 farklı grup organ tutulumunun olduğu, inflamasyon kanıtı akut faz belirteçlerinin pozitifliği, vakaların epidemiyolojik olarak SARS-CoV-2 ile ilişkili olması gerektiği ve bu hastalık durumunun başka bir hastalık ile açıklanamaması koşulu arandı. MIS-C patogenezi çeşitli doku antijenlerini hedef alan geniş ölçüde spesifik otoantikorlarla ilişkilidir. Bu durumu açıklamak için, SARS-CoV-2 spike proteininde diğer HCoV'lerde bulunmayan ve T hücrelerini çapraz bağlama ve aktive etme yeteneğine sahip bir süperantijen motifi teorisi ortaya atıldı. TRBV11-2 geni ilişkili bazı genler rapor edildi. Ancak bu duruma süperantijen aracılı aktivasyon neden oluyorsa, neden yaşlılarda değil de çocuklarda ve gençlerde ortaya çıkıyor sorusu ortaya kondu. Bu süperantijen çocuklara ve gençlere özel ise, bu yaşlılarda

MIS-C görülmemesini açıklayabilir. Alternatif bir hipotez, SARS-CoV-2 tarafından tetiklenen ilk bağışıklık tepkisinin çocuklar ve yetişkinler arasında farklılık göstereceği ve sonraki süperantijen aracılı MIS-C için sadece çocuklarda ve gençlerde gerekli koşulu yaratacağıdır. MIS-C'nin enfekte çocukların yalnızca küçük bir bölümünde ortaya çıkmakta olduğu biliniyor. Bu durum ise genetik yatkınlık ile açıklanabilir (yakın zamanda MIS-C ile ilişkilendirilen HLA-sınıf I genlerinden geldiği ile ilgili çalışma yapıldı (Porritt ve diğerleri, 2021)). Başka bir teori ise zaman. İlk enfeksiyondan sonraki MIS-C için kesin zamanlama kafa karıştırıcıdır. Bu gecikmeyi açıklamak için yeni bir başka hipotez, MIS-C'deki süperantijenlerin kaynağının hava yolu mukozası yerine bağırsak olduğunu düşünmekte (Yonker ve diğerleri, 2021). MIS-C'li çocukların çoğunda bağırsak semptomları olduğundan, çocukların bağırsaklarında, muhtemelen yetişkinlerde görülenin ötesinde, uzun süreli viral saçılımın olduğunu, MIS-C hastalarında bağırsak bariyerinin bütünlüğünün bozulduğunu düşünmektedir (Yonker ve ark., 2021). SARS-CoV-2 virüsü çocukların bağırsaklarında yetişkinlerden daha fazla kalabilir ve genetik olarak duyarlı bireyler, lokal süperantijen aracılı T hücresi aktivasyonuna, bağırsak bariyer bütünlüğünün kaybına ve süperantijenlerin kan dolaşımına salınmasına yol açar. Bu, MIS-C'li çocuklarda ve gençlerde görülen sistemik hiperinflamatuvar yanıtları potansiyel olarak açıklayabilir.

Kronik *Clostridioides difficile*'e bağlı kolitte (Sınırlı veri); İVİG 3 haftada bir 400 mg/kg/doz verilebilir.

Hepatit A virüs enfeksiyonunda maruziyet sonrası profilakside yaşa, bağışıklama durumuna göre kullanılır. Maruziyet öncesi profilakside (endemik bölge) ≥ 6 ay kullanılır.

HIV ve hipogamaglobulinemili hastalarda bakteriyel enfeksiyon profilaksisinde IgG < 400 mg/dL ise kullanılır. Primer profilaksi IV: 2-4 haftada bir 400 mg/kg/doz. İnvaziv bakteriyel enfeksiyonlar için sekonder profilakside sık görülen ciddi enfeksiyonlar varsa

kullanılmalıdır (1 yıllık süre içinde > 2 enfeksiyon): IV 2-4 haftada bir 400 mg/kg/doz.

Kızamık profilaksisi (ACIP önerileri)

- Maruziyet öncesi profilaksi (örneğin, bir salgın sırasında endemik bölgeye seyahat): Not: Halihazırda immün globulin tedavisi alan hastalar için endikedir.
- IV: Beklenen maruziyetten önceki 3 hafta içinde ≥ 400 mg/kg/doz.
- SC: Beklenen maruziyetten önce 2 ardışık hafta boyunca haftada bir kez 200 mg/kg/doz.
- Temas sonrası profilaksi (kızamık bağışıklık kanıtı olmayan herhangi bir kişide):
- IV: Maruziyetten sonraki 6 gün içinde 400 mg/kg/doz.
- IM: maruziyetten sonraki 6 gün içinde 0,5 mL/kg/doz (maksimum doz: 15 mL/doz)

Rubella, hamilelik sırasında maruziyet sonrası profilaksi

Rutin kullanım için önerilmez; kızamık riskini azaltabilir, ancak ortadan kaldıramaz.

Varicella-zoster, temas sonrası profilaksi (HIV durumundan bağımsız)

IV: Mümkün olan en kısa sürede ve maruziyetten sonraki 10 gün içinde tek bir infüzyon olarak 400 mg/kg; ideal olarak maruziyetten sonraki 96 saat içinde kullanılır.

Gelecekte İVİG tedavisi için amaçlanan belirli spesifik antikörleri yoğun olarak içeren hiperimmünglobulinleri üretmek, kullanılan IgG'nin yarı ömrünü artırmak, monoklonal antikörler ile önemli patojenlere hedef düzeyinde yönlendirmek, replasman tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda intranazal, oral ya da enteral yol ile kullanımını sağlamak olmalıdır.

Yazar Katkısı: Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: EY

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun mali destek alınmamıştır

Kaynaklar

1. Camcıoğlu, Y. İmmünoglobulin Tedavisi. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2009; 3:2.
2. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 Nov;28(4):737-64, viii. doi: 10.1016/j.iac.2008.06.004. PMID: 18940572.
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 Mar;139(3S):S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28041678.
4. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*. 2016 Jan;13(1):34-46. doi: 10.1007/s13311-015-0391-5. PMID: 26400261; PMCID: PMC4720677.
5. Balch A, Wilkes J, Thorell E, et al. Changing trends in IVIG use in pediatric patients: A retrospective review of practices in a network of major USA pediatric hospitals. *Int Immunopharmacol*. 2019 Nov;76:105868. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105868. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31487613.
6. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, et al. Recent trends in practice patterns and comparisons between immunoglobulin and corticosteroid in pediatric immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2018 Jan;107(1):75-82. doi: 10.1007/s12185-017-2322-1. Epub 2017 Aug 28. PMID: 28849369.
7. Yen CY, Hung MC, Wong YC, et al. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019 Jul 18;9(1):10459. doi: 10.1038/s41598-019-46888-0. PMID: 31320679; PMCID: PMC6639391.
8. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):308-17. doi: 10.1002/art.23147. PMID: 18163506.
9. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis--four year review of nine cases. *Arch Dis Child*. 1995 Jan;72(1):25-8. doi: 10.1136/adc.72.1.25. PMID: 7717731; PMCID: PMC1510958.
10. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(4):CD004000. doi: 10.1002/14651858.CD004000. PMID: 14584002; PMCID: PMC6544780.
11. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jan;21(1):64-69. doi: 10.1111/1756-185X.13220. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29205910.
12. Rodriguez MM, Wagner-Weiner L. Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Rheumatology: When to Use It and What Is the Evidence. *Pediatr Ann*. 2017 Jan 1;46(1):e19-e24. doi: 10.3928/19382359-20161214-01. PMID: 28079914.
13. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin*

- Immunol.* 2020 Jan;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x. Epub 2020 Jan 17. Erratum in: *J Clin Immunol.* 2020 Feb 22; PMID: 31953710; PMCID: PMC7082301.
14. Sundin M, Remberger M, Lindqvist H, et al. Hypogammaglobulinemia in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cytokine mediated immunoglobulin isotype class switch arrest? *Pediatr Blood Cancer.* 2015 May;62(5):890-6. doi: 10.1002/pbc.25409. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25623620.
 15. INIS Study Collaborative Group. The INIS Study. International Neonatal Immunotherapy Study: non-specific intravenous immunoglobulin therapy for suspected or proven neonatal sepsis: an international, placebo controlled, multicentre randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008 Dec 8;8:52. doi: 10.1186/1471-2393-8-52. PMID: 19063731; PMCID: PMC2626572.
 16. Jarczак D, Kluge S, Nierhaus A. Use of Intravenous Immunoglobulins in Sepsis Therapy-A Clinical View. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 3;21(15):5543. doi: 10.3390/ijms21155543. PMID: 32756325; PMCID: PMC7432410.
 17. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(Suppl 1):10-67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6. PMID: 32030529; PMCID: PMC7095013.
 18. Lexicomp. Immune globulin (Intravenous, subcutaneous, and intramuscular): Drug information. www.uptodate.com. Erişim Tarihi: Mart 2022.
 19. Chopra Sanjiv. Hepatitis A virus infection: Treatment and prevention. www.uptodate.com. Erişim Tarihi: Mart 2022.
 20. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Apr;73(4):e13-e29. doi: 10.1002/art.41616. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33277976; PMCID: PMC8559788.
 21. Klinik Pratikte İVİG Tedavisi. Editör Devrim Bozkurt. Palme Yayınları. 2021.
 22. Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2021 May 17;131(10):e146614. doi: 10.1172/JCI146614. PMID: 33705359; PMCID: PMC8121516.
 23. Brodin P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. *Immunity.* 2022 Feb 8;55(2):201-209. doi: 10.1016/j.immuni.2022.01.014. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35093190; PMCID: PMC8769938.
 24. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest.* 2021 Jul 15;131(14):e149633. doi: 10.1172/JCI149633. PMID: 34032635; PMCID: PMC8279585.