

İmmünglobulinler ve Septisemi

Nedim YILMAZ¹ Yakup AKGÜL²

Geliş Tarihi: 27.07.2014

Kabul Tarihi: 29.09.2014

Özet: İmmünglobulinler geviş getiren ve tek tırnaklı hayvanlardaki plasenta tipi nedeniyle anneden yavruya geçememekte ve bu hayvanların bağışıklığı doğumu takiben alınan kolostrum sütü ile sağlanmaktadır. İlk 48 saat içinde yeterli miktarda kolostrum alamamış hayvanlarda pasif transfer yetmezliği sendromunun ortaya çıkmakta ve bu durum yavruların kolayca enfeksiyona yakalanmasına yol açmaktadır. Pasif transfer yetmezliği sebebiyle ortaya çıkan hastalıkların başında septisemik hastalıklar gelmektedir. Septisemik hastalıkların önüne geçmek için günümüzde antimikrobiyal tedavi ve destek tedavileri uygulanmaktadır. Son yıllardaki bilimsel araştırmalar neticesinde immünglobulinlerin septisemik hastalıklarda uygulanan destek tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir. Bu derlemedeki temel amacımız güncel bilimsel bilgiler ışığında immünglobulinler ve septisemi konularında dünya çapında yapılmış bulunan çalışmalarını değerlendirmek ve bu değerlendirmeler doğrultusunda immünglobulinlerin veteriner hekimlikteki kullanımı hakkında bilim insanlarını, sahadaki veteriner hekimleri ve yetiştiricileri bilgilendirmektir.

Anahtar Kelimeler: İmmünglobulin, Septisemi, Sepsis, Yeni doğan hayvan, Tedavi.

Immunglobulins and Septicemia

Abstract: Due to placental type of ruminants and equines, immunoglobulins cannot pass through from mother to newborn and immunity of these animals are provided with colostrum. Failure of passive transfer occurs in animals that cannot receive colostrum in first 48 hours and this situation causes catching an infection easily in neonate. The most common diseases that occur due to failure of passive transfer are septicemic diseases. In order to prevent septicemic diseases, antimicrobial therapy and supportive therapy are used today. As a result of scientific research in recent years, it was reported that immunoglobulins are used in support therapy of septicemic disease. Our purpose in this review are to evaluate the published studies on septicemia and immunoglobulins in the light of present scientific knowledge and in accordance with these evaluations, inform scientists, private veterinarians and breeders about the use of immunoglobulins in veterinary.

Key Words: Immunoglobulin, Septicemia, Sepsis, Neonatal animal, Treatment.

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 65100, Van, Türkiye.

² Prof. Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 65100, Van, Türkiye.
yakupakgul65@hotmail.com

Giriş

İmmünglobulinler bağışıklık sisteminde bulunan, antijen bağlanma alanına sahip olan ve bu sayede kendilerinin oluşmasına neden olan antijenlerle birleşebilme özelliğindeki moleküllerdir. Bu özellikleri sayesinde vücutta reaksiyonlara yol açarlar. Antijen-antikor birleşmesi özgüldür, bir antijen sadece oluşumuna neden olduğu antikor ile birleşebilir. Bu durum günümüzde hastalıkların tanısının konulmasında önemli rol oynamaktadır¹.

İmmünglobulinleri açıklamak için önce proteinleri incelemek gerekir. Kan plazmasındaki proteinler albumin, globulin ve fibrinojen olmak üzere 3 grupta incelenir. Dünya Sağlık Örgütü globulin proteinlerini kan serumundaki hızlarına göre alfa, beta, gamma ve delta globulinler olarak gruplandırmıştır. İmmün etki gösteren proteinler ise başlıca gamma globulin kısmında yer alırlar, bununla birlikte biraz beta globulin, çok az da alfa globulin kısmında toplanırlar. Proteinlerin globulinler kısmında yer alan ve immünolojik etkileri olan bu maddelere immünglobulinler denilmektedir. İmmünglobulinler "Ig" şeklinde sembolize edilirler¹.

İmmünglobulinlerin esas amacı antijene bağlanmaktır. Bağlandıktan sonra antijen-antikor bileşiği oluşarak antijeni bir araya toplama, fagositozla atılmalarını kolaylaştırma ve etkisiz hale getirme görevlerinden sorumludurlar. Bu görevler ile birlikte, kompleman sistemi aktive etme, sitokin üretimi ve hücre adezyonunda görev alma, toksin moleküllerini ve virüsleri etkisiz hale getirme, mikroorganizmaların mukozalara tutunmasını engelleme, zararlı bazı moleküllerin bağırsaktan emilimine engel olma ve mukozal bağışıklıkta rol oynama gibi görevleri de vardır^{1,59}.

İmmünglobulinlerin, hayvanlarda görülen birçok hastalığın gerek koruması ve gerekse tedavisinde çok önemli yer tuttuğu ve septisemin tedavisinde son derece olumlu etkilerinin olduğu vurgulanmaktadır. Bu derlemedeki temel amaç güncel bilimsel bilgiler ışığında immünglobulinler ve septisemi konularında dünya çapında yapılmış bulunan çalışmaları değerlendirmek ve bu değerlendirmeler doğrultusunda immünglobulinlerin veteriner hekimlikteki kullanımını hakkında bilim insanlarını, sahadaki veteriner hekimleri ve yetiştiricileri bilgilendirmektir.

İmmünglobulinlerin Tarihçesi

İmmünglobulinlerin tarihçesi 17. yüzyılda Lower ve King'in "Kötü kanın, sağlıklı bir vücuttan alınan iyi kan ile tamiri" düşüncesinden ilham alarak transfüzyon denemelerine dayanmaktadır¹⁸. Ardından von Behring ve Kitasato⁶⁶ adlı araştırmacılar yaptıkları bir araştırmada; tetanoza karşı bağışık kılınan tavşandan alınan kanın bağışık olmayan tavşana verilerek tavşanı hastalıktan koruduğunu göstermişlerdir. Bu konuda araştırma yapan Cohn ve ark.¹⁹ İkinci Dünya Savaşı sırasında antikordan zenginleştirilmiş immünglobulin geliştirmişler ve bu immünglobulinlerin insanları kızamık ve hepatit A'dan koruduğun tespit etmişlerdir. Diğer bir araştırmacı olan Bruton da¹⁵ ilk kez agammaglobulinemi (gammaglobulin eksikliği) olan hastaların varlığını belirlemiş ve daha önce Cohn ve ark. tarafından geliştirilen immünglobulin solüsyonlarını agammaglobulinemik hastalara kas içi yolla uygulamak suretiyle yararlı sonuçlar aldığını bildirmiştir^{18,40,41}.

Bu çalışmaları takiben immünglobulinler yaklaşık 60 yıldan beri primer ve sekonder immün yetersizliklerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu arada intravenöz immünglobulin (İVİG) uygulaması ilk kez 1981 yılında birincil ve ikincil immün yetmezliklerin tedavisinde ruhsat alarak kullanıma girmiştir³². Günümüzde halen immünglobulin solüsyonları çeşitli yollarla kullanılmaktadır⁴⁰.

İmmünglobulin Çeşitleri

İmmünglobulinler fiziksel, kimyasal ve immünolojik olarak incelendiğinde aralarında önemli farklılıklar bulunduğu görülmüş ve beş ayrı gruba ayrılmıştır. Bunlar; immünglobulin G (IgG), immünglobulin M (IgM), immünglobulin A (IgA), immünglobulin D (IgD) ve immünglobulin E (IgE) olarak adlandırılmışlardır. Dört temel immünglobulin sınıfı tüm memelilerde (IgG, IgM, IgA ve IgE) mevcut olmasına karşın, IgD yalnızca insanda, maymunda, ratlarda ve köpeklerde bulunmaktadır. Balıklarda ise IgM'ye benzeyen tek bir tür belirlenmiş, buna ek olarak japon balıklarında (*Carassius auratus*) IgG benzeri immünglobulin varlığı saptanmıştır^{24,37}.

İmmünglobulinlerin yaklaşık %75'i IgG, %15'i IgA, %10'u IgM, %0.2'si IgD ve %0,004'ü IgE sınıfından oluşmaktadır. Bu oranlardan anlaşıldığı üzere IgG canlılar için en önemli immünglobulin grubudur. IgG insanlar-

da plasenta yoluyla anneden fetüse geçebilen tek immünglobulin iken, geniş getirenlerde ve tek tırnaklı hayvanlarda plasenta tip farklılığı sebebiyle yavruya geçemez. Dolayısıyla yeni doğan yavrular hipo ya da agammaglobulinemik şekilde doğarlar. Bu yeni doğan yavrularda immünglobulin ihtiyacı kolostrum ile sağlanır^{21,24}.

Bunun yanında sağlıklı hayvanlarda %10 düzeyinde bulunan IgM, enfeksiyon hastalıklarının akut döneminde IgM düzeyinde önemli artış meydana geldiği saptanmıştır. Enfeksiyon sırasında artan IgM kısa ömürlü bir immünglobulin sınıfı olduğundan, serumdaki düzeyi kısa süre sonra azalarak yerini uzun ömürlü IgG'ye bırakır. Bu sebeple bir kan serumunda IgG'ye göre daha yüksek miktarda IgM saptanırsa, geçirilmekte olan ya da çok yeni geçirilmiş bir enfeksiyon varlığı akla gelmelidir^{1,11,44,49,51,55}.

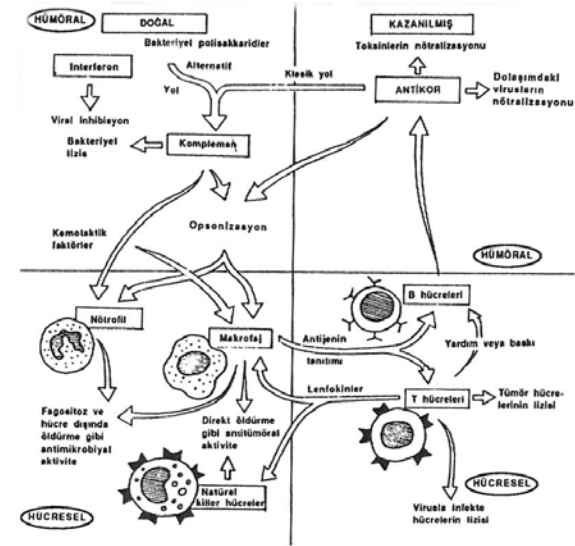
İmmünglobulinlerin Bağışıklık Sistemi İle İlişkisi

İmmünglobulinlerin bağışıklık sistemi ile yakından ilişkisi bulunmaktadır. Bağışıklık; organizmanın kendine yabancı nesnelere tümünü etken olarak tanıma, kendi dokuları yararına ya da zararına nötralize etme ve ortadan kaldırma yeteneği ile karakterize fizyolojik bir fonksiyondur. İmmünglobulinler de antijen-antikor bileşiği oluşturarak bağışıklık sisteminin bu görevleri yerine getirmesinde görev alırlar¹.

Vücuttaki bağışıklık sistemi doğal ve edinsel bağışıklık olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Her iki grubun da humoral (kanda dolaşan) ve hücrel olmak üzere iki yönü bulunmaktadır (Şekil 1).

Doğal bağışıklığı oluşturan faktörler humoral (doku-vücut sıvıları) ve hücrel (kandoku hücreleri) olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Humoral savunma, doğal bağışıklığın en önemli savunma elemanı olan kompleman sistemi içinde incelenmekte olup vücut savunmasında önemli rol oynamaktadır. Zira fetüste immünglobulin sentezinden de önce oluşan ve çok sayıda serum proteinlerinden meydana gelen kompleman sistemi, vücuda giren yabancı hücreler veya mikroorganizmalar tarafından aktive edilir. Böylece hedef hücreler parçalanır ya da fagositoza duyarlı hale getirilir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda IgG ve IgM gibi immünglobulin gruplarının kompleman sistemi uyardığı ortaya konulmuştur^{1,17,60}. Hücrel savunma ise canlı etkenin vücuda girmesiyle başlamaktadır. Mikroorganizmanın bulun-

duğu bölgede toplanan hücreler (nötrofiller) mikroorganizmayı fagosite ederler ya da hücre dışında öldürürler^{17,60}.



Şekil 1: Doğal ve edinsel bağışıklığın humoral ve hücrel yönü ile aralarındaki bağlantılar¹

Figure 1: The interactions between natural and acquired immunity with their humoral and cell-mediated variety¹

Edinsel bağışıklık ise pasif ve aktif bağışıklık olmak üzere iki şekilde ortaya çıkmaktadır. Pasif bağışıklık antikorların daha önce bağışıklık geçirmiş bir canlıdan başka bir canlıya geçmesi ile elde edilen bağışıklıktır. Aktif bağışıklık ise aşılarda ya da hastalığın geçirilmesiyle mevcut antijenle daha önce tanışıp ikinci kere karşılaşmasıyla oluşmaktadır. Her iki bağışıklık türünde de savunmanın en önemli hücrel elemanlarını B ve T lenfositler oluşturmaktadır. B lenfositler humoral bağışıklığın oluşumunu sağlayan antikorların üretiminden sorumlu iken, T lenfositler direkt olarak hücrel bağışıklıktan sorumludurlar. Canlı vücudu her gün milyonlarca farklı B lenfosit hücreleri üretir ve bu hücrelerin zarında farklı bir antijene bağlanabilecek özgün bir protein bulunmaktadır. Bu proteinleri taşıyan B lenfositleri kan ve lenf içinde antikor üretmeden dolaşırlar. Bu lenfositler yabancı bir antijen ile karşılaştığında veya T lenfositten ilave sinyal aldığında farklılaşır, çoğalır ve plazma hücrelerine dönüşür. Bunun sonucunda da immünglobulinler üretilmeye başlar. Bu konuda yapılan çalışmalarda kan dolaşımında bulunan B lenfositlerinin birçoğunun IgM ve IgD sınıfı immünglobulin içerdiği, bununla birlikte barsak mukozasında bulunan B lenfositlerin de IgA

sınıfı taşıdığı bildirilmiştir⁶⁴. Çeşitli nedenlerle B ve T lenfosit hücrelerinin fonksiyonları yıklanırsa, immünglobulin üretimi de büyük oranda aksar^{1,17,60,68}.

Her iki bağışıklık türünde de vücudun antijenle ilk ve sonraki karşılaşması immünglobulin üretimini uyarmaktadır. İlk karşılaşmayı takip eden birkaç gün içinde immünglobulinler üretilmekte fakat kısa zamanda azalmaktadır. İkinci karşılaşmada ise immünglobulin üretimi daha kısa sürede ortaya çıkar ve yüksek seviyelere ulaşır¹.

İmmünglobulinlerin Kullanım Alanları

1. İnsan Hekimliğinde Kullanımı

Binlerce sağlıklı vericiden sağlanan plazmaların havuzlanması ile elde edilen immünglobulin preparatları günümüzde insanlarda birincil ve ikincil immün yetmezlikler başta olmak üzere birçok otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hipogamaglobulinemi, idiopatik trombositopenik purpura, HIV enfeksiyonu, B hücreli kronik lenfositik lösemi, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün nötropeni, tekrarlayan viral enfeksiyonlar, kombine B-T hücre eksikliği, kawasaki sendromu, guillain-barré sendromu (akut otoimmün polinöropati), myastenia gravis gibi durumlarda yaygın olarak kullanıldığı ve immünglobulin katabolizmasının artmasına veya dışkı yoluyla aşırı immünglobulin kaybına sebep olan birçok ağır enfeksiyon durumlarında antimikrobiyal tedaviye ek olarak yüksek dozda İVİG kullanılmasının yararlı olduğu bilinmektedir^{2,5,13,14,18,23,27,28,42,43,46,53,56,62,68}. Bununla birlikte kuduz vakalarında, organ nakillerinde ve multiple sklerozis gibi hastalıklarda koruma veya tedavi amaçlı kullanıldığı bildirilmiştir^{4,13,38,65}.

Bunlara paralel olarak İVİG uygulamalarının yangıyı önleme etkilerinin yanı sıra, hücrenin immün aktivasyonu, reseptör ekspresyonu ve dolayısıyla sitokin üretimi, yapışma moleküllerinin üretimi ve hücre yapışmasında düzenleyici etkilerinin de olduğu bildirilmiştir^{20,59} ve bu aktiviteleri sebebiyle her türlü dokuda olduğu gibi beyin dokusunda da lökositlerin parankime birikimini azalttıkları, beyin hücrelerinin aktivasyonunu önleyerek nöronları korudukları ve bu özellikleri sayesinde nörolojik hastalıklarda da geniş çaplı kullanılabileceği ifade edilmiştir^{3,27,42,59,65}.

2. Veteriner Hekimliğinde Kullanımı

İmmünglobulinlerin; hayvanlarda meydana gelen myelofibrozis⁴³, otoimmün hemolitik anemi^{39,58}, otoimmün trombositopeni¹², pemfigus ve ilaç alerjilerinde^{16,29,48,50,54,63} kullanıldığı ve olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Ayrıca yeni doğanlarda görülen pasif transfer yetmezliği durumlarında da kullanıldığı ifade edilmiştir³⁰.

Otoimmün hemolitik anemili 10 köpeğe yapılan İVİG uygulamasında, uygulamadan önce trombosit sayısı 5000/μL iken, İVİG uygulamasından 6 saat sonra 70.000/μL'ye, 24 saat sonra 145.000/μL'ye, 4 gün sonra da 240.000/μL'ye çıktığı ve hasta köpeklerden 8 tanesinin 460 gün yaşadığına vurgu yapılarak İVİG uygulamasının yaşamsal önemi olduğu tespit edilmiştir⁵⁸. Başka bir çalışmada ise; otoimmün hemolitik anemili 13 köpeğe intravenöz yolla immünglobulin uygulanmış, uygulamayı takriben 11 hayvanda hematokrit değeri artışı meydana geldiğini bildirilmiştir³⁹.

Buna benzer başka bir çalışmada Bianco ve ark.¹² otoimmün trombositopenili 5 köpeğe İVİG uygulaması yapmışlardır. Uygulamadan önce trombosit miktarı 2.500/μL iken, uygulamadan 24 saat sonra bu miktar 50.600/μL'ye çıkmıştır. Araştırmacılar hayvanlardaki klinik iyileşmenin uygulanan İVİG ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.

Byrne ve Giger adlı araştırmacılar da¹⁶ yaptıkları bir çalışmada; kutanöz ilaç reaksiyonu gösteren bir kediye İVİG uygulaması yapmışlar ve deri lezyonlarının hızlıca iyileştiğini bildirmişlerdir.

Yine Rahilly ve ark.⁵⁴ pemfiguslu bir köpeğe İVİG uyguladıklarını ve tedavide olumlu sonuçlar aldıklarını beyan etmişlerdir. Araştırmacılar tedavi sırasında mevcut deri lezyonlarının kurduğunu, yapılan 12 günlük takip sonucunda herhangi bir yeni lezyonun oluşmadığını, hasta köpeğin güçlendiğini ve gıdalara karşı ilgisinin de arttığını bildirmişlerdir.

Bununla birlikte Şentürk ve Esen adlı araştırmacılar⁵⁹ sıçanlarda oluşturdukları deneysel septisemide meydana gelen nöral hasarlara karşı nöroproteksiyonu sağlamak için İVİG uyguladıklarını bildirmişlerdir. Bu uygulama sonucunda septisemili sıçanlardaki kan-beyin bariyerinde meydana gelen hasarın azaldığını ve mortalite oranının önemli ölçüde düştüğünü tespit etmişlerdir.

Buna benzer bir çalışma ile Balan ve ark.⁸ koyun serum immünglobulinlerini erişkin ratlarda oral yolla vermek suretiyle kan ve bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Bu deneme sırasında immünglobulinlerin vücutta hücrelerin fagositik aktivitelerinin arttığını, lenfosit proliferasyonunun çoğaldığını, Th1 ve Th2 sitokin üretimi arasındaki dengeyi güçlendirdiğini ve hayvanların enfeksiyonlara karşı direncini arttığını tespit etmişlerdir.

İmmünglobulinlerin Uygulama Yolları

1. Oral İmmünglobulin Kullanımı

Oral yolla verilen immünglobulinler genellikle hastalık öncesi korumada, akut olgulardaki destekleyici tedavide, immün sistemi güçlendirici etkisi nedeniyle viral hastalıkların tedavisinde ve çeşitli hastalıklarda oluşan bağırsak hasarını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.^{7,62}

İmmünglobulinlerin oral yolla kullanımı konusunda çeşitli hayvanlar üzerinde deneysel bir takım çalışmaların yapıldığı literatür bilgilerinde görülmektedir.^{7,8,62}

Bu konuda Aydoğdu ve ark.⁷ sıçanlarda yaptıkları deneysel bir çalışmada; nekrotizan enterokolit (bağırsak iskemisi) oluşturulan hayvanlarda ağız yoluyla verilen IgA'nın bağırsak hasarını önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir.

Rotavirus ishaline yakalanmış insanlarda yapılan bir çalışmada oral yolla kullanılan immünglobulinlerin hastalardaki ishalin şiddetini hafiflettiği ve gastrointestinal sistemde rotavirüs antijenlerini bağlayarak viral atılımı azalttığı rapor edilmiştir.⁶² Diğer çalışmada ise oral immünglobulinlerin inaktif olmadığı, sistemik dolaşıma anlamlı bir oranda katılmadığı ve sadece barsak yüzeyinde kalmak suretiyle mukozal yüzeyde etki gösterdiği belirtilmektedir.⁴⁷

Fakat bu çalışmalara rağmen yapmış olduğumuz araştırmalardan anlaşıldığı kadarıyla hayvanlarda oral yolla immünglobulin kullanımı konusunda yeterli ve daha ayrıntılı bir çalışmanın yapılmadığı gözlemlenmektedir.

2. İntramusküler İmmünglobulin Kullanımı

İnsan hekimliğinde antikor eksikliği görülen durumlarda kullanılan %16'lık immünglobulin solüsyonunun intramusküler dozunun

ayda en fazla 100 mg/kg olduğu, tedavinin başlangıç döneminde 2 veya 3 kat doz artırımı yapılarak 3-5 gün aralıklarla tedavinin sürdürülebileceği ve yapılacak tedavide haftalık immünglobulin miktarının 20-30 ml'yi aşmaması gerektiği bildirilmektedir. Bununla birlikte uygulanacak immünglobulinin enjeksiyon bölgesine 5 ml'yi aşmayacak şekilde ilaç enjekte edilmesi ve enjeksiyonun tercihen kalça bölgesine yapılması önerilmektedir.^{18,41}

Hayvan hekimliği ile ilgili immünglobulinlerin kas içi kullanımı ve dozları konusunda herhangi bir literatüre rastlanılmamıştır. Ancak insan hekimliği konusunda immünglobulinlerin intramusküler kullanımı ile ilgili geniş ve ayrıntılı çalışmalar mevcuttur.^{18,41}

3. İntravenöz İmmünglobulin Kullanımı (İVİG)

İnsan hekimliğinde yapılan çalışmalardan anlaşıldığı üzere immün yetersizlik bulunan vakalarda 400-600 mg/kg/ay dozunda İVİG kullanılması gerektiği ve bu dozun 3-4 haftada bir tekrar edilmesinin yararlı olduğu bildirilmiş, yüksek doz immünglobulin ile başlanan İVİG uygulamalarından birkaç ay sonra vücut immünglobulin düzeyinin yükseldiği ve dokuların doygun hale geldiği tespit edilmiştir.^{18,61}

Veteriner hekimlik alanında yapılan çalışmalarda ise 0,5-1 mg/kg İVİG dozu kullanıldığı rapor edilmiştir.^{12,16,39,54,58}

İVİG uygulaması canlının sık enfeksiyon geçirmesini engellemek için en düşük dozda önerilirken, otoimmün hastalıklarda ise yüksek doz immünglobulin tedavisi tercih edilmektedir.^{2,5,18,32,56,57}

İmmünglobulinlerin Yan Etkileri

İmmünglobulin uygulamasının genelde güvenli bir tedavi metodu olduğu kabul edilse de, bugüne kadar yapılan araştırmalarda çeşitli yan etkilerinin de olabileceği ortaya konulmuş olup, bu yan etkilerin görülme sıklığının da %1-81 arasında değiştiği rapor edilmiştir.⁵²

İmmünglobulin uygulaması sonrasında ateşlenme, döküntü, kaşıntı, halsizlik, bulantı, ishal ve taşikardi gibi hafif yan etkiler görülebilir.^{2,18,52} Bu tür yan etkilerin pasif transfer yetmezliği bulunan hayvanlarda %25-55'e kadar çıkabildiği bildirilmiştir.³⁰

Bahsedilen hafif yan etkiler genelde immünglobulinin veriliş hızıyla ilişkilidir ve çoğu yan etki kendiliğinden düzelebilmektedir.^{18,52} İlk

veriliş zamanında solunum sayısının artabildiği ve kan basıncının başlangıçta yükselip daha sonra hızlı bir şekilde düşebildiği belirtilmiştir³⁰. Buna benzer hafif semptomlar ortaya çıktığında infüzyonun geçici olarak durdurulması ve semptomlar kaybolduğu zaman daha düşük hızda verilmeye devam edilmesi tavsiye edilmektedir^{18,30}. İmmünglobulin uygulamaları sırasında ortaya çıkabilecek hafif yan etkilerden korunmak için immünglobulin uygulamasından yarım saat önce oral antiinflamatuvar ve antihistaminik ilaçlarla önlem alınmasının yararlı olduğu vurgulanmaktadır¹⁸.

Verilen immünglobuline bağlı oluşan hafif yan etkilerin yanı sıra akut böbrek yetmezliği, derin ven trombozu, pulmoner emboli, anafaksi, myokard infarktüsü ve aseptik menenjit gibi ciddi yan etkilerin de olduğu bildirilmiştir^{2,18,52}. Yapılan araştırmalarda bu ciddi yan etkilerin genellikle alta risk faktörü taşıyanlarda ya da eşlik eden hastalığı bulunanlarda daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir³¹. Bununla birlikte IgA eksikliği bulunan hastalarda anafaktik reaksiyonların geliştiği bildirilmiştir^{18,43}. Bu nedenle immünglobulin uygulaması yapılacak hastalardan detaylı bir anamnez alınmalı ve hastalar sağlıklı bir fiziki muayeneden geçirilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir^{2,52}.

İmmünglobulin preparatları sonuçta birer kan ürünleridir ve herhangi bir kan ürününden enfeksiyon ajanının geçme potansiyeli her zaman mevcuttur. Bu yüzden immünglobulin preparatlarıyla ilgili gerekli hijyenik tedbirlerin alınması da bir zorunluluktur².

İmmünglobulinlerin Septisemi İle İlişkisi

Geviş getirenlerde ve tek tırnaklı hayvanlarda immünglobulinlerin plasenta yoluyla aneden yavruya geçişi mümkün değildir. Bununla birlikte kedi ve köpekte çok az miktarda geçiş olmaktadır^{21,24}. Bu hayvanlarda pasif bağışıklık kolostrumla birlikte immünglobulin almaları yoluyla gerçekleşmektedir. Bu nedenle immün sistemin gelişmesi için ilk 24 saat içerisinde kolostrumla alınan immünglobulin miktarı çok önemlidir. Eğer yeni doğanlarda kan immünglobulin seviyesi doğumu takiben 24-48 saat içerisinde 10 mg/ml'den az olursa, yavrularda "Pasif Transfer Yetmezliği" sendromu olduğuna karar verilir ve bu yavrularda hastalıklara yakalanma ve ölüm oranları oldukça yüksektir²¹. Pasif transfer yetmezliği yeni doğanlarda genellikle %10, hatta bazı sürülerde %40'lara kadar

çıkabilen bir problemdir ve bu sürülerde hastalığa yakalanma-ölüm oranları sağlıklı buzağılara göre 3-10 kat daha fazladır²¹. Yapılan bir araştırmada²⁶ bu dönemde enfeksiyona yakalanıp ölen buzağuların %90'ında pasif transfer yetmezliği tespit edilmiştir. Pasif transfer yetmezliğinin tespit edilmiş olan hayvanlarda septisemiye yakalanma riskinin de çok yüksek olduğu belirtilmiştir⁹.

Hayvanlarda görülen septisemi tablosu çeşitli mikroorganizmaların veya toksinlerinin kan dolaşımına girmesi ve genel yangının konak yanıtı ile bir arada olması sunucunda ortaya çıkmaktadır. Kan dolaşımına giren bakteri, virüs, mantar gibi enfeksiyöz etkenlerin immün sistemi uyarması ile immün sistem önemli ölçüde baskılanır, süreç içerisinde çeşitli organ yetmezlikleri meydana gelir ve bunların sonucunda ölüm şekillenir^{17,36}.

İmmün sistem normal koşullarda organizmayı korumada görevli iken, enfeksiyonla birlikte ortaya çıkan septiseminin ileri aşamalarında organizmaya zarar verecek şekilde hareket eder ve bu da hastalığın hızlıca ilerlemesine sebep olur. Bu nedenle hastalığın ilerlemeden tedavi edilmesi son derece önemlidir^{6,22}.

Bugüne kadar yapılan literatür çalışmalarından anlaşıldığı üzere septisemi tedavisinde antimikrobiyal tedavi metotları ve bunlara ek olarak destek tedavi metotları uygulanmaktadır. Uygulanan destek tedavilerinde başta immünglobulinler olmak üzere sıvı tedavileri, vazodilatör ilaçlar, hidrokortizon kullanımı, trombosit transfüzyonu gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır^{35,36}. Bu tedavilerin temel amacı kardiyovasküler sistemde dolaşımın düzenlenmesi ve zayıf düşen immün sistemin reorganize edilmesidir. Nitekim bu konuda son yıllarda yapılan çalışmalarla özellikle yoğun bakım üniteleriyle sağlanan destekleyici tedaviler ve güçlendirilen immün sistem sayesinde septisemi vakalarına bağlı görülen ölümler büyük oranda azalmıştır³⁵.

Septisemi Olgularında İntravenöz İmmünglobulin Uygulaması

İmmünglobulin tedavisi septisemi olgularında ilk kez Ziegler⁷¹ tarafından uygulanmış ve yararlı sonuçların alındığı bildirilmiştir. O tarihten bu yana immünglobulinler septisemi ile ilgili çeşitli araştırmalarda kullanılmış ve septisemi kaynaklı ölüm oranlarında ciddi azalmalar olduğu rapor edilmiştir⁴⁹.

Septisemi durumlarında canlı organizmadaki sistemik yangısal yanıt kendi kendini sınırlayabildiği gibi; ağır sepsis, septik şok ve multi-organ yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir. Bu süreç iki aşamalıdır. Birinci aşama sistemik yangı aşamasıdır. Bu dönem kısa sürebildiği gibi ölümlerle de sonuçlanabilir. İkinci aşama ise hastada antiinflamatuvar sitokinlerin salındığı, sitokin inhibitörlerinin arttığı ve hücrel yanıt-sızlığın geliştiği dönemi kapsar^{11,44,49,51,55}. Her iki dönemde de hastanın immün fonksiyonlarını geri döndürmek amacıyla intravenöz immünglobulin preparatları kullanıldığı belirtilmektedir^{2,34,44,49,51,59,62,67}. Septisemide immünglobulinlerin her iki dönemdeki etkileri toksin inaktivasyonunu sağlamak, lökositleri aktive etmek, serumda bakterisidal aktiviteyi arttırmak, sitokin etkilerini engellemek ve kompleman sistemini düzenlemek olduğu vurgulanmaktadır⁷⁰.

İmmünglobulinler esas olarak enfekte mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan anti-jenlere yönelik hareket ederler ve yangı sürecindeki septisemi ajanlarını inaktive ederler^{11,67}. Bu inaktivasyonda özellikle IgM'nin gram negatif bakterilerin endotoksin moleküllerini direkt hedef seçerek septisemi ajanlarını inaktivesinde rol oynadığı belirtilmektedir⁴⁹. Bu nedenle septisemi tedavisinde IgM ile zenginleştirilmiş İVİG preparatlarının kullanılması gerektiği önerilmektedir^{10,44,49,51,55}.

E. coli ile deneysel septisemi oluşturulan farelerde yapılan çalışmada verilen IgA ve IgM ile zenginleştirilmiş İVİG preparatlarının, septiseminin kardiyodepresan etkisinin azalttığını ve gelişen endotoksemik tablonun gerilemesinde önemli etki gösterdiği tespit edilmiştir⁵¹.

Bununla birlikte immünglobulinlerin septisemi durumlarında ortaya çıkan nöral hasarı da engellediği bildirilmiştir⁵⁹. Beyin hücreleri nöroinflamasyonda ve nörolojik immün aktivasyonda rol alırlar⁴⁵. Bu hücreler beyinde sadece destek ve besleyici görevler almaz, aynı zamanda herhangi bir stres ya da hasar durumlarında inflamasyon sürecini arttıran bir yanıtta da neden olabilirler. Bu yanıt genelde diğer nöroprotektif yanıt ile birlikte beyin homeostazını dengeler. Fakat bu homeostazis travma, iskemik veya septisemi gibi çeşitli hastalık durumlarında bozulduğunda, kontrol edilemeyen glial aktivite ile birlikte; sitokin, kemokin ve diğer nörotoksik ajanların salınımına neden olur. Salınan bu ajanlar difüzyon yoluyla beynin daha derin dokularına geçebilir, böylece hücre işlev bozukluğuna ve nöronal hücre kaybına neden olur³³. Sepsis

bağlı beyin hasarında immün aktivasyonu hedef almak ve kan beyin-bariyeri üzerindeki etkileri tedavi edici bir yol olarak düşünülmüş, bu yönde immünglobulinler ile yapılan çalışmalarda nöral hasarın önlemediği bildirilmiştir^{25,59}.

Septisemilerde İVİG uygulamalarının bir ek tedavi olarak kabul edilmesi gerektiği ve asıl antibiyotik tedavisinin yerine geçmeyeceği vurgulanmakta olup, bu nedenle çeşitli hasta gruplarında farklı sonuçlar doğurabileceği belirtilmektedir⁶⁹.

Sonuç

İmmünglobulin uygulamasının antikor yetersizliği olan yeni doğan ve erişkin hastalarda enfeksiyonlara karşı direnci artırdığı ve bununla birlikte septisemi riskini önlediği, iyileşmeyi hızlandırdığı ve antimikrobiyal tedaviye ek olarak uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Akşit, F., Akgün, Y., Kiraz, N., 1996. Mikrobiyoloji. Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir.
2. Alanoğlu, G., 2007. Özgün olmayan immünglobulin kullanımı. Türk Hematoloji Derneği Hematolojide Destek Tedaviler Kursu, 15-17 Kasım, Erzurum.
http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/HEM_DES_2007_1.pdf. Erişim Tarihi: 10.04.2013.
3. Altıntaş, A., Kantarcı, O., Siva, A., 1996. Otoimmün nörolojik hastalıklarda tedavi stratejileri. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2 (3-4), 70-78.
4. Anonim, 2005. Kuduz korunma ve kontrol yönergesi. <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-75996/h/kuduz-koronma-ve-kontrol-yonergesi.doc>. Erişim Tarihi: 10.04.2013.
5. Anonim, 2007. İdiyopatik trombositopenik purpura. Uludağ Üniversitesi Sağlık Kuruluşları ÇSH Anabilim Dalı.
<http://sakur.uludag.edu.tr/dosya/FR-HYE-04-416-02.pdf>. Erişim Tarihi: 10.04.2013.
6. Arısoy, E.S., 2010. Yenidoğan sepsisi: Tanı ve tedavi yaklaşımları. *Ankem Dergisi*, 24 (2), 168-175.
7. Aydoğdu, B., Yurtçu, M., Akbulut, S., Gürbilek, M., Toy, H., Günel, E., 2008. Deneysel nekrotizan enterokolit modelinde ağız yolu ile verilen immünglobulin A'nın etkisi. *Çocuk Cerrahisi Dergisi*, 22 (1), 8-14.
8. Balan, P., Han, K.S., Rutherford-Markwick, K., Singh, H., Moughan, P.J., 2010. Immunomodulatory effects of ovine serum immunoglobulin in the growing rat. *Animal*, 4(10), 1702-1708.

9. Basoglu, A., Camkerten, I., Serving, M., 1999. Serum immunoglobulin concentrations in diarrheic calves and their measurement single radial immunodiffusion. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 54 (1), 9-10.
10. Behre, G., Schedel, I., Nentwig, B., Wörmann, B., Essink, M., Hiddemann, W., 1992. Endotoxin concentration in neutropenic patients with suspected gram-negative sepsis: correlation with clinical outcome and determination of anti-endotoxin core antibodies during therapy with polyclonal immunoglobulin M-enriched immunoglobulins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36 (10), 2139-2146.
11. Berlot, G., Bacer, B., Piva, M., Lucangelo, U., Viviani, M., 2007. Immunoglobulins in sepsis. *Advances In Sepsis*, 6 (2), 41-46.
12. Bianco, D., Armstrong, J., Washabau, R., 2007. Threatment of severe immune-mediated thrombocytopenia with human IV immunoglobulin in 5 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21 (4), 694-699.
13. Boros, P., Gondolesi, G., Bromberg, J.S., 2005. High dose intravenous immunoglobulin treatment: mechanisms of action. *Liver Transplantation*, 11 (12), 1469-1480.
14. Breedveld, F., 2000. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet*, 355, 735-740.
15. Bruton, O.C., 1952. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 9 (6), 722-728.
16. Byrne, K.P., Giger, U., 2002. Use of human immunoglobulin for threatment of severe erythema multiforme in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220 (2), 197-201.
17. Camcioğlu, Y., Aytaç, E., 2007. Sepsisin immüno-patogenezi. *Türk Yoğun Bakım Dergisi*, 5, 81-85.
18. Camcioğlu, Y., 2009. İmmunglobulin tedavisi. *Journal of Pediatric Infection*, 3, 69-74.
19. 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.
20. Craft, J.M., Watterson, D.M., Van Eldik, L.J., (2005). Neuroinflammation: a potential therapeutic target. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 9, 887-900.
21. Çakıroğlu, D., Meral, Y., Pekmezci, D., Onuk, E.E., Gökalp, G., 2010. Yeni doğan buzağlarda çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile kolostral immun globulinler arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 24 (1), 43-46.
22. Çitil, M., Karapehlivan, M., Güneş, V., Atakişi, E., Uzlu, E., 2004. Septisemi şüpheli buzağlarda serum sialik asit ve bazı biyokimyasal parametre düzeyleri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10 (1), 19-22.
23. Deymeer, F., 2005. Myasthenia Gravis'te tedavi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 1 (22), 38-43.
24. Diker, K.S., (2005). İmmunoloji. Medisan Yayınları, Ankara.
25. Esen, F., Senturk, E., Ozcan, P.E., Ahishali, B., Arican, N., Orhan, N., Ekizoğlu, O., Ustek, D., Kucuk, M., Kaya, M., 2012. Intravenous immunoglobulins prevent the breakdown of the blood-brain barrier in experimentally induced sepsis. *Critical Care Medicine*, 40 (4), 1214-1220.
26. Francisco, S.A., Quigley III, J.D., 1993. Serum immunoglobulin concentrations after feeding maternal colostrum or maternal colostrum plus colostrum supplement to dairy calves. *American Journal of Veterinary Research*, 54 (7), 1051-1054.
27. Gasque, P., Fontaine, M., Morgan, B.P., 1995. Complement expression in human brain. Biosynthesis of terminal pathway components and regulators in human glial cells and cell lines. *The Journal of Immunology*, 154 (9), 4726-4733.
28. Gelfand, E.W., 2012. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *New England Journal of Medicine*, 367 (21), 2015-2025.
29. Gomez, S.M., Morris, D.O., Rosenbaum, M.R, Goldschmidt, M.H., 2004. Outcome and complications associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224 (8), 1312-1316.
30. Hammer, C., Tyler, H., Roth, J.A., Quigley III, J.D., 2004. Characterization of reactions to intravenous immunoglobulin in neonatal calves. *Animal Industry Report*, 650 (1), 66.
31. Hamrock, D.J., 2006. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *International Immunopharmacology*, 6 (4), 535-542.
32. Imbach, P., Barandun, S., d'Apuzzo, V., Baumgartner, C., Hirt, A., Morell, A., Rossi, E., Schoni, M., Vest, M., Wagner, H.P., 1981. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*, 317 (8232), 1228-1231.
33. Jacob, A., Hensley, L.K., Safratowich, B.D., Quigg, R.J., Alexander, J.J., 2007. The role of complement cascade in endotoxin-induced septic encephalopathy. *Laboratory Investigation*, 87 (12), 1186-1194.
34. Jenson, H.B., Pollock, B.H., 1998. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention

- and treatment of neonatal sepsis. *Seminars in Perinatology*, 22 (1), 50-63.
35. İnce, E., 2011. Sepsis ve septik şok tedavisi. *Journal of Pediatric Infection*, 5 (1), 106-118.
36. Karadal, A.E., 2009. SIRS ve sepsis hastalarında deksametomidin ve propofolün immün sistem üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana.
37. Kav, K., Erganiş, O., 2008. Balıklarda bağışıklık sistemi. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 24 (1), 97-106.
38. Keleş, İ., Ceylan, C., Erbaş, O., 2012. Çocukta sıra dışı penil travma: Köpek ısırması olgusu. *Sakarya Medical Journal*, 2 (2), 99-101.
39. Kellerman, D.L., Bruyette, D.S., 1997. Intravenous human immunoglobulin for the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in 13 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11 (6), 327-332.
40. Kılıç, S.Ş., (2003). İmmün yetmezlikli hastalarda intravenöz immünglobulin tedavisi. *Güncel Pediatri*, 1, 92-95.
41. Kırış, S., 1990. İntravenöz immünglobulin preparatlarının yapısal ve işlevsel özellikleri. *Ankem Dergisi*, 4 (3), 390-400.
42. Koffman, B.M., Dalakas, M.C., 1997. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on serum chemistry, hematology, and lymphocyte subpopulations: Assessments based on controlled treatment trials in patients with neurological diseases. *Muscle & Nerve*, 20 (9), 1102-1107.
43. Kol, A., 2008. Human intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in veterinary medicine - A review. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 63 (1), 23-27.
44. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S (2007). Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Critical Care Medicine*, 35 (12), 2677-2685.
45. Kulkarni, A.P., Kellaway, L.A., Lahiri, D.K., Kotwal, G.J., 2004. Neuroprotection from complement-mediated inflammatory damage. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1035 (1), 147-164.
46. Lemieux, R., Bazin, R., Néron, S., 2005. *Therapeutic intravenous immunoglobulins. Molecular Immunology*, 42 (7), 839-848.
47. Losonsky, G.A., Johnson, J.P., Winkelstein, J.A., Yolken, R.H., 1985. Oral administration of human serum immunoglobulin in immunodeficient patients with viral gastroenteritis. A pharmacokinetic and functional analysis. *Journal of Clinical Investigation*, 76 (6), 2362-2367.
48. Mueller, R.S., Krebs, I., Power, H.T., Fieseler, K.V., 2006. Pemphigus foliaceus in 91 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42 (3), 189-196.
49. Norby-Teglund, A., Haque, K.N., Hammarström, L. 2006. Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis. *Journal of Internal Medicine*, 260 (6), 509-516.
50. Nutall, T.J., Malham, T., 2004. Successful intravenous human immunoglobulin treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 45 (7), 357-361.
51. Oesser, S., Schulze, C., Seifert, J., 1999. Protective capacity of a IgM/IgA-enriched polyclonal immunoglobulin-G preparation in endotoxemia. *Research in Experimental Medicine*, 198 (6), 325-339.
52. Oflazoğlu, B., Öztürk, F., Açık, H.K., Öncel, Ç., Anadol, Ü., Forta, H., 2006. Nörolojik hastalıklarda IV immünglobulin tedavisinin yan etkileri. *Türk Nöroloji Dergisi*, 12 (1), 21-24.
53. Öneş, Ü., 1990. İntravenöz immünglobulinlerin klinik uygulamaları. *Ankem Dergisi*, 4 (3), 401-406.
54. Rahilly, K.J., Keating, J.H., O'Toole, T.E., 2006. The use of intravenous human immunoglobulin in treatment of severe pemphigus foliaceus in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20 (6), 1483-1486.
55. Schedel, I., Dreihausen, U., 1995. The therapy of gram-negative septicotoxic diseases with pentaglobin, an immunoglobulin with an elevated IgM content (a prospective, randomized clinical study). *Anesteziyoloji ve Reanimatoloji*, 199, 4-9.
56. Schwartz, S.A., 1990. Intravenous immunoglobulin (IVIG) for the therapy of autoimmune disorders. *Journal of Clinical Immunology*, 10 (2), 81-89.
57. Schwartz, S.A., 2000. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Pediatric Clinics of North America*, 47 (6), 1355-1369.
58. Scott-Moncrieff, J.C., Snyder, P.W., Reagan, W.J., Glickman, L.T., 1997. Intravenous administration of human immune globulin in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210 (11), 1623-1627.
59. Şentürk, E., Esen, F., 2012. Sepsiste immünglobulin tedavisi ile kompleman inhibisyonu ve nöroproteksiyon. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi*, 40 (4), 184-192.
60. Tel. N., Öner, Ü., Paşaoğlu, Ö., 1991. Patoloji. Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir.

61. Thampakkul, S., Ballow, M., 2001. Replacement intravenous immune serum globulin therapy in patients with antibody immune deficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 21 (1), 165-184.
62. Toprak, D., Soysal, A., Türel, Ö., Bakır, M., 2007. Rotavirüs ishalinde oral immunoglobulin tedavisi: İki olgu sunumu. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 1, 115-117.
63. Trotman, T.K., Philips, H., Fordyce, H., King, L.G., Morris, D.O., Giger, U., 2006. Threatment of severe adverse cutaneous drug reactions with human intravenous immunoglobulin in two dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42 (4), 312-320.
64. Tuncer, E., Kılıç, Ş., 2006. Yenidoğanın immün sistemi. *Güncel Pediatri*, 3, 92-95.
65. van Engelen, B.G., Miller, D.J., Pavelko, K.D., Hommes, O.R., Rodrigues, M., 1994. Promotion of remyelination by polyclonal immunoglobulin in Theiler's virus-induced demyelination and in multiple sclerolosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 65-68.
66. von Behring, E., Kitasato, S., 1890. Ueber das zustandekommen der diphtherie-immunitgt und der tetanus-immunitzt bei thieren. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 16, 1113-1114.
67. Werdan, K., 2001. Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 5 (2), 115-122.
68. Whelan, M.F., O'Toole, T.E., Chan, D.L., Rozanski, E.A., DeLaforcade, A.M., Crawford, S.L., Cotter, S.M., 2009. Use of human immunoglobulin in addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19 (2), 158-164.
69. Wolach, B., 1997. Neonatal sepsis: Pathogenesis and supportive therapy. *Seminars in Perinatology*, 21 (1), 28-38.
70. Yıldızdaş, D., Yapıcıoğlu, H., Tümgör, G., Erbey, F., 2005. Çocuk yoğun bakım ünitesi'nde sepsis nedeni ile izlenen hastalarda poliklonal intravenöz immünglobülin tedavisi mortaliteyi azaltıyor mu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48, 136-141.
71. Ziegler, E.J., McCutchan, J.A., Fierer, J., Glauser, M.P., Sadoff, J.C., Douglas, H., Braude, A.I., 1982. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *New England Journal of Medicine*, 307 (20), 1225-1230.