





Immunglobulinler ve Myasthenia Gravis: Geleneksel Derleme

Immunoglobulins and Myasthenia Gravis: A Traditional Reriew

Hilal Kaya¹ , Zekai Halıcı¹ 

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ABSTRACT

Myasthenia Gravis is an autoimmune disease characterised by the development of antibodies against proteins in the neuromuscular junction, resulting in complaints such as fatigue and muscle weakness. Quality of life is adversely affected due to complaints such as droopy eyelids (ptosis), blurred or double vision, difficulty in speaking, difficulty in swallowing and breathing. It causes morbidity and mortality due to myasthenic crisis and subsequent complications. Intravenous immunoglobulin therapy, plasmapheresis, anticholinesterase drugs, immunosuppressant drugs or thymectomy surgery can be applied in the treatment of myasthenia gravis, which can lead to serious permanent damage and rarely fatal consequences. Treatment preference varies according to the course of the disease. In this review, pharmacokinetics, administration procedures, adverse events, patient variables and cost considerations of intravenous immunoglobulin (IVIg) in myasthenia gravis will be discussed.

Keywords: Intravenous immunoglobulin, IVIg, myasthenia gravis

ÖZET

Myasthenia Gravis (MG), nöromusküler kavşaktaki proteinlere karşı antikor gelişmesi ile karakterize, yorgunluk ve kas güçsüzlükleri gibi şikayetlerle ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Göz kapağı düşüklüğü (ptoz), görmede bulanıklık veya çift görme, konuşmada güçlük, yutma ve nefes almada zorluk gibi şikayetler nedeniyle yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir. Miyastenik kriz ve devamında meydana gelen komplikasyonlar sebebiyle morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Ciddi boyutlarda kalıcı hasarlara ve nadiren de olsa ölümcül sonuçlara yol açabilen MG hastalığının tedavisinde intravenöz immünglobulin tedavisi, plazmaferez, antikolinesteraz ilaçlar, immünosüpresan ilaçlar veya timektomi ameliyatı uygulanabilir. Tedavi tercihi hastalığın seyrine göre değişiklik gösterir. Derlememizde MG hastalığında intravenöz immünglobulin (IVIg) uygulamasının farmakokinetik, uygulama prosedürleri, advers olaylar, hasta değişkenleri ve maliyet ile ilgili hususlar tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: İntravenöz İmmünglobulin, IVIg, myasthenia gravis

Giriş

Çalışmamızın amacı Myasthenia Gravis (MG) hastalığında intravenöz immünglobulin (IVIg) kullanımının güncel literatürler ışığında incelemesini yaparak konuyla ilgili spesifik bir derleme hazırlamaktır.

Myasthenia gravis (MG), antikor aracılı ve kas güçsüzlüğüyle karakterize otoimmün bir hastalıktır. MG olgularının yaklaşık %85-90'ında asetilkolin reseptörü (AChR)'ne karşı gelişen antikorlar, nöromusküler kavşaktaki AChR'lerin sayısını veya fonksiyonunu azaltarak nöromusküler iletimi bozarlar. Bu durumda, IgG1 ve / veya IgG3 AChR'lere saldırır ve bu durum da iskelet kasının zayıflamasına yol açar¹. Çoğu hastada, myasthenia gravis, nikotinik AChR'nin kas formuna karşı patojenik antikorlardan kaynaklanır². AChR antikorlarının üretimi doğrudan T hücrelerine bağlıdır. Anti-AChR pozitif hastaların %50'sinden fazlasında timik hiperplazi ve %10 ila %15'inde timik tümör, genellikle timoma vardır³. MG olgularının diğer kısmında ise Kas spesifik tirozin kinaz (KaSK) antijenine karşı antikorlar geliştiği saptanmıştır⁴. Bu antikorlar AChR antikoru negatif hastaların yaklaşık %40'ında bulunduğu saptanmıştır^{5,6}. KaSK antijeni, nöromusküler kavşağın gelişimi ve bakımında önemli görevi olan postsinaptik bir proteindir. KaSK antikorlara sahip olan hastalarda, agrin / KaSK sinyal yolunun fonksiyonel bütünlüğü değiştiğinden nöromusküler kavşakta AChR'lerin normal bakımı bozulmuştur⁷. IgG1 ve IgG3 izotiplerinden oluşan AChR antikorları oluşturdukları membran yıkımı ile sinaptik iletiyi bozarken, IgG4 izotipinden oluşan KaSK antikorları



ağırlıklı olarak KaSK'un işleyişini baskılayarak agrinin etkisini ortadan kaldırıp AChR'lerinin postsinaptik yerleşimlerine zarar vermektedir⁸. Ayrıca KaSK antikolarları presinaptik asetilkolin salgılanmasını da azaltarak kas liflerinde atrofi meydana getirmektedirler⁹.

Myastenia Gravis

Myastenia Gravis'te Sınıflandırma

MG, oküler ve jeneralize olmak üzere iki klinik formdadır. Oküler form, göz kapakları ve ekstraoküler kaslarda güçsüzlük ile karakterizedir. Jeneralize formda ise ek olarak bulber, ekstremit ve solunum kaslarında da güçsüzlük meydana gelir^{10,11}. Hastaların yaklaşık %50'si pitoz ve diplopi şikâyetleri ile doktora gider ve bu vakaların da hemen hemen yarısı yaklaşık iki yıl içinde jeneralize MG'e dönüşür^{10,12}. Bulber tutulumunda masseter ve boyun kasları ile dil ve yumuşak damak etkilenir. Sonuç olarak nazone konuşma, yutma ve çiğneme gücüğü meydana gelir. Daha ciddi durumlarda solunum gücüğü meydana gelir. Hastalık oküler kaslardan başlayabildiği gibi bulber kaslardan da başlayabilir^{13,14}. Pitoz, unilateral veya bilateral olabilir. Pitozun bilateral olduğu durumlarda asimetrik olması dikkat çekicidir¹⁵. Ekstremit kaslarında en çok tutulan kaslar el parmak ekstansörleri, triseps ,deltoid, iliopsoas ve hamstring kaslarıdır. Hastalığın ilerlemesi değişken olmakla beraber, çoğunlukla ilerleyicidir. İlk üç yıl içinde hastaların %15-25'inde genellikle ağır solunum yetmezliği olan miyastenik kriz meydana gelir. Yıllar içinde miyastenik yakınmalar azalmasına rağmen, hastalık remisyon ve relapslarla devam eden dalgalanmalarla sürer^{11,12}.

Miyastenik Kriz

Miyastenik kriz, mekanik ventilasyon ve entübasyon gerektiren solunum yetmezliği ile sonuçlabilen, kötüleşen kas güçsüzlüğü ile karakterize MG'nin bir komplikasyonudur¹⁶. Solunum fonksiyon bozukluğu, üst solunum yolu veya bulber kaslarda zayıflık varsa, üst solunum yolu tıkanıklığı olarak da meydana gelebilir. KaSK antikolarları pozitif olan¹⁷ miyastenik hastada, solunum kası güçsüzlüğünden önce bulber zayıflık meydana gelir¹⁸. Bulber zayıflığın belirtileri arasında yutma gücüğü, kesik kesik konuşma, çene ve dil zayıflığı bulunur¹⁹. Miyastenik kriz sıklıkla hızlı immün modülasyon azaltımı, operatif prosedürler, sepsis, akciğer enfeksiyonları, aspirasyon, ve miyastenik zayıflığı kötüleştirebilecek ilaçlara maruz kalma ile tetiklenir²⁰. Tedavi prosedürü başlıca immünoglobulinler, plazma değişimi ve steroidlerden oluşmaktadır. Nörokritik bakımda ilerlemeler neticesinde, MG için ölüm oranı %5'in altına düşmüştür²¹.

Prevalans

MG, 100.000'de 30 görülme sıklığıyla ile nadir görülen otoimmün bir hastalıktır. En sık etkilenen grupta 20 ile 40 yaşındaki kadınlar ve yaşlı erkekler (MG ile ilişkili timoma insidansı daha yüksek olanlar) bulunur²². Her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, 20'li yaşlarda, kadınların erkeklerden daha fazla olduğu ilk dönem ve 50'li ve 60'lı yaşlarda, erkeklerin kadınlardan daha fazla olduğu ikinci dönem olarak sınıflandırılabilir^{23, 24}.

Tanı

MG tanısı muayene bulguları, klinik semptomlar, elektrofizyolojik testler ve antikor testleri ile konulur. Oküler ve bulber belirtilerde gün içi dalgalanmaların olması, remisyonların varlığı ve antikolinesteraz (AKE) ilaçlara yanıtın iyi olması MG tanısı için yeterli olabilir. Pitotik göz kapağına buz uygulamasıyla göz kapağının açılması da tanı koymakta yardımcı olabilir²⁵. Ancak laboratuvar incelemeleriyle tanı koymak esastır. Semptomları MG ile uyumlu hastalarda, antikor tayini, tek lif elektromiyografi ve ardeşik sinir uyarımı gibi elektrofizyolojik testler ile tanının desteklenmesi önemlidir^{11,26,27}.

Tedavi

MG hastalığı, semptomatik tedavi (asetilkolinesteraz inhibitörleri), immünsüpresif tedavi, bağışıklık sistemini hedefleyen monoklonal antikolar, immünomodülatör tedavi (IVIg ve Plazmaferez) ve cerrahi müdahale (timektomi) şeklinde tedavi edilmektedir²⁸

Semptomatik tedavide kullanılan asetilkolinesteraz (AKE) ilaçlar, Ach'in yıkılmasını engelleyerek sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlarlar²⁹. Günlük tedavide en sık kullanılan piridostigmin bromid'dir. Diğer preparatlar ise neostigmin bromid ve fizostigmindir²⁸. Steroid, siklofosamid, azathioprine,

mikofenolat mofetil, takrolimus, siklosporin, metotreksat, rituksimab gibi immunsupresif ilaçlar ile tedavi tek başına veya kombinasyon halinde uzun süreli kullanılabilir²⁸. Biyolojik ajanlarda rituksimab, eculizumab ve efgartigimod tedavisinden bahsedilebilir²⁸. IVIg ve plazmaferez timektomiye hazırlık ve akut alevlenme gibi durumlarda kullanılır^{26,27}. İstisnai birkaç hasta dışında, timomali tüm hastalara timektomi uygulanmalıdır³⁰. Tedavi için kullanılan ilaç ve yöntemlerden genel olarak bahsedilmiş olup bu çalışmada detaya girilmeyecektir.

İntravenöz İmmünglobulinler

İnsan immünoglobulin ürünleri, birkaç bin sağlıklı donörün plazmasından elde edilen poliklonal immünoglobulinin havuzlanmış bir preparatıdır. IVIg, %>95 IgG, %<2.5 IgA ve önemsiz miktarda IgM içerir. IgG alt sınıfları arasında, IgG1 %55 ila %70, IgG2 %0 ila %6 ve IgG4 %0,7 ila %2,6 arasında bulunabilir. Elde edilen ürün, düşük pH'ta enzimatik işleme saflaştırıldıktan sonra fraksiyonlama ve kromatografi yapılır. Virüsleri filtrelemek ve prionların bulaşma riskini azaltmak için düşük pH'ta çözücü ajanlarla işlem yapılması, virüs filtrasyonu veya kaprilat ilavesi gibi yöntemler kullanılmaktadır³¹

Endikasyonları

İntravenöz immünoglobulin (IVIg) başlıca kullanım alanı primer ve sekonder immün yetmezliklerde replasman tedavisidir. İmmün yetmezlik durumlarında, organizmayı enfeksiyonlara karşı dirençli yapmasının dışında, immünomodülatör olarak bağışıklık sistemi ile etkileşime girer³². IVIg'nin kullanım alanı zaman içerisinde bağışıklık sisteminden kaynaklı bozukluklarda immünomodülatör etkisiyle daha da genişlemiştir³³. Son 25 yılda, başta nörolojik hastalıklar olmak üzere otoimmün bozuklukların tedavisinde önemli kullanım alanlarına sahip olmuştur^{31,34,35}.

İmmün trombositopeni (ITP), kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), Kawasaki hastalığı (KD), multifokal motor nöropati (MMN), Guillain-Barré sendromu (GBS) yüksek doz IVIg endikasyonları arasında yer almaktadır^{36,38}. Otoimmün hemolitik anemi, graft-versus-host hastalığı, MG, inflamatuvar miyopatiler, otoimmün ensefalit ve nöromiyelit spektrum gibi diğer otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda da endikasyonu bulunmaktadır^{31,39-41}.

IVIg'nin MG, CIDP ve MMN gibi çeşitli nörolojik hastalıklarda yararlı bir terapötik araç olduğu gösterilmiştir⁴². İmmünoglobulin preparatlarına ulaşımında güçlük ve mali yükü düşünüldüğünde, daha düşük bir IVIg doz uygulamalarına geçilmesi düşünülmelidir. Aşağıdaki paragraflarda, MG hastalığı için aynı etkinliği daha düşük bir maliyetle elde edildiği durumdan bahsedilecektir.

Etki Mekanizması

IgG molekülünün Fc parçası, molekülün B hücreleri ve fagositik sistemin diğer hücreleri üzerindeki Fc-gama reseptörleri ile etkileşime girmesini ve bunlar aracılığıyla sinyal vermesini sağlar. Fc parçası ayrıca kompleman aktivasyonu mikroorganizma klirensi için gerekli olan Fc-bağlayıcı plazma proteinleri ile de etkileşime girer. IVIg tarafından sağlanan pasif bağışıklık, toksinler, parazitler, bakteriler ve virüslerden kaynaklı bulaşıcı hastalıkları zayıflatabilir veya önleyebilir.

IVIg karmaşık bir immünomodülatör etki mekanizmasına sahiptir. Enflamatuvar hastalık durumlarında, IgG'nin Fc parçasının ve hedef hücrelerdeki Fc-gama reseptörlerinin (örneğin makrofajlar, B hücreleri, doğal öldürücü hücreler, plazma hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, trombositler) enflamatuvar ve immün yanıtları artırıcı ve azaltıcı yönde düzenlemek için etkileşime girdiğine inanılmaktadır. Enflamatuvar nörolojik bozukluklarda, makrofajlar üzerindeki Fc-gama reseptörlerinin bloke edilmesi, opsonize hedef hücrelerinin temizlenmesini engeller ve antikora bağlı hücre aracılı sitotoksitesiteyi baskılar. İmmünglobulinler ayrıca kompleman aracılı doku hasarını önleyerek ve anti-enflamatuvar sitokinlerin ve sitokin antagonistlerinin (örn. İnterlökin 1-beta, interlökin -1 reseptör antagonisti, tümör nekrozis faktörü alfa) indüksiyonunu düzenleyerek enflamatuvar yanıtı modüle edebilir. İmmünomodülatör yanıt, anti-idiotipik antikörlerin B hücreleri ve otoantikörler üzerindeki immünoregülatör etkileri, yardımcı T hücresi üretiminin düzenlenmesi ve immün sistem gen ekspresyonu ile kolaylaştırılabilir. IVIg, kostimülatör moleküllere etki eder, antikör üretimini baskılar, makrofajlar üzerindeki Fc reseptörlerinin ekspresyonunu modüle eder ve sitokin, kemokin ve adezyon molekülü sentezini azaltır³¹.

Farmakokinetik

IVIg infüzyonundan dakikalar sonra IgG konsantrasyonu pik yapar^{43,44}. Çok kompartmanlı ilk-geçiş kinetiğine göre dağılım gösterir. IgG ve IgG- kompleksleri retiküloendotelial sistem hücrelerinde yıkılır. 2-3 gün içerisinde, serum IgG seviyesi yaklaşık yarı yarıya düşer⁴⁵. IgG'nin 21-30 günlük bir yarılanma ömrü vardır. Başlıca idrar ve feçesle atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 28-29 gün olup, metabolitler aktif değildir^{43,44}. İntravenöz uygulamada, yarılanma ömrü 21-30 gün olduğundan, uygulama sıklığı her 3 ila 4 haftada birdir.

IVIg kullanımı oldukça güvenli olmasına rağmen özellikle değişik yaş gruplarında dikkat edilmelidir. İleri yaşlarda kullanılırken özellikle akut böbrek yetmezliğine dikkat edilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle 62-67 yaş arasında böbrekle ilgili herhangi bir komplikasyon görülmezken kreatin seviyesi 1.4 mg/dl üstünde olan diyabet ve 65 yaş üstü hastalarda yüksek akut böbrek yetmezliği riski bulunmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonu tedaviden önce ve sonra yakından izlenmelidir. Bu hastalarda iyi hidrate edilmek İVIg'in böbrek üzerindeki yan etkisini azaltmaktadır. Epstein ve ark.⁴⁶ ozmotik nefrit riski ile ilişkili oldukları için sakkaroz içeren preparatlardan kaçınılması gerektiğini doğrulamışlardır. Ancak Kim ve ark.⁴⁷ sakkarozsuz İVIG'in de böbrek yetmezliği ile sonuçlanabileceğini bulmuşlardır. Karaciğer üzerine İVIg'in önemli bir yan etkisi bulunmamaktadır. Metabolizması karaciğer üzerinde olmadığı için karaciğer üzerinde güvenli bilinmektedir⁴⁸⁻⁴⁹.

Yan Etkiler

Baş ağrısı ve bulantı İVIg en sık görülen yan etkileridir. İmmünglobulinin verilmiş hızıyla ilişkili olarak, uygulama sonrasında döküntü, kaşıntı, ateşlenme, halsizlik, ishal, bulantı ve taşikardi gibi hafif yan etkiler görülebilir ve çoğu kendiliğinden düzelebilir^{50,51}. İnme, miyokard enfarktüsü ve pulmoner emboli gibi tromboembolik olaylar İVIg'in daha az yaygın olmakla birlikte daha ciddi yan etkileridir^{50,52}. IgA eksikliği bulunan hastalarda anafaktik reaksiyonların geliştiği bildirilmiştir^{50,53}. İmmünglobulin preparatları kan ürünü olduklarından infüzyondan haftalar- aylar sonra kan kaynakları enfeksiyon ciddi yan etkileri arasındadır⁵⁴.

Myastenia Gravis'te İVIg

IVIg, ciddi hastalığı veya akut alevlenmesi olan MG hastalarının yönetiminde olumlu yanıt gösteren birkaç raporun ardından, yaklaşık kırk yıl önce MG için terapötik bir modalite olarak tanıtıldı. MG hastalığında İVIg'in diğer konvansiyonel tedavilere karşı tercih edilme sebebi eşlik eden hastalıklar (osteoporoz, sepsis, dirençli mikroplarla tekrarlayan enfeksiyonlar) veya gebelik, ileri yaş gibi durumların varlığı veya klasik tedavilere intolerans gibi bireysel hasta faktörlerine bağlıdır⁵⁵. Bunun yanı sıra kontrol altında tutulması zorlu olan diyabet hastalarında veya steroidlerin başarılı şekilde azaltılmadığı hastalarda tercih edilir. Miyastenik krizin yaklaştığı veya meydana geldiği durumda, ilgili hekim kontrolünde veya yoğun bakım ünitesinde zaman kaybetmeksizin tedavi sağlanması için tedavi olarak belli durumlarda İVIg tercih edilmesi önerilmiştir⁵⁵.

Miyastenik kriz durumlarında plazmaferez ve İVIg eşdeğer kabul edilir^{56,57}. Ancak, tedavi tercihi bireysel hasta faktörleri değerlendirilerek yapılmaktadır. Örneğin, plazmaferez sepsiste kontrendike iken, İVIg immünglobulinlere karşı aşırı duyarlılık durumunda, böbrek yetmezliği ve pıhtılaşma durumlarında kontrendikedir⁵⁶.

IVIg miyastenik krizde ventilasyon gereksinimi süresini kısaltmıştır. Benzer şekilde, İVIg, ameliyattan önce (timektomi dahil) veya şiddetli miyasteni için yüksek doz steroid tedavisine başlamadan önce kararsız durumları stabilize etmek için yararlı olabilir⁵⁸. Juvenil myastenia gravis (JMG)'de İVIg, önceki immünoterapi ile stabilizasyon sağlanamazsa her 4-6 haftada bir idame tedavisi olarak da kullanılabilir⁵⁵.

Anti-KaSK pozitif bireylerde, plazmaferez iyi yanıt verirken, İVIg'in etkisi daha az görünmektedir⁵⁹. Fakat İVIg tedavisi daha az yan etkiye sahip olduğundan daha fazla tercih edilmektedir. Yüzde 50-100 oranında iyileşme görülmekte olup, tedavinin etkinliği azaldıkça tekrarlanır⁶⁰.

Myastenia Gravis'te IVIg Dozu

Akut MG alevlenmesi için tipik IVIg dozu, 3-5 günlük bir süreye bölünmüş 2 g / kg'dır ve ardından her 3-4 haftada bir 1 g / kg'dır. En yaygın olarak kullanılan idame dozu 0.4 g / kg, her 3-6 haftada bir tek bir doz olarak verilir⁶¹. Dolezal ve ark.⁴² 26 hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmada bulunan 3 MG'li hastada, IVIg dozunu 1 g / kg'dan ortalama 0.67 g / kg dozuna (aralık 0.3-2.5 g / kg) düşürdüklerinde, klinik ilerleme olmadığını yani hastalar üzerinde etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durum hastaların klinik durumunu da koruyarak finansal giderlerde % 51,4'lük bir azalmayla sonuçlanmıştır⁴². IVIg kullanımının geri ödeme kuruluşları tarafından maliyeti düşünüldüğünde, düşük dozda IVIg uygulamasının hastalar üzerinde etkili oluşu maliyet açısından da olumlu bir haberdır.

Uzun süreli immünoglobulin tedavisi ile MG hastalarında immünoşüpresif ilaç kullanımının azalması sağlanmıştır⁶². 3-4 haftada bir IVIg uygulamasının, sürekli immünoşüpresif ilaç kullanımını azaltması bakımından hastaların tedavi uyumu açısından da olumlu olabilir. Yapılan bir diğer çalışmayla monoterapi olarak piridostigmin, azatioprin, prednizon veya kombine tedavi ile iyileşme göstermeyen MG'li 52 hastayı analiz edildiğinde, IVIg'in potansiyel bir idame tedavisi olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışma ile IVIg'nin MG semptomlarını azalttığı, ancak tam remisyon sağlamada başarılı olmadığı bulunmuştur⁶³. Bir başka çalışmada, düşük doz IVIg (2 g / kg'lık bir yükleme dozundan sonra her 3-4 haftada bir 0.4 g / kg) alan bir grup hasta 36 aylık takip süresi sonunda analiz edilmiş olup, MG Foundation of America klinik sınıflandırmasında kronik düşük doz IVIg tedavisinin iyileştirici etkisi gösterilmiştir⁶¹.

Sonuç

MG hastalığı prevalansı yüksek olmamasına rağmen özellikle miyastenik kriz ve sonrasında meydana gelen komplikasyonlar sebebiyle morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Bağışıklık sisteminin bozulmasıyla birlikte belirli kaslarda zayıflamayla karakterizedir. Derlememizde spesifik olarak MG hastalığında IVIg kullanımının endikasyonları ve yan etkileri, güncel bilimsel veriler eşliğinde yeniden değerlendirilmiştir. Klinik çalışmalar IVIg tedavisinin hastalığın alevlenme dönemi ve miyastenik krizde hızlı yanıt almak için kullanıldığı, idame tedavisinde de immünoşüpresan ilaçların kullanımı azalttığı, plazmaferezle karşılaştırıldığında hemen hemen aynı etkiye sahip olduğu, ancak hastalığa eşlik eden bazı durumlar için birbirlerine karşı üstünlükleri olduğu gibi bilgiler edinilmiştir. Özellikle plazmaferezde karşılaşacağımız komplikasyonlarla karşılaştırıldığında, IVIg tedavisinin daha avantajlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca IVIg tedavisinin yalnızca bulber tutulumlu MG tedavisinde, diğer özel tedavilere cevap vermeyen kritik fazda 5 gün süreyle 0,4mg/kg/gün olarak uygulamada endikasyonu olduğu, idame tedavisi hakkında prospektüs endikasyonunda herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak idame tedavisinde literatürde bilgiler mevcut olup, maliyet açısından değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir IVIg tedavisinin düşük dozlarda kullanımının da hastalığın iyileşmesinde etkili olduğu sebebiyle maliyet açısından değerlendirildiğinde, hekimler tarafından uygulamada dikkate alınması gereken bir husus olduğu kanaatine varılmıştır. IVIg tedavisinin MG hastalarında kullanımının gerek güvenilirliği gerekse klinik iyileştirme açısından önemli bir alternatif olarak ön planda tutulmalıdır. MG'in rutin tedavisinde, IVIg tedavisinin de etkili olabileceği hatta diğer ilaçların dozlarını azaltarak yan etkilerini azalttığı tespit edilmiştir. MG'te IVIg tedavisindeki en önemli tartışılır nokta literatürde idame tedavisi olarak görülmesidir. İdame tedavisinde mali endişeler haricinde düşük doz IVIg tedavisinin MG' li hastalarda klinik açıdan olumlu yönünün baskın olduğu görülmektedir.

Kaynaklar

1. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest. 2006;116:2843-54.
2. Linstrom J, Seybold M, Lennon V, Wittingham S, Drake D. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Neurology. 1976;26:1054-59.
3. Marx A, Willcox N, Leite M, Chuang W-Y, Schalke B, Nix W, Ströbel P. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010;43:413-27.
4. Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010;43:371-79.
5. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med. 2001;7:365-68.
6. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. Current opinion in neurology. 2010;23:530-35.

7. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2011;69:418-22.
8. Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers FJ, Hermans PW, Sleijpen K, Verrips A, Losen M. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Brain*. 2012;135:1081-101.
9. Viegas S, Jacobson L, Waters P, Cossins J, Jacob S, Leite MI, Webster R, Vincent A. Passive and active immunization models of MuSK-Ab positive myasthenia: electrophysiological evidence for pre and postsynaptic defects. *Exp Neurol*. 2012;234:506-12.
10. Sanders D, Howard J. chap. 82: Disorders of neuromuscular transmission. *Neurology in Clinical Practice*, Elsevier Health Sciences, Philadelphia. 2008:2383-94.
11. Meriggioli MN. Myasthenia gravis: immunopathogenesis, diagnosis, and management. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2009;15:35-62.
12. Ralph J. Bölüm 60: Genel medikal hastahkların nöromusküler komplikasyonları. Aminoff MJ. *Neurology and general medicine*, 4. Baskı. 2010;1123:1156.
13. Ofłazer P, Deymeer F. chap. 37: Kas ve nöromusküler kavsak hastahkları. *Nöroloji*, 2nd ed. İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul. 2011:729-71.
14. Kaminski HJ, Kuks JB. Clinical Presentation and Epidemiology of Myasthenia Gravis. *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. 2009:79-94.
15. Tsiftsiotis D, Fotiou D, Haidich A, Brozou G, Nakou M, Giantselidis C, Karlovasitou A, Fotiou F. Evaluation of pupil mobility in patients with myasthenia gravis. *Electromyography and clinical neurophysiology*. 2008;48:209-18.
16. Ropper AH. Neurological and neurosurgical intensive care. Baskı. Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
17. Putman MT, Wise RA. Myasthenia gravis and upper airway obstruction. *Chest*. 1996;109:400-404.
18. Chaudhuri A, Behan P. Myasthenic crisis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2009;102:97-107.
19. Rabinstein AA, Wijdicks EF In Warning signs of imminent respiratory failure in neurological patients, *Seminars in neurology*, (editör).^(editörler). Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New. 2003;097-104.
20. Stetefeld HR, Schroeter M. Myasthene Krise. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie*. 2018;86:301-7.
21. Godoy DA, Mello LJvd, Masotti L, Napoli MD. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71:627-39.
22. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26:41-6.
23. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2004;29:484-505.
24. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2008;37:141-49.
25. Larner A. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Int J Clin Pract*. 2004;58:887-88.
26. Grubu NHC. Nöromusküler Hastahklar Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Nöroloji Derneği*. 2007;2:1-53.
27. Deymeer F. Myasthenia Gravis' te tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1:38-43.
28. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezanian K. Current treatment of myasthenia gravis. *J Clin Med*. 2022;11:1597.
29. Harvey RA, Champe PC, Mycek M, Gertner S, Perper M. Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology. Baskı. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2012.
30. Aljaafari D, Ishaque N. Thymectomy in myasthenia gravis: a narrative review. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*. 2022;10:97-104.
31. Dalakas MC. Update on intravenous immunoglobulin in neurology: modulating neuro-autoimmunity, evolving factors on efficacy and dosing and challenges on stopping chronic IVIg therapy. *Neurotherapeutics*. 2021;18:2397-2418.
32. Rauova L, Rovinsky J, Shoenfeld Y In Immunomodulation of autoimmune diseases by high-dose intravenous immunoglobulins, *Springer seminars in immunopathology*, (editör).^(editörler). Springer.2001;447-457.
33. Sherer Y, Levy Y, Shoenfeld Y In Intravenous Immunoglobulin (IVIg) in Autoimmune Diseases-Expanding Indications and Increasing Specificity, *Old Herborn University Seminar Monograph*, (editör).^(editörler). Herborn Litterae. 1998;2000;85-92.
34. Shalem D, Shemer A, Shovman O, Shoenfeld Y, Kivity S. The efficacy of intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome: the experience of a tertiary medical center. *Isr Med Assoc J*. 2018;20:754-60.
35. Wadat A, Amital H, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: a biological corticosteroid-sparing agent in some autoimmune conditions. *Lupus*. 2017;26:1015-22.
36. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol*. 2017;29:491-98.
37. Figgins BS, Aitken SL, Whited LK. Optimization of intravenous immune globulin use at a comprehensive cancer center. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2019;76:102-106.
38. Chapman J, Shoenfeld Y. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Revisiting the role of intravenous immunoglobulins. 2013;15:293-94.
39. Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity*. 2005;38:123-37.
40. Allen JA, Gelinas DF, Freimer M, Runken MC, Wolfe GI. Immunoglobulin administration for the treatment of CIDP: IVIG or SCIG? *J Neurol Sci*. 2020;408:116497.
41. Levy Y, Uziel Y, Zandman G, Rotman P, Amital H, Sherer Y, Langevitz P, Goldman B, Shoenfeld Y. Response of vasculitic peripheral neuropathy to intravenous immunoglobulin. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:779-786.

42. Dolezal O. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic neurological diseases: do we have maintenance dose right? Autoimmune diseases. 2014;2014:962530.
43. Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. Immunology and allergy clinics of North America. 2008;28:803-19.
44. Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11:532-38.
45. Jolles S, Orange J, Gardulf A, Stein M, Shapiro R, Borte M, Berger M. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. Clinical & Experimental Immunology. 2015;179:146-60.
46. Epstein J, Zoon K. Important drug warning: Immune Globulin Intravenous (human)(IGIV) products. Neonatal Network: NN. 2000;19:60-62.
47. Kim AS, Broide DH. Acute renal dysfunction caused by nonsucrose intravenous immunoglobulin in common variable immunodeficiency. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2017;118:231-33.
48. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y In Intravenous immunoglobulin and the kidney-a two-edged sword, Semin Arthritis Rheum, (editör).^ (editörler). Elsevier: 2004;593-601.
49. Shah S, Graeber CW. Acute renal failure following intravenous immunoglobulin therapy. Hospital Physician. 2005;41:29-32.
50. Camcıoğlu Y. İmmünglobülin Tedavisi. Journal of Pediatric Infection/Çocuk Enfeksiyon Dergisi. 2009;3.
51. Nuttall T, Malham T. Successful intravenous human immunoglobulin treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome in a dog. Journal of small animal practice. 2004;45:357-61.
52. Oflazoğlu B, Öztürk F, Açık HK, Öncel Ç, Anadolu Ü, Forta H. Nörolojik hastalıklarda IV immünglobülin tedavisinin yan etkileri. 2006.
53. Kol A. Human intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in veterinary medicine-A review. Israel Journal of Veterinary Medicine. 2008;63:23.
54. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. Transfusion medicine reviews. 2013;27:171-78.
55. Wiendl H, Abicht A, Chan A, Della Marina A, Hagenacker T, Hekmat K, Hoffmann S, Hoffmann HS, Jander S, Keller C, Marx A, Melms A, Melzer N, Müller-Felber W, Pawlitzki M, Ruckert JC, Schneider-Gold C, Schoser B, Schreiner B, Schroeter M, Schubert B, Sieb JP, Zimprich F, Meisel A. Guideline for the management of myasthenic syndromes. Ther Adv Neurol Disord. 2023;16:17562864231213240.
56. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. Neurology. 2016;87:419-25.
57. Skeie G, Apostolski S, Evoli A, Gilhus N, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge H. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. European Journal of Neurology. 2010;17:893-902.
58. Estephan EP, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia gravis in clinical practice. Arq Neuropsiquiatr. 2022;80:257-65.
59. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016;87:419-25.
60. Yangın MN, Zorlu Y, Severcan F. Diagnosis and treatment methods of autoimmune myasthenia gravis: a systematic review. Aurum Journal of Health Sciences. 2022;4:104-16.
61. Wilf-Yarkoni A, Lotan I, Steiner I, Hellmann MA. Chronic low-dose intravenous immunoglobulins as steroid-sparing therapy in myasthenia gravis. J Neurol. 2021;268:3871-77.
62. Alcantara M, Sarpong E, Barnett C, Katzberg H, Brill V. Chronic immunoglobulin maintenance therapy in myasthenia gravis. European Journal of Neurology. 2021;28:639-46.
63. Hellmann M, Mosberg-Galili R, Lotan I, Steiner I. Maintenance IVIg therapy in myasthenia gravis does not affect disease activity. J Neurol Sci. 2014;338:39-42.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Hilal Kaya
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Erzurum, Türkiye
e-mail: eczhilal28@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received: 01.10.2024

Kabul tarihi/ Accepted: 26.12.2024