

Araştırma

Intravenöz İmmünglobulin Erken Yan Etkileri

F. ERBEY*, G. DELİDAĞ*, D.U. ALTINTAŞ**

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, ADANA

Intravenöz immünglobulin (IVIG), kullanım endikasyonları giderek artmakta ve IVIG uygulamaları yaygınlaşmaktadır. IVIG'e bağlı gelişen reaksiyonlar erken ve geç reaksiyonlar olup, bu çalışma ile servislerimizde IVIG uygulamalarına bağlı gelişen erken reaksiyonların sıklığını, ciddiyetini ve dağılımını gözden geçirmeyi amaçladık. Mart 2004-Ağustos 2004 tarihleri arasında, yaşları 3 ay-14 yaş arasında değişen 21'i erkek, 19'u kız toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalara toplam 93 IVIG infüzyonu uygulandı. IVIG infüzyonu sırasında ve takip eden 72 sa-

ate kadar hastalar erken yan etkiler açısından gözlemlendi. Kırk hastanın 6 (%15)'sında, 93 infüzyonun 8 (%8.6)'inde IVIG'e bağlı erken reaksiyon gözlemlendi. Beş (%5.37) infüzyonda sadece ateş, 2 (%2.15) infüzyonda sadece makülopapüler döküntü ve 1 (%1.08) infüzyonda da ateş ve makülopapüler döküntü birlikte idi. Sonuç olarak bu çalışmada, immünyetmezlikli hastalarda erken yan etkilerin, özellikle makülopapüler döküntülerin daha sık olduğu dikkati çekmiştir.

Anahtar Kelimeler: Erken yan etki, Intravenöz immünglobulin.

Early Advers Effects of Intravenous Immunoglobulin

The usage indications of intravenous immunoglobulin (IVIG) is increasing recently and IVIG applications are getting more common. Reactions depending on IVIG usage can classified as early and late adverse effects so we aimed to review frequency, severity and distribution of the early adverse effects due to the IVIG applications in this study. The patients who were aged between 3 months-14 years and 21 male, 19 female and totally 40 patients included this study among the periods of March 2004-August 2004. Ninety-three IVIG infusions were given to those patients. Patients had been observed for early adverse ef-

fects during IVIG infusion and following 72 hours. Due to IVIG infusion in 6 (15%) of 40 patients and in 8 (8.6%) of 93 infusions, early side effects were seen. Respectively in 5 (5.37%) infusions only fever, in 2 (2.15%) infusions only maculopapular rash and in 1 (1.08%) infusion both fever and maculopapular rash were seen. In conclusion; early side effects especially maculopapular rash were more frequent at the patients who had immune deficiencies.

Key Words: Early adverse effects, Intravenous immunoglobulin.

Yazışma Adresi: Dr. F. ERBEY

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Balcalı Hastanesi, ADANA
e-posta: erbeyf@cu.edu.tr

Intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanım endikasyonları giderek artmakta ve IVIG uygulamaları yaygınlaşmaktadır. IVIG'e bağlı yan etkiler nadir olmayıp, bu etkiler genellikle hafif ve kendini sınırlayan reaksiyonlardır. IVIG'e bağlı reaksiyonlar erken ve geç olmak üzere iki tip olup, bu çalışma ile servislerimizde IVIG uygulamalarına bağlı gelişen erken reaksiyonların sıklığını, ciddiyetini ve dağılımını gözden geçirmeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Mart 2004-Ağustos 2004 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Süt Çocuğu Servisi, Büyük Çocuk Servisi, Çocuk Hematoloji Servisi, Çocuk Onkoloji Servisi ve Çocuk Yoğun Bakım Servisine yatan ve IVIG tedavisi alan 40 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalara toplam 93 IVIG infüzyonu uygulandı. Hastada ve/veya ailede atopi olup olmadığı, hastada ilaç allerjisi öyküsü varlığı, kan ürünü alıp almadığı, tanıları, kan ürünü alıyorsa reaksiyon gelişip gelişmediği, hastanın Ig düzeyleri, verilen IVIG preparatının hangi dozda ve kaç gün süreyle verildiği kaydedildi. Hastalara uygulanan IVIG preparatlarının içerikleri benzer idi. IVIG infüzyon hızı 0.5 mL/kg/saat dozunda başlanıp hastanın toleransına göre artırıldı. IVIG infüzyonu sırasında ve infüzyon sonrası 72 saate kadar hastalar

gözlendi. Sonuçlar önceden hazırlanan yan etki formlarına işlendi. Reaksiyon gözlenen hastalara, difenhidramin ve/veya metilprednizolon uygulandı.

BULGULAR

Hastaların yaşı 3 ay-14 yaş (ortalama 58.8 ay \pm 47.69) arasında değişmekteydi. Yirmi bir (%52.5)'i erkek, 19 (%47.5)'u kız idi. Hastaların 16 (%40)'sı sepsis (bunların dördü febril nötropenik idi), 11 (%27.5)'i idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), 7 (%17.5)'si immünyetmezlik, 1 (%2.5)'i miyastenia gravis, 1 (%2.5)'i Kawasaki hastalığı, 1 (%2.5)'i immün hemolitik anemi, 1 (%2.5)'i kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), 1 (%2.5)'i subakut sklerozan panensefalit (SSPE) ve 1 (%2.5)'i de Rasmussen ensefaliti nedeniyle IVIG tedavisi alıyordu. Hastaların tanısal dağılımı ve reaksiyon gelişme oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışma süresince 40 hastanın 6 (%15)'sında IVIG'e bağlı reaksiyon gözlenirken, 40 hastaya uygulanan toplam 93 infüzyonun 8 (%8.6)'inde reaksiyon gelişti. Beş (%5.37) infüzyonda sadece ateş, 2 (%2.15) infüzyonda sadece makülopapüler döküntü ve 1 (%1.08) infüzyonda da ateş ve makülopapüler döküntü birlikte gözlemlendi. Reaksiyon gözlenen hastaların özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. IVIG alan hastaların tanısal dağılımı ve reaksiyon gelişme oranları.

Tanılar	Toplam		Reaksiyon	
	Sayı	%	Sayı	%
Sepsis	16	40	1	6.25
İTP	11	27.5	-	
İmmünyetmezlik	7	17.5	3	43
İmmün hemolitik anemi	1	2.5	-	
CIDP	1	2.5	-	
Miyastenia gravis	1	2.5	1	100
SSPE	1	2.5	1	100
Rasmussen ensefaliti	1	2.5	-	
Kawasaki hastalığı	1	2.5	-	

IVIG: İntravenöz immünglobulin, İTP: İdiyopatik trombositopenik purpura, CIDP: Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, SSPE: Subakut sklerozan panensefalit.

Tablo 2. IVIG'e bağlı reaksiyon gelişen hastaların özellikleri.

Hasta no	18	19	28	37	38	40
Cinsiyet	Erkek	Kız	Kız	Kız	Erkek	Erkek
Yaş (ay)	66	72	168	120	84	8
Kişisel atopi	-	-	-	+	-	-
Ailede atopi	+	-	-	-	-	-
İlaç allerjisi öyküsü	+	-	-	+	-	-
Transfüzyon öyküsü	-	+	+	+	-	+
Transfüzyona bağlı reaksiyon öyküsü	-	-	+	-	-	-
Veriliş nedeni	İmmün-yetmezlik	İmmün-yetmezlik	Miyastenia gravis	İmmün-yetmezlik	SSPE	Sepsis
Yaşa göre IgA, G, M düzeyleri	↓, ↓, ↓	↓, N*, N	N, N, N	N, N, N	N, N, N	N, N, N
Doz (g/kg/gün)	0.4	1	1	1	1	1
Döküntü	+	+	-	-	-	-
Ateş	-	+	+	+	+	+

* N: Normal.

TARTIŞMA

IVIG'e bağlı gelişen reaksiyonlar, erken ve geç reaksiyonlar olarak ikiye ayrılır. Erken reaksiyonlar genellikle hafif ve kendini sınırlayan reaksiyonlar olup; ateş, deri döküntüleri, "flushing", kas ağrıları, baş ağrısı, bulantı, kusma, anksiyete, anafilaktik reaksiyonlar, göğüs ağrısı, vizing, kırgınlık, yorgunluk, kan basıncı değişiklikleri ve taşikardi bu tip reaksiyonlardır. Aseptik menenjit, renal yetmezlik, hemolitik anemi, tromboemboli, nötropeni ve artrit gibi yan etkiler ise geç reaksiyonlardır^[1-4]. Genel olarak bakıldığında, IVIG iyi tolere edilebilen ajanlardır. Hatta ilaca bağlı gelişen ciddi deri döküntülerinde (Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi) yüksek dozda tedavi amacıyla da kullanılmaktadır^[5]. IVIG'e bağlı erken yan etkiler sıklıkla infüzyon hızı ile ilişkilidir. Bu nedenle erken yan etkileri önlemek için infüzyon hızı azaltılmalıdır^[6].

Çalışmamızda toplam 93 infüzyonun 8 (%8.6)'inde erken reaksiyon gözlenirken, literatüre bakıldığında bu oranın %4-14.5 arasında değişmekte olduğu görülmektedir^[2,7,8].

Hastaların birinde atopi öyküsü mevcuttu ve bu hastada IVIG'e bağlı reaksiyon gözlendi. Ancak IVIG'e bağlı reaksiyon gözlenen diğer beş hastada atopi öyküsü yoktu. Yine üç hastanın ailesinde atopi öyküsü mevcuttu ve bu üç hastanın birinde IVIG'e bağlı reaksiyon gözlendi. Reaksiyon gözlenen altı hastanın beşinde ailede atopi öyküsü yoktu. Her ne kadar sayı düşükse de atopinin IVIG reaksiyonları için risk oluşturmadığı görüldü. IVIG reaksiyonlarının tip 1 aşırı duyarlılık dışındaki dolaşan immünkomplekslere ve kompleman aktivasyonuna bağlı hipersensitiv reaksiyonlara daha sık yol açabildiği bildirilmektedir. Bu nedenle immünyetmezlikli hastalarda premedikasyon ile uygulama önerilmektedir^[4,9].

Öyküsünde ilaç allerjisi olan yedi hastanın ikisinde IVIG'e bağlı reaksiyon gözlenirken, diğer beş hastada reaksiyon gözlenmedi. Reaksiyon gözlenen toplam altı hastanın dördünde ilaç allerjisi öyküsü yoktu. İlginç olarak, İTP tanılı bir hastada, daha önce aldığı IVIG'e bağlı reaksiyon öyküsü mevcuttu (infüzyon hızı?), çalışma süresince bu hastaya iki kez IVIG verilmesine rağmen (infüzyon hızı azaltılarak) re-

aksiyon gözlenmedi. Bu da bize infüzyon hızı azaltıldığında erken reaksiyonların önlenileceğini göstermektedir^[6].

Kırk hastanın 24 (%60)'ünde daha önce kan ürünü alım öyküsü vardı. Bu 24 hastanın 4 (%16.7)'ünde kan ürünlerine karşı reaksiyon öyküsü olduğu kaydedildi. IVIG'e bağlı reaksiyon saptanan altı hastanın sadece birinde kan ürünlerine bağlı reaksiyon öyküsü mevcuttu.

Reaksiyon gelişen altı hastanın tanılarına bakıldığında 3 (%50)'ünün immünyetmezlik, 1 (%16.6)'inin sepsis, 1 (%16.6)'inin SSPE, 1 (%16.6)'inin miyastenia gravis tanılı oldukları görüldü. Bir başka açıdan bakıldığında, çalışmaya dahil edilen toplam yedi immünyetmezlikli hastanın 3 (%43)'ünde, sepsis tanılı 16 hastanın 1 (%6.25)'inde reaksiyon geliştiği tespit edildi. İTP tanılı hiçbir hastada reaksiyon gözlenmedi. İmmünyetmezlikli hastalarda IVIG'e bağlı yan etkiler daha fazla görülmektedir, ancak tam bir yorum yapabilmek için hasta sayısının artırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Miyastenia gravis ve SSPE tanılı hasta sayısı yorum yapabilmek için yeterli değildir.

IVIG'in sık kullanımına bağlı duyarlanma (dolaşan immünkompleksler) sonucu bu hastalarda reaksiyon sıklığında artış olabilir^[9]. İmmünyetmezlikli, SSPE ve miyastenia gravis tanılı hastalarda tekrarlayan IVIG verilme öyküsü mevcuttu.

Hastaların 33 (%82.5)'üne 1 g/kg dozunda infüzyon uygulanırken, 7 (%17.5)'sine 0.4 g/kg dozunda infüzyon uygulandı. 1 g/kg dozunda IVIG alan 33 hastanın 5 (%15.1)'inde reaksiyon gözlenirken, 0.4 g/kg dozunda IVIG alan 7 hastanın 1 (%14.3)'inde reaksiyon gözlendi. Uygulanan dozlar ile reaksiyon gelişme arasında bir fark yoktu.

IVIG'e bağlı yan etki olarak 4 (%10) hastada ateş, 1 (%2.5) hastada makülopapüler döküntü, 1 (%2.5) hastada da makülopapüler döküntü ve ateş birlikte görüldü. Makülopapüler döküntü gözlenen iki hastanın da immünyetmezlikli olduğu dikkati çekmektedir. İlaç reaksiyonlarında ateş hem en sık görülen hem de en

sık atlanan bir bulgudur^[10]. Tanısı, ilacın kesilmesinin ardından ateşin düşmesiyle konur. Bizim hastalarımızda ateşin IVIG ile ilişkisi kesin olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen 40 hastanın 6 (%15)'sında, toplam 93 infüzyonun 8 (%8.6)'inde IVIG'e bağlı erken reaksiyon gözlenmiştir. Yineleyen infüzyon ve immün sistem ile ilgili hastalıklar yan etkiler açısından riskli bulunmuştur. İmmünyetmezlikli hastalarda yan etkilerin, özellikle makülopapüler döküntülerin daha sık olduğu dikkati çekmiştir. Ancak, bu yazıda gerek hasta sayısının gerekse infüzyon sayısının anlamlı istatistiksel veri elde etme açısından yeterli olmadığı unutulmamalıdır. Sonuç olarak, IVIG verilecek olan hasta immünyetmezlikli olsa bile, bu hastada reaksiyon gelişebileceği akılda tutulmalı, daha önce reaksiyon öyküsü olup olmadığı, immünitesi yeterli ise IgA eksikliği olup olmadığı incelenmelidir. Eğer yan etki öyküsü varsa, premedikasyon ve infüzyon hızının azaltılması ile erken reaksiyonların önlenileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Nikzad M ve ark. Advers reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:60-4.
2. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Advers reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: Incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura and review of the literature. *Haematologica* 1993;78(Suppl 2): 35-40.
3. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: Adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29:173-84.
4. Looney JR, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG). *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;9:3-25.
5. Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1430-6.

6. Nydegger UE, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Drug Saf* 1999;21:171-85.
7. Al-Wahadneh AM, Khriesat IA, Kuda EH. Adverse reactions of intravenous immunoglobulin. *Saud Med J* 2000;21:953-6.
8. Bjorkander J, Wadsworth C, Hanson LA. 1040 prophylactic infusions with an unmodified intravenous immunoglobulin product causing few side effects in patients with antibody deficiency syndromes. *Infections* 1985;13:102-10.
9. Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JWM. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 2003;61:213-7.
10. Adkinson NF, Pongracic J. Drug Allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM (eds). *Allergy*. 2nd ed. MOSBY, UK, 2001:155-62.