

# Intravenöz İmmünglobulin (İVİG) Tedavisi

## INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (IVIG) THERAPY

Uğur MUŞABAK\*, Ali ŞENGÜL\*\*, Ali İNAL\*\*\* Levent KENAR\*\*\*\*

\* Uz.Dr., GATA İmmünoloji BD,  
\*\* Doç.Dr., GATA İmmünoloji BD,  
\*\*\* Yrd.Doç.Dr., GATA İmmünoloji BD,  
\*\*\*\* Uz.Dr., GATA Biyokimya AD, ANKARA

### Özet

İmmünglobulin tedavisi, başlangıçta yerine koyma tedavisi şeklinde primer antikor eksikliği olan hastalarda başarılı bir şekilde kullanılmıştır. İntravenöz kullanıma uygun preparatların geliştirilmesiyle özellikle immün yetersizlik hastalıklarında serum immünglobulin düzeylerini normal sınırlara getirebilmek mümkün olmuştur. Son 20 yıldır yapılan çalışmalarla bu tedavi yönteminin etki mekanizmalarına açıklık getirilmiş, böylelikle yalnızca immün yetersizlik hastalıklarında değil, birçok otoimmün, infeksiyöz ve hematolojik hastalıklarda koruyucu ya da tedavi edici ajan olarak immünglobulinlerin kullanılabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İntravenöz immünglobulin,  
Otoimmün hastalıklar, Etki mekanizması

T Klin İmmünol Romatol 2003, 3:107-116

### Summary

Immunoglobulin therapy was previously used with great success as a replacement therapy in patients with primary antibody deficiencies. It became possible to bring the levels of immunoglobulins to normal ranges in patients with immunodeficiencies following the development of preparations available for intravenous use. Recent studies performed in last 20 years clarified the action mechanisms of these treatment protocols, thus, immunoglobulins as prophylactic or therapeutic agent, can be used not only in the treatment of those with immunodeficiency but also in many autoimmune, infectious and hematological diseases.

**Key Words:** Intravenous immunoglobulin,  
Autoimmune diseases, Mechanism of action

T Klin J Immunol Rheumatol 2003, 3:107-116

Antikorların tedavide kullanılması ile ilgili ilk gelişmeler 19. yüzyılın sonlarında yaşanmıştır. Emil von Behring ve Sihibassaburo Kitasato'nun çalışmaları ile tedavide immün serum kullanımının temelleri atılmıştır (1). İkinci dünya savaşını izleyen yıllarda Edwin J. Kohen tarafından geliştirilen düşük ısıda etanol fraksiyonasyon yöntemi ile plazmadakinden 15-20 kat daha yoğun immünglobulin (İg) içeren bir kan ürünü elde edilmiştir (1). 1952 yılında Ogdon Bruton, agamaglobulinemi ile karakterize olan ve kendi adı ile anılan yeni bir hastalık tanımlayarak (Bruton hastalığı) hipogamaglobulinemili bir çocukta gamaglobulin tedavisini başarı ile uygulamıştır (2). 1960 yılında Barandun ve arkadaşları düşük pH'da ve düşük konsantrasyonda pepsin ile intravenöz (İV) kullanıma uygun bir gamaglobulin preparatı elde etmişlerdir (3). Ancak, başlangıçta şiddetli ve yıkıcı reaksiyonlara neden olabileceği düşünüler

İg'lerin İV yolla verilmesinden sakınılmıştır. İV İg tedavisi (İVİG), ilk defa 1979 yılında antikor eksikliği bulunan hastalarda başarılı bir şekilde uygulanmıştır (4). Bugüne kadar yapılan çalışmalar neticesinde 2. ve 3. kuşak İVİG preparatları geliştirilmiş, birçok ticari ürün piyasalara sunulmuştur.

İg preparatları, intramüsküler (İM) (İMİG) ve İV (İVİG) olmak üzere iki şekilde üretilmiş olup İM kullanımının bazı dezavantajları bulunmaktadır (1,5); İMİG preparatları az miktarda İg içerdiği için yüksek doz tedavi gerektiren durumlarda vücudun birkaç yerine birden uygulamak gerekir. Ancak enjeksiyonları son derecede ağrılıdır ve enjeksiyon yerinde proteolitik parçalanmalara bağlı olarak apselerine neden olabilir. Halbuki İVİG preparatları ile çok miktarda İg kısa sürede ve ağrısız olarak verilebilmektedir. Ancak İVİG ile yapılan tedavinin maliyeti çok yüksektir. Bu nedenle tedavi planlanırken yarar/zarar oranı göz önünde bu-

lundurularak gereksiz tedavilerden kaçınılmalı, yüksek doz tedaviler standart dozlara yanıt alınmayan durumlarda uygulanmalıdır (6).

İVİG tedavisine hastane şartlarında ve doktor kontrolünde başlanılmalıdır. Hastada arzu edilen kan düzeyine ulaşıldıktan sonra doz ayarı yapılarak idame tedavisine geçilir. Hastanın durumu uygunsa tedaviye evde devam edilebilmektedir (7).

### İVİG'in Farmakokinetik Özellikleri

İVİG preparatları, çok sayıda donörden elde edilen plazmalardan üretilmektedir (5). Ticari olarak liyofilize ya da sıvı şeklinde üretilmiş olan preparatları vardır. İVİG imalatında saf ürün elde etmek için kromatografik arıtma, proteoliz ve hidroliz gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır (5). İVİG'in üretim sürecindeki son ürün, hemen hemen bütünüyle IgG içerirken eser miktarda IgM ve IgA ihtiva etmektedir (8,9). Sıvı ürünlerin konsantrasyonu %3-6 arasındadır. Ancak yapılan çalışmalarda %10-12'lik İVİG solusyonlarının güvenle kullanılabilceği gösterilmiştir (8,9).

İVİG'in farmakokinetiği ile ilgili bilgilerin çoğu, primer immün yetersizlik hastalığı olan ya da düşük IgG düzeylerine sahip olan hastalarda yapılan uygulamalardan elde edilmiştir (4,10,11). Buna göre, İVİG IV olarak verildikten sonra damar içi ve damar dışı kompartmanlara hızla dağılmakta, 3-5 gün içerisinde denge durumuna gelmektedir. Bir çalışmada 200 mg/kg dozda İVİG infüzyonu ile serum IgG düzeylerinin hızla yükselerek 2.5-3 g/L düzeylerine çıktığı, 24 saat içerisinde bu seviyenin %20-%30 oranında, 3 gün sonra %50 oranında azaldığı, takip eden günlerde ise (3-4 gün sonra) %10'luk bir azalma daha olduğu gösterilmiştir (11). Serum IgG düzeylerinin bazal seviyeye geri gelmesi, infüzyondan 23-28 gün sonra gerçekleşmektedir. Birçok çalışmada İVİG'in yarı ömrünün 18-32 gün arasında olduğu bildirilmiştir (12). Ancak gerçekte İVİG'in yarı ömrü, hastanın immün sistemine bağlı olarak değişebilmektedir.

### İVİG Tedavisi Uygulanan Hastalıklar ve Etki Mekanizmaları

Önceleri yalnızca primer immün yetersizlik hastalıklarında uygulanan İVİG tedavisinin günü-

müzde birçok hastalıkta profilaktik ve tedavi edici ajan olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (13) (Tablo 1). Bu hastalıklardan bazılarında uygulanan doz şeması Tablo 2'de verilmiştir.

### Primer immün yetersizlik hastalıklarında İVİG kullanımı

Primer antikor eksikliği bulunan hastalıklar (özellikle, X'e bağımlı agamaglobulinemi, sık rastlanılan değişken immün yetersizlik (CVID), hiper IgM sendromu, İVİG tedavisi için en açık endikasyonları teşkil etmektedirler (14). Bu tür hastalıklarda profilaktik olarak ya da yerine koyma tedavisi amacıyla kullanılan İVİG ile IgG'nin pasif olarak nakli yapılmaktadır. IgG alt grup eksiklik-

**Tablo 1.** İVİG tedavi endikasyonu konulan hastalıklar

#### Primer İmmün Yetersizlik Hastalıkları

- X bağımlı agamaglobulinemi
- Sık rastlanılan değişken immün yetersizlik (CVID)
- Wiskott-Aldrich sendromu
- Hiper IgM sendromu
- Şiddetli kombine immün yetersizlik (SCID)
- Selektif antikor eksiklikleri
- IgG alt sınıf eksiklikleri
- Ataksi-telenjektazi
- Kawasaki hastalığı

#### Sekonder İmmün Yetersizlik Hastalıkları

- Kronik lenfositik lösemi
- Müльтиpl miyeloma
- Kemik iliği transplantasyonu

#### Otoimmün Hastalıklar

- Sitopeniler
  - İdiopatik trombositopenik purpura (İTP)
  - Otoimmün anemi
  - Otoimmün nötropeni
- Nöromusküler hastalıklar
  - Guillain barre sendromu
  - Myasthenia gravis
  - Multiple sclerosis
  - Demiyelinizan polinöropati
- Diğer otoimmün hastalıklar
  - Otoimmün hemofili
  - ANCA pozitif vaskülitler
  - Sistemik lupus eritematozus
  - Dermatomiyoit-polimiyozit
  - Otoimmün üveit
  - Virüslerin neden olduğu otoimmün miyokardit

**Tablo 2.** İVİG tedavisinde doz şeması

	Doz	İlave tedavi
<b>REPLASMAN TEDAVİSİ</b>		
Primer İmmün Yetersizlik Hastalıkları	Tedaviye 400-800 mg/kg dozda başlanır. 4-6 g/l kan düzeyi sağlanacak şekilde 3 haftada bir tedaviye devam edilir. Kanda yeterli düzeye ulaşıldıktan sonra 200 mg/kg dozda idame tedavisine geçilir.	-
Sekonder İmmün Yetersizlik Hastalıkları	3-4 haftada bir 200-400 mg/kg dozda tedavi uygulanır. 4-6 g/l kan düzeyi sağlanacak şekilde tedaviye devam edilir.	-
<b>İMMÜN MODÜLATÖR TEDAVİ</b>		
İdiopatik trombositopenik purpura	1. ve 3. günlerde 800-1000 mg/kg/gün dozda ya da 2-5 gün süre ile 400 mg/kg/gün dozda tedavi uygulanır.	Aspirin
Kawasaki hastalığı	2-5 gün süre ile 1600-2000 mg/kg dozda tedavi uygulanır (bölünmüş dozlar şeklinde).	Aspirin
Kemik iliği nakli	Profilaktik kullanım için, nakilden 1 hafta öncesinden başlayarak nakilden 3 ay sonrasına kadar olan dönemde haftada 1 defa 500 mg/kg dozda tedavi uygulanır. Sitomegalovirüs pnömonisinin tedavisi için, 3 hafta süreyle haftada 3 defa 500-1000 mg/kg dozda tedavi uygulanır. Daha sonra aynı doz 1 ay süre ile haftada 2 defa verilir.	Gansiklovir ya da foskarnet Gansiklovir ya da foskarnet

lerinde İVİG kullanılması ile ilgili farklı görüşler mevcuttur (15). İgG alt grup eksiklikleri total Ig düzeyleri normal olan kişilerde de olabileceği için tanı koyma sıklığı azdır (16). Ancak bu kişiler tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonu nedeniyle devamlı olarak sağlık kuruluşlarına müracaat ederler. Yapılan çalışmalarda, İgG alt grup eksikliği tanısı konulan ve İMİG ile veya İVİG ile tedavi edilen hastalarda tekrarlayan enfeksiyonların sıklığının azaldığı gösterilmiştir (17). Bu preparatlar, az miktarda İgG alt grubu içerdikleri halde hastalığın klinik seyrinde görülen olumlu değişimin nedeni tam olarak izah edilememiştir. Antikorların kusurlu olarak sentezlendiği Wiskott-Aldrich sendromunda ve ataksi-telenjektazide de İVİG tedavisinin faydalı olabileceği bildirilmiştir (15). Bebeklik çağına geçici hipogamaglobulinemisinde, enfeksiyöz

komplikasyonların varlığına, sıklığına ve ağırlığına bağlı olarak İVİG endikasyonu konulmaktadır (15).

Yetersiz olan İg'lerin yerine konulması hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemidir. Erken dönemde ve optimal dozda tedavinin başlatılması ile yineleyen enfeksiyonlar ve buna bağlı olarak ilgili organlarda gelişebilecek olan kronik inflamasyon önlenmektedir (4,11,18). Dört haftada bir 400 mg/kg dozda İVİG tedavisi ile pulmoner fonksiyonların düzeldiği ve bronşektazinin önlendiği gösterilmiştir (18). Benzer şekilde, immün yetersizlikli hastalara dört haftada bir 200 mg/kg dozda İVİG tedavisi ile birlikte uygun bir antibiyotik başlayarak geri dönüşümsüz akciğer hastalıklarının önlenildiği bildirilmiştir (11). İVİG tedavisi planlanırken tedavi bireyselleştirilmeli ve serum İgG düzeylerine göre ayarlama yapılmalıdır. Tedavi boyunca serum İgG düzeyleri 4-6 g/L ya da daha yüksek seviyede sürdürülmelidir.

### ***Sekonder immün yetersizlik hastalıklarında İVİG kullanımı***

Sekonder immün yetersizlik hastalıklarında da İVİG tedavisi ile eksik olan antikorlar yerine konulur (19). Malignitelerde gerek hastalığın kendisine gerekse yapılan tedavilere bağlı olarak antikor eksikliği meydana gelmekte ya da varolan eksiklik daha artmaktadır.

Kronik lenfositik lösemili hastaların seçildiği ve olguların serum İgG düzeylerine göre sınıflandırıldığı bir çalışmada; 3 haftada bir 400 mg/kg dozda İVİG uygulanan hasta grubunda bakteriyel enfeksiyona yakalanan hasta sayısının plasebo verilen gruba göre %50 oranında az olduğu gösterilmiştir (19).

Düşük-derece-B-hücreli lösemi tespit edilmiş hastalarda yapılan başka bir çalışmada da İVİG verilerek yapılan tedavinin bu bakımdan yararlı olduğu gösterilmiş, ancak İVİG'in orta dereceli enfeksiyonları önleyebildiği halde şiddetli bakteriyel enfeksiyonları engelleyemediği bildirilmiştir (20). Mültipl miyelomalı hastalarda yapılan çalışmalarda da İVİG'in enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (21). Kronik lenfositik lösemili ve Mültipl miyelomalı hastalarda yapılan

çalışmalar, İVİG tedavisinin diğer hematolojik malignitelerde de faydalı olabileceğini göstermiştir.

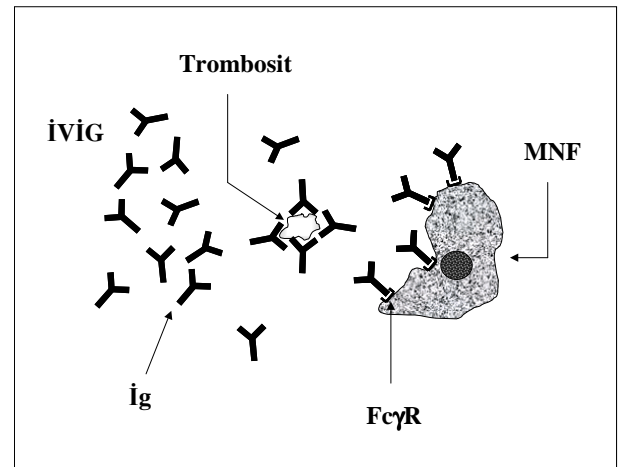
Kemik iliği nakillerinden sonra da sekonder olarak antikor yetersizliği gelişmektedir (22). Bu dönemde özellikle sitomegalovirüse bağlı olarak gelişen akciğer komplikasyonları hayatı tehdit etmektedir. Hastalık alıcıda latent halde bulunan infeksiyöz etkenin aktive olmasıyla ya da nakli yapılan graft yoluyla geçer. Graftın korunması için yapılan immünsupresyon etkenin aktivasyonuna yol açabilmektedir. Yüksek titrede sitomegalovirüs antikorları içeren hiperimmün serumlarla hastaların bu tehlikeye karşı korunabildiği gösterilmiştir (22,23). Diğer taraftan, kemik iliği nakli yapılan hastalara profilaktik olarak verilen İVİG ile sitomegalovirüs infeksiyonunun engellenmediği, ancak bu etkene bağlı olarak gelişen pnömoni ve ölüm riskinin azaldığı vurgulanmıştır. Yapılan başka çalışmalarda, aktif sitomegalovirüs infeksiyonu ve intertisyel pnömoninin tedavisinde İVİG'in yalnız başına ya da gansiklovir ile birlikte verilmesinin faydalı olduğu bildirilmektedir (24). Ayrıca, profilaktik olarak verilen İVİG ile akut graft versus host hastalığı (GVHD) insidansının azaldığı gösterilmiştir (25). Sitomegalovirüs infeksiyonunda ve GVHD'in engellenmesinde İVİG'in immünmodülatör olarak etki ettiği ileri sürülmüştür. Burada söz konusu olan immünmodülasyon, İVİG içerisindeki anti-HLA ve anti-CD4 antikorların sitotoksik ve yardımcı T lenfosit (Tc, Th) fonksiyonlarını baskılamasıyla gerçekleşmektedir (26,27).

### Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda İVİG kullanımı

İVİG otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda immünmodülatör olarak etki etmektedir. İVİG tedavisinin etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanıldığı ilk otoimmün hastalık idiopatik trombositopenik purpuradır (İTP) (28). 1981'de Imbach ve arkadaşları, İTP'li çocuklarda İVİG tedavisi uygulayarak trombosit sayısının düzeldiğini göstermişlerdir (28). Bu hastalara uygulanan İVİG içerisindeki İg'ler, fagositik hücrelerin üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanarak otoantikorlarla duyarlı hale gelmiş olan trombositlerin bağlanma-

larını engellemektedirler (Şekil 1). Böylelikle mononükleer fagosit sistem bloke edilerek duyarlı trombositlerin dolaşımdan temizlenmeleri önlenmektedir (28-30). Hastalara pürüfiye Fc fragmanları verilerek yapılan çalışmalar, İTP'de İVİG ile meydana gelen düzelmenin Fc reseptör blokajı ile olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu çalışmalarda İTP'li hastaların trombosit sayıları ile serum solubl Fc $\gamma$  reseptör (sFc $\gamma$ R) düzeylerinin birbirine paralel olarak arttığı tespit edilmiştir. Burada serum sFc $\gamma$ R'ler mononükleer fagositlerin üzerindeki Fc $\gamma$  reseptörlerle yarışmalı inhibisyona girerek duyarlı trombositlerin dolaşımdan temizlenmelerini engellemektedir (31).

İVİG'in %95 den fazlası monomerik şekildedir (32). İçerisinde az miktarda dimerik ve agreg olmuş İgG bulunmaktadır. İVİG infüzyonu ile monomerik İg'ler dimerik şekle dönerler ya da hastaların dolaşımındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluştururlar. İgG monomerleri başlıca monositlerin üzerindeki Fc $\gamma$ RI'e bağlanırken, polimerik İgG ve immün kompleksler monosit ve nötrofillerin üzerindeki Fc $\gamma$ RII ve Fc $\gamma$ RIII'e bağlanırlar. Polimerik İgG ile bağlanan periferik kan monositlerinin Fc $\gamma$ R ekspresyonu ve fagositik aktiviteleri azalmaktadır (32,33). Diğer taraftan, İVİG'in periferik kan mononükleer hücrelerde Fc $\gamma$  reseptör afinitesini azalttığı gösterilmiştir (34). Böylelikle İVİG'in, İTP ve diğer otoimmün sitopenilerde Fc reseptör blokajı



**Şekil 1.** İVİG'deki İg'ler, MNF hücreleri üzerindeki Fc reseptörlerine Fc kısımları ile bağlanarak otoantikorlarla duyarlı hale gelmiş olan trombositlerin bu hücrelere bağlanmalarını engellemektedirler. (İVİG: intravenöz immünglobulin, İg: immünglobulin, MNF: mononükleer fagosit)

ile birlikte FcγR ekspresyonu ve afinitesini düzenleyerek etkili olduğu ileri sürülmüştür.

Fc reseptör blokajı İTP'li hastalarda İVİG ile meydana getirilen değişikliklerin uzun süreli olmasını açıklayamamaktadır. İVİG ile tedavi edilen İTP'li hastalarda antitrombosit antikor düzeylerinin azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (29,35). Bu azalma İVİG'in T ve B lenfosit fonksiyonları üzerinde immünregülatör etkileri ile olmaktadır. İn vitro koşullarda, değişik mitojenlere karşı T lenfosit proliferatif cevabının İVİG ile baskılandığı gösterilmiştir (36,37). Bu baskılayıcı etki İg'lerin Fc kısmı ile başarılmaktadır. İnhibisyon için diğer bir hedef hücre B lenfositlerdir (38). B lenfosit fonksiyonlarının İVİG ile nasıl baskılandığı konusu son zamanlarda açıklanmıştır. Birçok çalışmada İVİG ile B lenfositlerde meydana getirilen inhibisyonun immünglobulin moleküllerinin hücre yüzeyindeki FcγR'lere bağlanmasıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (33,36,38,39). İmmün kompleksler FcγRIII'e bağlanarak fagositik hücrelerde güçlü bir aktivasyon meydana getirdikleri halde, B lenfosit yüzeyindeki antijen reseptörü ve FcγRIIb arasında karşılıklı bağlanmaya neden olarak lenfosit üzerinde negatif bir etki oluştururlar (40). Benzer şekilde İVİG infüzyonuyla, İVİG'de bulunan İg'ler ve anti-idiotip antikorlar B lenfositlerin yüzeyindeki antijen reseptörleri ve FcγRIIb'leri karşılıklı bağlarlar. Böylelikle B lenfositlerde meydana gelen negatif uyarı, apoptozis ile hücrelerin ölümüne neden olur (41). Neticede B lenfosit çoğalması durur ve antikor üretimi baskılanır. FcγR vasıtasıyla meydana gelen bu inhibisyon, interlökin-4 (İL-4) ile ya da bu reseptöre karşı spesifik antikorlarla önlenmektedir (42).

Kawasaki sendromu (KS); sıklıkla 5 yaşından küçük çocuklarda görülen ve deriyi, mukozaları ve lenf bezlerini tutan bir sendromdur (43). Yüksek ateş ve vaskülit bulguları hastalığın en önemli belirtileridir. Hastalığa mikrobiyal süperantijenlerin neden olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (44). KS'nun tedavisinde kullanılan İVİG, stafilokokal süperantijenlerle meydana gelen T hücre aktivasyonunu engelleyerek etkili olmaktadır (45). Bu etki, İVİG'de bulunan ve inhibitör özellik taşıyan spesifik antikorların doğrudan

süperantijenlere bağlanmasıyla ya da selektif aktivatörlere karşı T hücre yanıtını düzenleyerek gerçekleşmektedir.

Diğer taraftan, KS'nda tedavi öncesi dönemde aktive CD4+ lenfosit sayısının arttığı ve CD8+ supressör/sitotoksik lenfosit sayısının azaldığı gösterilmiş, dolaşımda spontan olarak İgG ve İgM üreten lenfosit sayılarının arttığı tespit edilmiştir (46). Hastalara aspirin ve İVİG tedavisi verilerek uygulanan kombinasyon tedavisinin 4. gününde bu değerlerin normale döndüğü bildirilmiştir. Bu neticeler, kombinasyon tedavisinin immün inflamatuvar bir hastalık olan KS'ndaki immünolojik anormallikleri düzelttiğini göstermektedir (46,47). Ayrıca, İVİG'in proinflamatuvar sitokinlerin üretimi üzerine olan etkileri de KS'nda İVİG kullanımını mantıklı hale getirmektedir (47). Bu konuda yapılan bir çalışmada, mitojenle uyarılmış olan periferik kan mononükleer hücre kültüründe İVİG'in doza bağlı olarak İL-6 üretiminini azalttığı gösterilmiştir (48). Nitekim, akut hastalık döneminde İL-1β, TNFα ve İL-6 üretimi artmış olan KS'lu hastalara İVİG ve aspirin tedavisi verilerek serum proinflamatuvar sitokin düzeylerinin normale döndüğü tespit edilmiş, bu bulgudan yola çıkılarak KS'nda koroner arter anevrizmalarının İVİG ile önlenebileceği ve mortalitenin azalacağı ileri sürülmüştür (49,50).

Otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülen mekanizmalardan birisi, idiotip/anti-idiotip ilişkisinin bozulmasıdır (51). Birçok araştırmacı, İVİG'in immün yanıtı baskılayan anti-idiotip antikorları ihtiva ettiğini göstermişlerdir (52). F(ab)2 fragmanları ile hazırlanan İVİG preparatlarının hasta kanında bulunan anti-faktör VIII antikor, anti-tiroglobulin antikor, anti-DNA antikor, anti-intrinsik faktör antikor ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) gibi otoantikorlarla bağlanarak onları nötralize edebildiği gösterilmiştir (51,52). Bu otoantikorların tespit edildiği sistemik lupus eritematozus (SLE) ve ANCA aracılı vaskülitlerde İVİG bu mekanizma ile etkili olmaktadır (51).

İVİG'de anti-idiotip antikorların varlığı ilk defa faktör VIII:C'ye karşı otoantikor gelişmiş olan hastalarda İVİG tedavisine yanıt alınmasıyla ortaya

konulmuştur (53). Kanlarında Faktör-VIII:C'ye karşı yüksek titrede otoantikör tespit edilmiş olan 2 hastaya İVİG uygulanmış ve kısa bir süre içerisinde otoantikör düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (53). İn vitro koşullarda da faktör VIII otoantikörlerinin İVİG ile inhibe oldukları, bu etkinin F(ab)2 fragmanları ile bağlanarak gerçekleştiği gösterilmiştir (54). Böylelikle anti-idiotip antikör ihtiva eden İVİG ile otoantikörlerin etkileri ortadan kaldırılmaktadır. Ancak İVİG'in değişik otoantikörlere karşı ihtiva ettiği anti-idiotip antikör düzeyi düşüktür. Bu nedenle anti-idiotip antikörlerin otoantikör nötralizasyonu dışında otoantikör üreten B lenfositlerdeki FcγRIIb'ye bağlanarak negatif bir sinyal oluşturduğu ihtimaline dikkat çekilmiştir (40).

İVİG'in otoimmün hastalıklardaki etki mekanizmalarından bir tanesi de sitokin üretimi üzerine olan etkileridir (48,55). Bir çalışmada, mitojen ve antijen ile uyarılmış olan T lenfositlerdeki çoğalmanın İVİG ilavesiyle baskılandığından söz edilmektedir (55). Burada, İVİG'in İL-2 ve İL-4 üretimini değiştirerek T lenfosit çoğalmasını baskıladığı ileri sürülmüştür. Andersson arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, iv vitro koşullarda uyarılmış T lenfositlerden salgılanan İL-2, İL-10, interferon  $\gamma$ (İFN $\gamma$ ) ve tümör nekroz faktör  $\beta$  (TNF $\beta$ ) üretiminin İVİG ile azaldığı gösterilmiştir (56). Diğer taraftan; İVİG'in periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde İL-1 reseptör antagonist (İL-1Ra) üretimini selektif olarak arttırdığı (57) ve İVİG alan hastalarda İL-1Ra düzeylerinin ileri derecede yükseldiği bildirilmiştir (58). Bu çalışmalar İVİG'in proinflamatuvar sitokinler üzerinde önemli modülatör etkilerinin olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla İVİG'in akut ve kronik inflamatuvar yanıtlarda immünmodülatör ajan olarak kullanılabilme potansiyeli bulunmaktadır.

İVİG'in etki mekanizmalarından bir başkası da, hedef hücre üzerinde kompleman tutulumunu engelleyebilmesidir. Basta ve arkadaşları, antikörlerle duyarlı hale gelmiş olan hücrelere C4 fragmanlarının bağlanmasının İVİG ile inhibe edildiğini göstermişlerdir (59,60). Dermatomiyozit, kompleman aracılı endomisyal vaskülit ile karakterize inflamatuvar bir miyopatidir (61). Bu hastalık-

ta, iskelet adalesindeki kapiller damarlar üzerinde membran atak kompleksi meydana gelerek endotel hasarı oluşmakta ve adalelerde iskemi, infarkt ve inflamasyon meydana gelmektedir. Konvansiyonel tedavilere dirençli olan dermatomiyozitli olguların İVİG tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (62). Danieli ve arkadaşları, siklosporin ve prednizon tedavisine dirençli olan dermatomiyozit ve polimiyozitli olguların tedavilerine İVİG ilave ederek 4 yıl boyunca takip etmişler; neticede İVİG ilave edildikten sonraki tam remisyon oranını yalnız immünsupresif ajanlarla yaptıkları tedaviden yüksek bulmuşlardır (63). İVİG ile tedavi edilen hastalardan alınan adale biyopsilerinde kapiller damarların üzerinde C3b ve membran atak kompleksinin kaybolduğu ve damar yapılarının düzeldiği gösterilmiştir (64). İVİG içerisindeki İg molekülleri C3b ve C4 fragmanları ile kompleks oluşturarak bunların endotele bağlanmalarını engellemekte, böylelikle C5 konvertaz aktivasyonunu ve membran atak kompleksi oluşumunu önlemektedir. Bu konuda ileri sürülen mekanizmalardan biri de, İVİG içerisinde çözülmüş halde bulunan kompleman reseptörlerinin varlığıyla açıklanmıştır (65,66). Bu reseptörler kompleman bileşenlerini bağlayarak bunların damar endoteline bağlanmalarını inhibe etmektedirler (65,66).

Araştırmacılar İVİG preparatlarının içerisinde İgG'nin dışında eser düzeylerde başka moleküller bulunduğunu da göstermişlerdir. Değişik İg izotipleri, membran ürünleri (CD4 ve CD8 gibi) ve bazı HLA determinantları bunlardan birkaçıdır (26,67). Bu moleküller T hücreleri ile antijen sunan hücreler arasındaki etkileşimi bozarak immün yanıtın şeklini değiştirebilirler (67). Diğer taraftan yine İVİG içerisinde bulunduğu ileri sürülen anti-HLA ve anti-CD4 antikörlerinin Tc, Th fonksiyonlarını baskıladıkları bildirilmiştir (26,27). Hücre yüzey molekülleri ile etkileşime giren bu antikörlerle T lenfosit aracılı değişik otoimmün hastalıklarda imünregülasyonun sağlanabileceği bildirilmiştir (26,27). İnsanlardaki multipl sklerozun karşılığı olan ve miyelin proteinleri ile bağışıklanmış hayvanlarda meydana getirilen allerjik ensefalomiyelitlerin İVİG verilerek önlenebildiği gösterilmiş (68), insanlarda yapılan çalışmalarda da, İVİG tedavisinin multipl sklerozdaki relapsları

azalttığı bildirilmiştir (69,70). Bu hastalıklarda İVİG tedavisi ile bir taraftan sitokin üretimi azaltılırken (özellikle TNF $\alpha$ ), diğer taraftan İVİG preparatları içerisinde çözülmüş halde bulunan bazı yüzey molekülleri ya da bunlara karşı oluşmuş antikorlarla diğer T lenfosit fonksiyonları düzenlenmektedir (69,70).

Myasthenia gravis (MG) ve Guillain-Barré sendromu (GBS), otoimmün patogeneze ile meydana gelen ve ölüme sonuçlanabilen hastalıklardır. Fatal seyrebilen bu hastalıklarda kötü prognozun engellenebilmesi için zaman zaman exchange transfüzyon ve plazmaferez yapılmaktadır (71,72). MG'li hastaların adale lifleri üzerinde %85-95 sıklıkla İgG tipi otoantikorlar tespit edilmiştir. Bunlar, asetilkolin reseptörlerinin (AChR)  $\alpha$  alt birimlerindeki immünojenik bölgelere karşı gelişmiş olan poliklonal otoantikorlardır. AChR antikorunun bulunmayan hastaların lenfosit kültürleri yapıldığında, anti-AChR antikor üretebilen lenfositlere döndüğü gösterilmiştir (71). Bu bulgu; bütün MG'li hastaların anti-AChR antikor üretebilme yeteneğinin olduğunu, ancak bu antikorların adalelere bağlanmaları nedeniyle bazı hastaların kanlarında gösterilemediğini açıklamaktadır. MG'li hastalarda otoantikorların kandan uzaklaştırılması için yapılan tedavilerde, tedaviden kısa bir süre sonra antikor düzeylerinin kanda yeniden yükseldiği ve dokulara bağlanmış olan antikorların bu yöntemlerle temizlenemediği bildirilmiştir. İVİG tedavisi bu hastalıklarda alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak çalışılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada, MG'li 12 hastaya İVİG uygulanmış ve 11 hastada ortalama 3.6 gün sonra olumlu neticeler elde edilmiştir (73). Bu hasta grubuna ilave olarak toplam 60 hastayı içeren bir seride İVİG tedavisinin %73 oranında olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğuna 5 gün süre ile yaklaşık olarak 2 g/kg dozda İVİG uygulanmış, tedavi sonucu elde edilen olumlu etki 6-13 hafta kadar sürmüştür. Ancak İVİG ile tedavi edilen 60 hastanın yarısından daha az bir kısmında anti-AChR antikor düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Bu da İVİG içerisinde bulunan antiidiotip antikorların tedavideki rolleri konusunda şüphelere yol açmıştır (73). Cook ve arkadaşla-

rı, yüksek dozda İVİG ile başarılı bir şekilde tedavi edilen MG'li olgularda hücrel immünitede bazı değişiklikler meydana geldiğini göstermişlerdir (74). Bu olgularda tedavinin 5. gününde; yüzeylerinde İgG ve İgM molekülleri taşıyan mononükleer hücrelerin oranı %13'den %26'ya, CD16 taşıyan (İgG-Fc $\gamma$ R) mononükleer hücrelerin oranı ise %11'den %24'e çıkmış; tedavinin 7. gününde ise CD4/CD8 oranı %2.9'dan %2.2'ye düşmüştür. Bu bulgular İVİG tedavisi verilen MG'li hastalarda hücrel immünitede bazı değişiklikler meydana geldiğini ve tedavide görülen olumlu etkilerin bu değişikliklerle ilgili olduğunu göstermektedir.

İnsanlardaki otoimmün üveyitlerin karşılığı olan ve hayvanlarda deneysel olarak meydana getirilen üveyitlerde de İVİG'in faydalı olduğu gösterilmiştir (75). İVİG tedavisine yanıt veren diğer bir hastalık grubu virüslerin tetiklediği otoimmün miyokarditlerdir. Farelerde enterovirüs infeksiyonu otoimmün karditlere neden olmaktadır. Burada meydana gelen miyokardiyal hasarlanma Tc lenfositlerin rol oynadığı MHC sınırlı bir reaksiyondur (76). Yapılan çalışmalarda yüksek doz İVİG tedavisinin akut miyokarditlerde sol ventrikül fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (77).

### İVİG Tedavisinin Yan Etkileri, Riskleri ve Kontrendikasyonları

İVİG infüzyonu ile meydana gelen yan etkilerin çoğunluğu minimal düzeydedir ve infüzyon hızı ile ilgilidir (11,13). Genellikle ilk birkaç uygulama esnasında görülür ve primer immün yetersizliğe sahip olan hastalarda daha sık meydana gelir. Yan etkilerin büyük bir bölümü vazomotor ya da anafloktoid tiptedir. Buna bağlı olarak, solukluk, terleme, bulantı, kusma, düşük düzeyde ateş, adale ağrıları, taşikardi ve kan basıncı değişiklikleri gibi bulgular gelişir (11). İnfüzyonlar 1-3 saatte verildiğinde reaksiyonların görülme sıklığı %5'in altına düşer. Geçici olarak infüzyonun yavaşlatılması ya da durdurulması şikayetlerin 15-30 dakika içerisinde kaybolmasına neden olur. Genel olarak infüzyonu tamamen kesmeyi gerektiren bir durum meydana gelmemektedir. Nadir olarak İgA ya karşı İgE tipi antikorlar meydana gelerek gerçek anafaksi gelişebilir. Anafaksi ve şok riski, hızlı

infüzyonlarda ve hipo-agamaglobulinemili hastalarda yapılan uygulamalarda artmıştır. Böyle durumlarda infüzyon durdurularak derhal semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

İVİG üretiminde çok sayıda donör plazması kullanıldığı için, viral patojenlerin hastalara bulaşma riskinden her zaman korkulmuştur (78). Bu nedenle İVİG preparatlarının hazırlanmasında kullanılan donörler HIV, HBV ve HCV başta olmak üzere değişik virüsler için tarama testlerine tabi tutularak seçilmektedirler. Ayrıca viral geçişi önlemek ve “virüs-inaktif ürün” elde etmek için Cohn fraksiyonasyonu,  $\beta$  propiyolakton ile muamele, ultraviyole ışınlarına maruz bırakma, deterjan maddelerle inaktivasyon ve bunların değişik kombinasyonları gibi değişik yöntemlere başvurulmaktadır (78).

İgA eksikliği olan hastalarda immünglobulinlere karşı aşırı duyarlılık bulunması ve anti İgA antikorların varlığı İVİG tedavisi için başlıca kontrendikasyonu teşkil etmektedir (78).

#### KAYNAKLAR

- Good RA, Lorenz E. Historic aspects of intravenous immunoglobulin therapy. *Cancer* 1991; 68: 1415-21.
- Dwyer JM. Thirty years of supplying the missing link. History of gammaglobulin therapy for immunodeficient states. *Am J Med* 1984; 76:46-52.
- Barandun S, Kisthler P, Jeunet F, Ishliker H. Intravenous administration of human gammaglobulin. *Vox Sanguinis* 1962; 7:157-74.
- Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Golding B. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 1979; 36: 237-43.
- Lundblod JL, Londerce N, Mitra G. Characterisation of various intravenous immunoglobulin preparations. *J Infect* 1987; 15:3-12.
- Ochs HD, Fischer SH, Wedgwood RJ, Wara DW, Cowan MJ, et al. Comparison of high dose and low dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. *Am J Med* 1984; 76:78-82.
- Ashida ER, Saxon A. Home intravenous immunoglobulin therapy by self administration. *J Clin Immunol* 1986; 6:306-9.
- Pirofsky B. Safety and toxicity of a new serum immunoglobulin G intravenous preparation, IGIV pH 4.25. *Rev Infect Dis* 1986; 8:457-63.
- Pirofsky B. Clinical use of a new pH 4.25 intravenous immunoglobulin preparations.(Gammimune-N). *J Infect* 1987; 15:29-38.
- Buckley RH. Long term use of intravenous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases: inadequacy of current dosage practices and approaches to the problem. *J Clin Immunol* 1982; 2:15-21.
- Pirofsky B. Intravenous immunoglobulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. *Am J Med* 1984; 76:53-60.
- Ochs HD, Fischer SH, Lee ML, Delson ES, Kingdon HS, et al. Intravenous immunoglobulin home treatment for patients with primary immunodeficiency diseases. *Lancet* 1986; 1:610-1.
- Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 1990; 112:278-93.
- Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immunoglobulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991; 325:110-7.
- Hill H. Counterpoint: gammaglobulin therapy for children with recurrent respiratory infections. Again! Why not? *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:395-8.
- Gross SG, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulin G subclasses and specific antibody determinations in the elevation of recurrent infections in children. *J Peds* 1992; 121:516-22.
- Soderstorm T, Soderstorm R, Enskog A. Immunoglobulin subclasses and prophylactic use of immunoglobulin in immunoglobulin G subclass deficiency. *Cancer* 1991; 68:1426-9.
- Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High dose versus low dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987; 1:1075-7.
- Besa EC. Use of intravenous immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1984; 76:209-18.
- Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, et al. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low grade B-cell tumors. *Blood* 1989; 73:366-8.
- Gordon DS, Hearn EB, Spira TJ, reimer CB, Philips DJ, et al. Phase I study of intravenous immunoglobulin in multipl myeloma. *Am J Med* 1984; 76:111-6.
- Meyers JD, Leszczynski J, Zaia JA, Flournoy N, Newton B, et al. Prevention of cytomegalovirus infection by cytomegalovirus immune globulin after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1983; 98:442-6.
- Condie RM, O'Reilly RJ. Prevention of cytomegalovirus infection by prophylaxis with an intravenous hyperimmune, native, unmodified cytomegalovirus globulin. *Am J Med* 1984; 76:134-41.
- Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pnomonía with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1988; 109:783-8.
- Sullivan KM, Kopecky K, Jocum J, Buckner CD, Counts G, et al. Antimicrobial and immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *Blood* 1988; 72:410-2.
- Kaveri S, Vassilev T, Hurez V, Lengagne R, Lefranc C, Cot S, et al. Antibodies to a conserved region of HLA class I molecules, capable of modulating CD8 T cell-mediated function, are present in pooled normal immunoglobulin for therapeutic use. *J Clin Invest* 1996; 97:865-69.
- Hurez V, Kaveri S, Mouhoub A, Dietrich G, Mani Jc,



- Klatzmann D, et al. Anti-CD4<sup>+</sup> activity of normal human immunoglobulin G for therapeutic use (intravenous immunoglobulin). *Ther Immunol* 1994; 1:269-77.
28. Imbach P, d'Apuzza V, Baumgartner C. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1:1228-30.
29. Bussel JB. Modulation of Fc receptor clearance and anti-platelet antibodies as a consequence of intravenous immune globulin infusion in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:566-78.
30. Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high dose intravenous gammaglobulin. *N Engl J Med* 1982; 306:1254-8.
31. Debre M, Bonnet MC, Fridman WH, Carosella E, Philippe N, Reinert P, et al. Infusion of Fc gamma fragments for treatment of children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1993; 342:945-9.
32. Mannhalter JW, Eibl MM. Down regulation of Fc receptors by IVIgG. *Int Rev Immunol* 1989; 5:173-9
33. Mannhalter JW, Ahmad R, Wolf HM, Eibl MM. Effect of polymeric IgG on monocyte functions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82:159-64.
34. Kimberly RP, Salmon JE, Bussel JB, Crow MK, Hilgartner MW. Modulation of mononuclear phagocyte functions by intravenous gamma globulin. *J Immunol* 1984; 132:745-50.
35. Bussel JB, Pahwa S, Porges A. Changes in the in vitro antibody synthesis in ITP treated with intravenous gamma globulin are closely linked to long term outcome. *J Clin Immunol* 1986; 6:50-6.
36. Hasimoto F, Sakiyama Y, Matsumoto S, The suppressive effect of gamma globulin preparations on in vitro pokeweed mitogen induced immunoglobulin production. *Clin Exp Immunol* 1986; 65:409-15.
37. Antel J, Medof M, Oger J, Kuo H, Amason B. Generation of suppressor cells by aggregated human globulin. *Clin Exp Immunol* 1981; 43:351-6.
38. Stohl W. Cellular mechanisms in the in vitro inhibition of pokeweed mitogen induced B cell differentiation by immunoglobulin for intravenous use. *J Immunol* 1986; 136:4407-13.
39. Fridman WH. Regulation of B-cell activation and antigen presentation by Fc receptors. *Curr Opin Immunol* 1993; 5:355-60.
40. Phillips N, Parker D. Cross-linking of B lymphocyte Fc gamma receptors and membrane immunoglobulin inhibits anti-immunoglobulin-induced blastogenesis. *J Immunol* 1984; 132:627-32.
41. Ashman R, Peckham D, Stunz L. Fc receptor off-signal in the B cell involves apoptosis. *J Immunol* 1996; 157:5-11.
42. Phillips N, Gravel K, Tumas K, Parker D. IL-4 overcomes Fc gamma receptor-mediated inhibition of mouse B lymphocyte proliferation without affecting inhibition of *c-myc* mRNA expression. *J Immunol* 1988; 141:4243-9.
43. Shackelford PG, Strauss AW. Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324:1664-6.
44. Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Melish ME, glode MP, Kohsaka T, Leung DYM. Selective expansion of T cells expressing T cell receptor variable regions Vβ2 and Vβ8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:1066-70.
45. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 1993; 91:602-7.
46. Leung DYM, Burns JC, Newburger JW, Geha RS. Reversal of lymphocyte activation in vitro in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. *J Clin Invest* 1987; 79:468-72.
47. Leung DYM, KURT-Jones E, Newburger JW. Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet* 1989; 2:1298-302.
48. Andersson JP, Andersson UG. Human intravenous immunoglobulin modulates monokine production in vitro. *Immunology* 1990; 71:372-6.
49. Leung DYM. Kawasaki syndrome. Immunomodulatory benefit and potential toxin neutralization by intravenous immune globulin. 1996; 104:49-54.
50. Calabri GB, Falcini F, Favilli S, Pollini I, Capuzzo L, Simonini G. Kawasaki disease. Clinical characteristics and cardiovascular involvement in a cohort of 121 patients. *Pediatr Med Chir* 2002; 24:352-7.
51. Shoenfeld Y. Idiotypic induction of autoimmunity: a new aspect of the idiotypic network. *FASEB J* 1994; 8:1296-301.
52. Dietrich G, Kazatchikine MD. Normal immunoglobulin G (IgG) for therapeutic use (intravenous Ig) contains anti-idiotypic specificities against an immunodominant, disease-associated, cross-reactive idiotype of human anti-thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Invest* 1990; 85:620-5.
53. Sultan Y, Kazatchikine MD, Maisonneuve p. Anti-idiotypic suppression to autoantibodies to factor VIII by high-dose intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1984; 2:765-8.
54. Sultan Y, Rossi F, Kazatchikine MD. Recovery from anti-VIIIc (anti-hemophilic factor) autoimmune disease is dependent on generation of anti-idiotypes against anti-VIIIc autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:828-31.
55. Amran D, Renz H, Lack G, Bradley K, Gelfand EW. Suppression of cytokine dependent human T cell proliferation by intravenous immunoglobulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 73:180-6.
56. Andersson JP, Skansen-Saphir U, Sparrelid E, Andersson U. Intravenous immune globulin affects cytokine production in T lymphocytes and monocytes/makrophages. *Clin Exp Immunol* 1996; 104:10-20.
57. Ruiz-de-Souza V, Carreno M, Kaveri S, Kazatchikine MD. Selective induction of IL-1ra and IL-8 in human monocytes by normal polyspecific immunoglobulin G for therapeutic use. *Eur J Immunol* 1995; 25:1267-73.
58. Aukrust P, Froland SS, Liabakk N-B, Muller F, Nordoy I, Haug C, et al. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood* 1994; 84:2136-43.
59. Basta M, Kirshborn P, Frank MM, Fries LF. Mechanism

- of therapeutic effects of high dose intravenous immunoglobulin. Attenuation of acute, complement-dependent immune damage in a guinea pig model. *J Clin Invest* 1989; 84:1974-81.
60. Basta M, Fries LF, Frank MM. High doses of intravenous Ig inhibit in vitro uptake of C4 fragments onto sensitized erythrocytes. *Blood* 1991; 77:376-80.
61. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991; 325:1487-98.
62. Dalakas MC, Illa I, D'Ambrosia JM, Soneidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329:1993-2000.
63. Danieli MG, Malacangi G, Palmieri C, Logullo F, Salvi A, Piani M, Danieli G. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:37-41.
64. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomyocial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994; 94:1729-35.
65. Swift AJ, Collins TS, Bugelski P, Winkelstein CA. Soluble human complement receptor type I inhibits complement-mediated host defense. *Clin Diag Lab Immunol* 1994; 1:585-9.
66. Couser WG, Johnson RJ, Young BA, Yeh CG, Toth CA, Rudolph AR. The effects of soluble recombinant complement receptor I on complement-mediated experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:1888-94.
67. Blasczyk R, Westhoff U, Grosse-Wilde H. Soluble CD4, CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet* 1993; 341:789-90.
68. Achiron A, Margalit R, Hershkovitz R, Markovits D, Reshef T, Melamed E, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of experimental T-cell mediated autoimmune disease. *J Clin Invest* 1994; 93:600-4.
69. Achiron A, Pras E, Gilad R, Ziv J, Mandel M, Gordon CR, et al. Open controlled therapeutic trial of intravenous immune globulin in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49:1233-6.
70. Achiron A, Barak Y, Goren M, Gabbay U, Miron S, Rostein Z, et al. Intravenous immune globulin in multiple sclerosis: clinical and neuroradiological results and implications for possible mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 67-70.
71. Lefvert AK. Human and experimental myasthenia gravis. In: Coutinho A, Kazatchkine MD, eds. *Autoimmunity: Physiology and Disease*. New York: Willey-Liss, 1994; 267-305.
72. van der Meche FGA, Schmitz PM, Dutch Guillain-Barre Study Group. A randomised trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326:1123-9.
73. Ansura E. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53:170-9.
74. Cook L, Howard JF Jr, Folds JD. Immediate effects of intravenous IgG administration on peripheral blood B and T cells and polymorphonuclear cells in patients with myasthenia gravis. *J Clin Immunol* 1988; 8:23-31.
75. Saoudi A, Hurez V, De kozak Y, Kuhn J, Kaveri SV, Kazatchkine MD, et al. Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by infusions of human therapeutic intravenous immunoglobulin in rats. *Transplant Proc* 1993; 25:2838-9.
76. Rose N, Hill S. The pathogenesis of postinfectious myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80:92-9.
77. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takayashi M, et al.  $\gamma$ -Globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1993; 89:252-7.
78. Schiff RI. intravenous gammaglobulin, 2. Pharmacology, clinical uses and mechanisms of action. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5:127-56.

---

**Yazışma Adresi:** Dr.Uğur MUŞABAK  
GATA İmmünoloji BD,  
Araştırma Binası, Kat:3  
Etilik, ANKARA  
umusabak@hotmail.com