

Intravenöz Immünoglobulin Kullanımının Yeniden Değerlendirilmesi

Öner ÖZDEMİR*, Bülent ZÜLFİKAR**, Süreyya SAVAŞAN***

- * Dr.İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD,
** Doç.Dr.İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji/Onkoloji BD, Bizim-Lösemili Çocuklar Vakfı,
*** Uzm.Dr.İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD, İSTANBUL

Intravenöz Immünoglobulin (IVIG) günümüzde birçok hastalıkta değişik endikasyonlarla ve giderek artan oranda kullanılmaktadır. Nitekim 1992'de her 1000 kişi başına Kuzey Amerika'da 2.2 g., Avrupa'da 2.6 g., Japonya'da ise 0.6 gram IVIG tüketilmiştir. Bu nedenle bu biyolojik ürünün etki mekanizması, kullanım alanları ve yan etkilerine dair yayınlar her geçen gün artmaktadır.

IVIG'in %90'ından fazlası immünoglobulin (Ig)G yapısında olup genellikle preparatlar saf ve güvenli kabul edilmektedir. Fakat son zamanlarda IVIG'e bağlı önemli yan etkiler bildirilmeye başlanmıştır.

IVIG'in başlıca kullanım alanları:

1. Otoimmün Hastalıklar: idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), Guillane-Barre sendromu, otoimmün hemolitik anemi, immün nötropeni, myasthenia gravis, inhibitörlü hemofili olguları (1-3).

2. Kollajen Doku Hastalıkları: Jüvenil romatoid artrit, lupus eritematosus (SLE), polimiyozit

3. Enfeksiyon Hastalıkları: Nasokomiyal enfeksiyonların önlenmesi (4), Parvovirus B-19 enfeksiyonları (5,6), respiratuar sinsizyal virüs (RSV) enfeksiyonu (7), transplantasyon sonrası gelişebilen sitomegaviyovirus (CMV) enfeksiyonu, neonatal bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis, HIV enfeksiyonu (8)

4. immün Yetmezlikler

Bu makalede IVIG'in muhtemel etki mekanizmaları açıklanacak, ilaca bağlı yan etkiler son literatür verileri ışığında irdelenecek ve IVIG kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar aktarılacaktır.

MUHEMEL ETKİ MEKANİZMALARI

I.Kısa dönemde görülen etkiler

a) Mononükleer-fagositik sistemde (MFS) bulunan nonspesifik Fc reseptörlerinin blokajı. İlacın bu özel-

liginden Otoimmün sitopenilerde ve ITP'de yararlanılır (9)-

b) Patolojik otoantikoriolarla üründe bulunan idiopatik antikorlar arası ilişki. Bu mekanizmadan ötürü akkiz pıhtılaşma bozukluklarında (10), lupus antikoagulanları varlığında kullanılır.

c) Akut fazdaki aktiflenmiş T ve B hücreler üzerine azaltıcı etki göstererek Ig ve sitokinlerin spontan üretimini önler. Ayrıca endotelial ELAM-1 ekspresyonunu azaltır (11).

II.Geç dönemde görülen etkiler (İmmünomodülatör etki)

IVIG, T ve B hücre fonksiyonlarını etkileyerek patolojik oto-antikor yapımını baskılar. Bu etki ilacın otoimmüniteye olan etkisi gibi olup bunun mekanizması üzerinde değişik görüşler vardır.

1. İçerdiği antijen spesifik antikorlarla antijenin maskelenmesi (anti-nötrofilik stoplazmik antikor (ANCA) ve anti-D düzeyinde azalmayı sağlamasında görüldüğü şekilde)

2. Anti-idyotipik antikorlar vasıtasıyla patolojik oto-antikor üretimini azaltması

3. Fab uçlarının aktiflenmiş T hücrelerinin baskılanması

4. İdiyopatik antikor interaksiyonları

5. Süperantijenlerin klonal T hücre aktiflenmesini baskılaması gibi etki mekanizmalarından bahsedilmektedir (1,12-15). Tüm bu etkiler birbirleriyle içiçedir ve birbirlerinden tamamen soyutlanamazlar.

Ayrıca antiinflamatuar [tümör nekroz faktör (TNF) ve interlekin (IL)2'de azalma veya sitokin otoantikorioları aracılığıyla (16)], antipiretik, antikor sentezinin feed-back inhibisyonu sitokin reseptörlerinin blokajı, antijene spesifik olmayan immünolojik supresyon, anti-endotelial aktivite inhibisyonu (17), mikrobiyal ajan ve toksini temizleme, T-supressör hücrelerin indüksiyonu, jmmun-kompleks ve komplemanın vücutta birikimini önleme (18), trombosit adezyonunu azaltma (19), NK hücrelerinin süpresyonu (20), immatür/matür nötrofil oranını,

Geliş Tarihi: 11.06.1994

Yazışma Adresi: Öner ÖZDEMİR
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD,

total hemolitik kompleman (C3.C5) düzeylerini ve opsonik aktiviteyi artırma, IgG düzeylerini yükseltme, arteryel oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna (PaO₂/FiO₂) oranında 6 saat sonra meydana gelen artış (21), sahip olduğu HLA I/II, sCD4-CD8 (22) gibi aktif proteinler sonucu gelişen muhtemel immünolojik etkilerinden literatürde bahsedilmektedir.

YAN ETKİLER

Tüm kullanımlar dikkate alındığında olguların yaklaşık %10'unda ürüne bağlı yan etkiler görülmektedir. Çocukluk çağı ITP olgularının %5'inde (23), yenidoğan sepsisli olguların %0.5'inde (24), erişkin ITP olgularının %2.2'sinde (25) ve erişkin hipo-agammaglobulinemilerinin %10'unda kullanım esnasında hafiften ağıra kadar değişen yan etkiler bildirilmektedir. Bu sorunlar 2 büyük grupta toplanabilir.

A.Genel Yan Etkiler

Anafaksi

İlacın uygulanımı sonucu nadiren görülen anafaksi hayati önem taşır, ilk kez 1991 yılında kas içi (İM) uygulanan Ig p'preparatının IV yolla uygulanması sonucu geliştiği kaydedilmiş, ancak IV preparatların da anafaksiye yol açabildiği görülmüştür. Özellikle IgA eksikliği olanlar bu açıdan daha risklidirler. Bu sorunun giderilmesi için günümüzde IgA'ya karşı IgG tipi antikor bulunduran preparatların yerine içinde çok az veya hiç IgA içermeyen IVIG preparatları (polygam, gammagard, gamimmune N %10) geliştirilmiştir (26).

HIV, Hepatit Patojenlerinin Taşınması

Tüm kan ürünleri için önemli sorun olan virüs nakli IVIG'de kullanılan virüs ayıklama yöntemleriyle en aza indirilmiştir. AIDS için yanlış pozitif sonuçlar elde edilmesine rağmen virüsü geçirdiğine dair literatür verisi yoktur. John ve ark. 1979 yılında İM tip Ig preparatlarının uygulanımı sonrası gelişen epidemik akut hepatit-B vakalarını bildirmişlerdir. Preparat Hindistan'da hastane personeli ve onların ailelerinde kullanılmıştır. Ürünün kalite kontrol yetersizliği ve HBsAg ile yoğun şekilde kontamine olduğu gösterilmiştir. Lockner ve ark. 1987 yılında 59 yaşında akkız hipogammaglobulinemili bir erkek hastada sandoglobulin tedavisinden 2 yıl sonra fulminan hepatit geliştiğini rapor etmişler, ama serumda virüs markerlerini gösterememişlerdir Non-A/non-B hepatit olguları ise özellikle yüksek doz i*ıG preparatlarının kullanımından sonra nadiren de olsa bildirilmiştir.

Diğer Hafif Yan Etkiler

Genellikle infüzyonun başlangıcından 30-60 dakika sonra sırt ve karın ağrısı, diyare, titreme, migreni andıran baş ağrısı, kas ağrıları, kırgınlık, artralji, ateş, bulantı, kızarıklık, sıcaklık basması, dispne gibi ilaca bağlı hafif yan etkiler görülür. Bu minör yan etkiler IVIG kullanımlarının yaklaşık %5'inde gelişir (27). Ayrıca daha az sıklıkla (<%0.2) terleme, hipotansiyon, baş dönmesi,

siyanoz ve wheezing gibi diğer yan etkiler de oluşur. Yan etki geliştiğinde; infüzyonun hızı azaltılır ve antihistaminik, antipiretik, antiemetikler uygulanabilir. Ancak devam eden ve şiddetlenen yan etkiler IVIG kullanımının sonlandırılmasını gerektirir.

B.Sistemler Üzerine Olan Yan Etkiler

I. Hematolojik Yan Etkiler

IVIG hematolojide geniş bir kullanım alanı bulmasına rağmen, önemli hematolojik sorunlara da neden olmaktadır.

1. Hemoliz: İlacın etkilerinden biri de hemolizdir. Eritrositlerin immüno globulinlerle kaplanması ve MFS Fc reseptörlerince yıkımı sonucu gelişir. Özellikle ITP'de bu etki trombositopeninin düzelmesine yardımcı olur (9). Bu etkiyi 1986'da Nakamura ve ark. yüksek doz IVIG'le tedavi edilen ITP'li bir olguda gözlemişlerdi. 1987'de Brox ve ark. (28) ise bir erişkin ITP olgusunda da aynı olayı saptadıklarını, bu arada Coombs testinin de pozitifleştiğini (29) ve olayın IVIG preparatlarında varolan anti-A antikorlarla gerçekleştiğini bildirdiler. Sonraki yıllarda Lucas ve ark. ile Potter ve ark. da olayı insan plazmasından elde edilen IVIG preparatlarında bulunan, kan grubu antijenlerinin (A, B, D, Keli antijenleri) pasif geçişinin neden olduğu izoimmunizasyonla açıklamışlardır. Olayda eritrosit antikorlarının da rol aldığı 1990'da Okubo ve ark. tarafından gösterilmiştir. Olgularda hemolitik olay retikülositopeni ile seyrederek (30). Hemoliz çoğu kez vücut tarafından kompanse edilebilecek boyutta olmasına rağmen, transfüzyona ihtiyaç duyulan derin hemolizlerin görüldüğü de bilinmektedir.

2. Nötropeni: Preparatlarda mevcut olan antinötrofilik antikorlar IVIG alan hastalarda nötropeniye yol açabilirler. Lassiter ve ark. 1993'de IVIG kullanılan bir süt çocuğunda immun nötropeni geliştiğini bildirmişlerdir.

3. DIC: Ürünlerin donör kaynaklı anti-A1 antikorları kapsaması, ABO uyumsuzluğuna ve DIC'ye neden olabilmektedir. Nitekim 1992'de Comenzo ve ark. yüksek doz (2 g/kg/doz) IVIG kullanılan bir Kavvasaki olgusunda DIC geliştiğini bildirmişlerdir (31).

4. Tromboz: Önceleri ITP olgularında daha sonra başka endikasyonlarla IVIG kullanılan olgularda gözlemlenen trombotik olaylar (32) beyin felçlerine, miyokard enfarktüslerine neden olabildikleri gibi, fatal olarak da seyredebilmektedirler (33).

II. İmmünolojik Yan Etkiler

Ürünün içinde bulunan ve hastaya pasif olarak nakledilen bir çok madde alıcıda önemli immünolojik değişikliklere yol açar. Nakledilen maddelerden kan grubu antikor ve antijenleri, anti-nötrofilik antikorlar immun hemolize ve immun nötropeniye neden olurlar. İlacın verilmesiyle ANCA nakledilebileceği ve serumda ANCA aktivitesinde geçici artış olduğu bildirilmiştir (34).

Bir vakada IVIG sonrası bu antikorlara bağlı olarak üveit görüldüğü 1992'de Ayliffe ve ark.'ınca bildirilmiştir (35).

Yüksek dozda kullanılan IVIG, MFS'de Fc reseptör blokajı yapar, ayrıca ilaç nötrofillerde bulunan reseptörleri Fc uçlarıyla, mikroorganizmalarda bulunan reseptörleri de Fab ucuyla bloke eder. Bu mekanizmalardan dolayı IVIG'in mikrobiyal klirensi ve antibiotiklerin antibakteriyel aktivitesini bozduğu iddia edilmektedir (36-39). ilacın bu özelliği nötropenik/immunosüpresif tedavi alan hastalarda daha da önemlidir. Yüksek dozda kullanılan IVIG'in immunosüpresif etkisinin de eklenmesiyle nötropenik olgularda enfeksiyonlar daha da şiddetlenebilir. Nitekim yüksek doz IVIG alan bir olguda Candida sepsisi görüldüğü, başka olgularda antibiyoterapiye rağmen Grup B streptokok (GBS) enfeksiyonlarının arttığı bildirilmektedir (37). Son zamanlarda düşük dozda IVIG kullanımıyla sepsislerde mortalitenin azaldığı, yenidoğanlarda bile immünolojik ve hematolojik iyileşmenin sağlandığı görülmüştür (21).

Yüksek doz IVIG verilmesini takiben serum hastalığı, immun kompleks hastalığı görülebilir. Özellikle üründe bulunan IgG allotiplerine karşı vücudun immun cevabı infüzyonu izleyen 7-12.günlerde bu hastalıklara neden olmaktadır (31). Kanımızca bu immun cevaba ürüne pasif olarak nakledilen immun kompleksler de katkıda bulunmaktadır.

IVIG kullananlarda dikkat edilecek önemli bir noktada ilaç verildikten sonra yapılan invivo ve invitro immünolojik tanı testlerinin yorumudur. Özellikle yüksek dozlar takiben lenfositlerin invitro mitojene olan cevapları, mikst lenfosit kültürü (MIC), natural killer (NK) lenfosit aktivitesi ve antikora bağlı hücrel sitotoksiste baskılanır. Ancak gecikmiş aşırı duyarlılık deri testleri, T ve B lenfosit yüzey işaretleyicileri ile T lenfosit çoğalma yeteneğinde değişiklik olmaz (40).

III. Kardiyovasküler Sistemle İlgili Yan Etkiler

Hızlı IVIG infüzyonları; ateş basması, terleme, kızarma, nabız ve tansiyon değişikliklerine neden olmaktadır. Bu değişikliklerde ani salınan nöroadrenalinin rolü olabileceği düşünülmektedir (41). Bu nedenle perfüzyona ağır ağır başlanır, sorun görülmediğinde hızlandırılır.

Yüksek doz IVIG kullanımına bağlı önemli bir sorun da plazma/tam kan viskozitesinin artışıdır (42). Bu değişimler kan akımını bozar ve birçok sorunun başlatıcısı olabilir. Nitekim yenidoğanlarda IVIG sonrası görülen nekrotizan enterokolit (NEC) ve intravriküler kanamalar, çocuk ve erişkin olgularda tedavi sonrası gelişen miyokard enfarktüsleri ve beyin felçleri buna bağlanmaktadır (4,8). Ancak kliniğimizde IVIG kullanılan 12 vakada kan, plazma ve serum viskozite ölçümlerinde anlamlı bir artış saptanmadı (Yayımlanmamış bilgi).

IV. Merkezi Sinir Sistemine Ait Olan Yan Etkiler

Son yıllarda durdurulamayan merkezi konvülsiyonların tedavisinde de kullanılan IVIG'ler olumlu etkileri

yanında MSS'de birçok istenmeyen sorunlara da neden olurlar (43).

1. Aseptik Menenjit: ilk kez IVIG uygulanan olguların çoğunda başlangıçta görülen baş ağrısı, bulantı, kusma çoğunlukla basit kabul edilmekte ve semptomatik tedavi ile düzelmektedir. Ancak bunların bir kısmının gelişen aseptik menenjit nedeniyle olduğu (44) ilk kez Kato ve ark.'ca bildirilmiş, daha sonra da bir çok araştırmacı tarafından da doğrulanmıştır (45). Olguların eş zamanlı BOS incelemesinde aseptik menenjit bulguları saptanır. Ancak Rao ve ark. IVIG uygulandıktan 36 saat sonra bir ITP olgusunun BOS tetkikinde nötrofil ile giden aseptik menenjit gözlemlediklerini bildirmişlerdir (46). Araştırmacılar bu yan etkilerin ürünün içindeki alloantikorlar veya diğer kimyasal ajanlar nedeniyle oluşabileceğini bildirmekle beraber henüz kesinlik kazanmamıştır (47,48,48a).

2. Migren ve tekrarlayan aseptik menenjitler (47)

3. Beyin felçleri (stroke)

4. Pridoksine cevaplı konvülsiyonlar

V. Diğer Sistemler Üzerine Olan Yan Etkiler

1. IVIG kullanımının böbrekler üzerine toksik etkisi olduğu, bunun akut böbrek yetmezliğinden, biyopsiyle doğrulanan geriye dönüşümlü tubulo-interstisyel lezyonlara kadar değiştiği bildirilmektedir (49,50). VVinson ve ark. 1982 yılında interstisyel sitomegalovirüs pnömonili hastadan IVIG sonrası glikozüri saptamışlardır.

2. IVIG doğrudan karaciğer üzerine toksik olabilmektedir. Diğer yandan da donör kaynaklı hepatit virüslerinin nakli ve bunun sonucunda kronik hepatit ve siroz IVIG'in GIS'de beklenebilen yan etkileridir.

3. Akciğerler üzerine toksik etkilerinin görüldüğü de bildirilmektedir (50).

4. İntravenöz Ig preparatlarının saç dökülmesine yol açtığı, purpura ve ödemle seyreden vaskülitlere neden olabileceği bildirilmektedir (51). İntramusküler Ig preparatları ise kullanım alanında sertlik ve ağrıya neden olmaktadır.

SONUÇLAR

Son yıllarda kullanım alanı oldukça genişleyen IVIG'in gerek etki mekanizması, gerekse kullanım yeri, zamanı, dozu konusunda henüz fikir birliği sağlanamamıştır. Bu biyolojik ürün hakkında olumlu bilgilerin yanında kullanıma bağlı yan etkiler de gün geçtikçe artmakta ve ilaç henüz standart bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmemektedir (52). Bu nedenle kullanımda birçok nokta üzerinde önemle durulmalı ve maliyet/fayda dengesi dikkate alınmalıdır.

1. IVIG; Endikasyon alanı- genişlemesine rağmen henüz standart bir tedavi yöntemi haline gelmemiştir. Aynı hastalıkta ilacın hem başarılı olduğu, hem de başarısız kaldığına dair birbirleriyle çelişen çalışmalar bulunmaktadır. Her şeye rağmen IVIG, öncelikle standart tedavi yöntemlerinin dışına çıkılmasının gerekli ol-

duğu veya standart tedavinin yetersiz kaldığı vakalarda kullanılmalı, maliyet/fayda ikilemi dikkate alınmalıdır. Örneğin ciddi Asthma Bronşiale olgularında steroidlerin istenmeyen etkilerinden kaçınmada (53), 5 yaştan küçük steroide cevapsız kronik ITP'li olgularda splenektomi alternatifi olarak kullanılabilir (2).

2. İlaça bağlı basit sorunların yanında (baş ağrısı, bulantı, kusma) kullanımı oldukça sınırlayıcı ciddi yan etkilerin olabileceği unutulmamalıdır. Miyokard enfarktüsü, beyin felci (stroke), DIC, akut böbrek yetmezliği (ABY) IVIG'e bağlı en önemli akut sorunlardır.

3. IVIG insan kaynaklı bir biyolojik üründür. Bugün gelişen sterilizasyon tekniklerine rağmen virüs güvenirliliği yeterince netleşmemiştir. Henüz saptanmayan ve kanla bulaşan birçok virüs, IVIG ile de alıcıya nakledilebilir. IVIG'le günümüzde bile hepatit görülmesi gelecek için endişeleri artırmıştır. Virüs nakli yanında kapsadığı antikor ve izoaglutininlerin geçişine bağlı hemoliz ve üveit gibi yan etkileri de oldukça önemlidir. Ürünün saflaştırmasında kullanılan tekniklerle bu sorunlar azaltılmış ancak tamamen önlenememiştir.

4. IVIG kullanılan olgularda 3-4 ay süreli immünsupresyon gelişir. Bu dönemde aşı yapılması sakıncalıdır. Bu dönemde eklenen viral enfeksiyonlar daha ağır seyredebilir.

5. IVIG'le başarılı etkiler genellikle 1-2 g/kg/gün gibi yüksek dozlarda alınmaktadır. Başta Kavvasaki hastalığı, kronik ITP, dermatomyozit olmak üzere bir çok durumda bu yüksek dozlar kullanılmaktadır (2,54,55). Ancak ilaca bağlı bir çok ciddi sorunun da (ABY, DIC, hiperviskozite) bu dozlarda görüldüğü bilinmektedir. Bu nedenle 0.5-1 g/kg/günlük dozlar aşılmalıdır (52), Fc-Y uçları kapsayan preparatların kullanımı düşünülmelidir (56). Nitelik yüksek dozların sanıldığı kadar aksine serum Ig düzeyini artırmadığı, düzelmelerin geçici olduğu ve 2-4 hafta aralıklarla dozların tekrarlanması gerektiği görülmektedir (57). Bunlar bu hastalıklarda dahi IVIG'in kullanım süresi ve dozunun henüz standart hale gelmediğini göstermektedir.

6. İlaç yenidoğanlarda da kullanılmaktadır. Yenidoğanlarda kullanımı için iki esas nokta vardır (8,52).

a) IVIG'den serum IgG düzeyi düşük olan prematüre ve tekrarlayan enfeksiyonu olan matür yenidoğan enfeksiyonlarında yararlanılmalıdır.

b) Ağır yenidoğan enfeksiyonlarında antibiyoterapiye ek olarak düşük dozda kullanılmalıdır.

7. Nötropenik olguların enfeksiyözünde antibiyoterapiye ek olarak immün sistemi güçlendirmek amacıyla düşük (0.1-0.2 g/kg/gün) dozlarda kullanılabilir. Bu olgularda yüksek doz (>0.4 g/kg/gün) IVIG; MFS'in, nötrofil ve bakterilerin reseptörlerini bloke eder ve mikrobiyal klirensi azaltarak enfeksiyonların fatal seyretmesine yol açar.

8. IVIG antibiyoterapiye ek olarak kullanıldığı her durumda muhakkak düşük dozda kullanılmalıdır.

9. Günümüzde kullanıma giren hiperimmünglobulinler daha da geliştirilmeli, hastalıklara özgü antijen/patojen spesifik bu antikorlar hastalara verilerek immün sistemi güçlendirici etkilerinden yararlanılmalıdır. Bunların yaptığı immünbaskılama IVIG'e göre daha kısa sürmekte ve daha düşük dozlarda istenen etki sağlanabilmektedir (37). Ayrıca önümüzdeki yıllarda hastalıklara ve ajanlara yönelik monoklonal antikor ve antiendotoksin antikorların yapımı hızlandırılmalıdır. Bu yeni imkanlarla IVIG kullanımına da gerek kalmayacaktır.

Özetle; IVIG kullanımında henüz tüm sorular cevaplanmış değildir. Bu nedenle standart tedavilerin dışında kalan bu ilacın kullanımında maliyet/fayda iyice irdelenmeli, uzun yıllar sonra gelişebilecek sorunlar dikkate alınmalıdır. Tüm bu özellikleri nedeniyle IVIG ile geniş, kontrollü, uzun süreli takibi de içeren çalışmaların sonucu alındıktan sonra daha bir çok hastalıkta IVIG kullanımı için kesin ve net kararlara varılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Blanchette VS, Kirby MA, Turner C. Role of intravenous immunoglobuline G in autoimmune hematologic disorders. *Semin Hematol* 1992; 29(3 Suppl 2):72-82.
2. Zülfikar B, Atılğan N, Ovalı F, Devocioğlu Ö, Anak S, Ağaoğlu L, Gedikoğlu G. Çocukluk çağı kronik ITP olgularında intravenöz immunglobulin. *Tıp Fak Mecm* 1990; 53:79-80.
3. Zülfikar B, Ovalı F, Gedikoğlu G. Çocukluk çağı trombositopenik purpurası ve intravenöz immunoglobulin kullanımı. *Türkiye Klinikleri* 1989; 9:353-7.
4. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994;330:1107-13.
5. Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Neinhuis AW, Young NS. Pure red celi aplasia of 10 years' duration due to persistent Parvovirus B 19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321:519-23.
6. Asano Y, Yoshikawa T. Human Herpes Virus-6 and Parvovirus B 19 infections in children. *Curr Opin Ped* 1993; 5:14-20.
7. Leigh MW. Lower respiratory tract infections in children. *Curr Opin Ped* 1992; 4:417-25.
8. Hill HR, Shigeoka LA, Gonzales LA. Intravenous immunoglobulin use in newborns. *A Allergy Clin Immunol* 1989;84:617-24.
9. Salama A, Mul-Eckhard C, Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. *Lancet* 1983; 2:193-5.
10. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisoneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII by high dose intravenous immune globulin. *Lancet* 1984; 2:765-8.
11. Nonyama S. Immunological abnormalities and endothelial celi injury in Kavvasaki disease. *Açta Paediatr Jpn* 1991; 33:752-5.
12. Takei S, Anora 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.

13. Achiron A, Margolit R, Hershkovitz R et al. Intravenous immunoglobulin treatment of experimental T cell-mediated autoimmune disease. *J Clin Invest* 1994; 93:600-5.
14. Leung DYM. Immunomodulation by intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:588-94.
15. Jardetzky TS, Brown JH et al. Three-dimensional structure of a human class II histocompatibility molecule complexed with superantigen. *Nature* 1994; 368:711-8.
16. Bendizten K, Svenson M, Hansen MB, Diamant M. Naturally occurring antibodies to IL-1, IL-6, and other cytokines. *J Cell Biol* 1993; S17B:55.
17. Leung DYM. Immunologic aspects of Kawasaki SY. *J Rheumatol* 1990; 17(24):15-8.
18. Koike R. The effect of immunoglobulin on immune complexes in patients with Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:300-9.
19. Inagaki M, Yamada K. Inhibitory effects of high doses of intravenous immunoglobulin on platelet interaction with the vessel wall in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33:791-8.
20. Finberg RW, Newburger JW, Mikati MA et al. Effect of high doses of intravenously administered immune globulin on natural killer cell activity in peripheral blood. *J Pediatr* 1992; 120:376-80.
21. Christensen RD, Brown MS, Hall DC et al. Effect on neutrophil kinetics and serum opsonic capacity of intravenous administration of immune globulin to neonates with clinical signs of early-onset sepsis. *J Pediatr* 1991; 118:606-14.
22. Lam L, Whitsett CF, McNicholl JM et al. Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulins. *Lancet* 1993; 342:678.
23. Blanchette VS. Review of ITP in children and the therapeutic role of intravenous immunoglobulin. In: Imbach P, ed. *Pharmanuel: ITP-Proceedings of a workshop*. Chicago: Phrama Libri, 1987:35-5Q.
24. Weisman LE, Stoll B, Kueser T et al. Intravenous immunoglobulin prophylaxis of late onset septicemia in neonates. *Pediatr Res* (abstract), 1990; 277A.
25. Newland AC. ITP in adults. In: Imbach P, ed. *Pharmanuel. ITP-Proceedings of a workshop*. Chicago: Phrama Libri, 1987:63-72.
26. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1986; 314:560-4.
27. Cooperative Group for the study of immunoglobulin in CLL. Intravenous Immunoglobulin for the prevention of infection in CLL. *N Engl J Med* 1988; 319:902-7.
28. Brox AG, Courneyer D, Sternbach M, Spurl G. Hemolytic anemia following IV gamma globulin administration. *Am J Med* 1987; 82:633-5.
29. Moscow JA, Casper AJ, Kadis J, Fricke WA. Positive direct antiglobulin test results after intravenous immunoglobulin administration. *Transfusion* 1987; 27:248 9
30. Haque KN, Zaidi MH, Bahakim H. Ig M-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis. *Am J Dis Child* 1988; 142:1293-6.
31. Comenzo RL, Malachowski ME, Meissner HC et al. Immune hemolysis, disseminated intravascular coagulation, and serum sickness after large doses of immune globulin given intravenously for Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 20:926-8.
32. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with IV immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986; 1:217-8.
33. Ross MA. Immunoglobulins and stroke (letter). *Neurology* 1992; 42:1847.
34. Jayne DRW, Davies MJ, Fox CJV et al. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1991; 37:1137-9.
35. Ayliffe W, Haeney M, Roberts SC, Lavin M. Uveitis after antineutrophil cytoplasmic antibody contamination of immunoglobulin replacement therapy. *Lancet* 1992; 339:558-9.
36. Cross AS, Afving BM, Sadoff JC et al. Intravenous immunoglobulin. A cautionary note. *Lancet* 1984; 1:912.
37. Weisman LE, Lorenzetti PM. High doses of human intravenous immunoglobulin suppresses neonatal group B streptococcal immunity in rats. *J Pediatr* 1989; 115:445-50.
38. Siegel G, Byrne W, Cross A, Finbloom D. High-dose intravenous immunoglobulin may impair host defences. *Clin Res* (abstract) 1985; 333:419A.
39. Kim KS. High-dose intravenous immunoglobulin impairs antibacterial activity of antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:579-88.
40. Ballow M, White W, Desbonnet C. Modulation of in vitro synthesis of Ig and the induction of suppressor activity by therapy with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:595-602.
41. Biasi D, Corrocher R et al. Increased secretion of norepinephrine after intravenous gammaglobulin therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32:1026.
42. Reinhart WH, Berchtold PE. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet* 1992; 339:662-4.
43. Schwartz SA, Gordon KE, Johnston MV, Goldstein DW. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of seizure disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:603-7.
44. Berkman EM, Hilyer CD. Transfusion of plasma and plasma derivatives. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, eds. *Hematology: Basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991:1627-31.
45. Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Hunnack K, Gillis P. Intravenous Immunoglobulin and acute aseptic meningitis. *N Engl J Med* 1990; 323:614-5.

46. Rao SP, Teitlebaum J, Miller ST. Intravenous Immunoglobulin and aseptic meningitis. *Am J Dis Child* 1992; 146:539-40.
47. Constantinescu CS, Chang AP, Mc Cluskey KF. Recurrent migraine and intravenous immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1993; 329:583-4.
48. Vera-Ramirez M, Charlet M, Parry GJ. Recurrent aseptic meningitis complicating intravenous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1992; 42:1636-7.
- 48a. Özsoylu Ş. Aseptic meningitis and intravenous gammaglobulin treatment. *Am J Dis Child* 1993; 147:129.
49. Ellie E, Combe C, Ferer X. High-dose intravenous immunoglobulin and acute renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327:1032-3.
50. Rault R et al. Pulmonary and renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 1991; 36(2):83-6.
51. Chan-Lam D, Fitzsimons EJ, Douglas WS. Alopecia after immunoglobulin infusion. *Lancet* 1987 June 20 1987:1436.
52. Weisman LE, Cruess DF, Fischer GW. Standart versus hyperimmune intravenous immunoglobulin in preventing or treating neonatal bacterial infections. *Clin Perinatol* 1993; 20:211-24.
53. Page R, Friday G et al. Asthma and selective Ig subclass deficiency. *J Pediatr* 1988; 112:127-31.
54. Newberger JW, Takahashi MD et al. A single iv infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki Sy. *N Engl J Med* 1991; 324:1623-9.
55. Dalakas MC, İlla I, Dambrosia JM et al. A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329:1993-2000.
56. Debre M, Bonnet MC, Fridman WH et al. Infusion of gamma fragments for treatment of children with acute ITP. *Lancet* 1993; 342:945-9.
57. Noya FJD, Rench NA et al. Disposition of an iv preparation in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1988; 112:279-83.