

**T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YENİDOĞANIN İZOİMMÜN HEMOLİTİK HASTALIĞINDA
İNTRAVENÖZ İMMUNGLOBULİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE
OLUŞAN YAN ETKİLER**

Dr. Ebru KÖSTERELİ

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

2014

**T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YENİDOĞANIN İZOİMMÜN HEMOLİTİK HASTALIĞINDA
İNTRAVENÖZ İMMUNGLOBULİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE
OLUŞAN YAN ETKİLER**

Dr. Ebru KÖSTERELİ

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülcan TÜRKER
Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Şükrü HATUN
Etik Kurul Onayı: 2011/17**

2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kurucu üyesi ve Rektör Yard. Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şükrü Hatun başta olmak üzere kliniğimizin tüm öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde, tezimin hazırlanmasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Gülcan Türker'e,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma olanağı bulduğum tüm uzman doktorlara ve asistan arkadaşlarıma,

Her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim, tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan anneme, babama, ablam ve kardeşime,

Beni her zaman destekleyen ve yanımda olan eşime, fedakarlığın en büyüğünü yapan canım oğlum Yunus'a,

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Ebru KÖSTERELİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar	iii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 YENİDOĞANIN İZOİMMÜN HEMOLİTİK HASTALIĞI.....	3
2.1.1 Rh Uyuşmazlığı	3
2.1.2 ABO Uyuşmazlığı.....	5
2.1.3 Subgrup Uyuşmazlığı.....	6
2.1.4 Akut Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus.....	6
2.2 İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN (İVİG)	7
2.2.1 Üretimi ve Kimyasal Özellikleri.....	7
2.2.2 Etki Mekanizması	8
2.2.2.1 İVİG'nin Fc ilişkili etkisi.....	8
2.2.2.2 Antiidiotipik antikolar	9
2.2.2.3 Kompleman aracılı hasarın azaltılması.....	9
2.2.2.4 Sitokin yapımının düzenlenmesi	9
2.2.2.5 Antijen sunan hücreler, T ve B lenfositleri ile etkileşim	9
2.2.2.6 Dendritik hücrelerle etkileşim	9
2.2.3 Klinik Kullanımı	10
2.2.3.1 İVİG Kullanım Endikasyonları	10
2.2.4 İntravenöz İmmünglobulin Kullanımı Sonrası Oluşan Yan Etkiler	11
2.2.4.1 Genel Yan Etkiler	12
2.2.4.2 Sistemler Üzerine Olan Yan Etkiler	14
2.2.4.3 Diğer Sistemler Üzerine Olan Yan Etkiler	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
5. BULGULAR	25
6. TARTIŞMA	37
7. SONUÇLAR	45
8. ÖZET	46
9. İNGİLİZCE ÖZET	48
10. KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR

BUN	: Kan üre azotu
DİK	: Yaygın damar içi pıhtılaşma (<i>Dissemine intravasküler koagülasyon</i>)
DVT	: Derin ven trombozu
FDA	: ABD Gıda ve ilaç dairesi (Food and Drug Administration)A
Fe	: Demir
GBS	: Guillain-Barre Sendromu
GVHD	: Graft versus host hastalığı
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
Ig	: İmmunglobulin
İTP	: İmmun Trombositopenik Purpura
İVİG	: İntravenöz immunglobulin
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
JİA	: Juvenil idiyomatik artrit
KEDP	: Kronik enflamatuvar demyelizan polinöropati
MFS	: Mononükleer-fagositik sistemde
MG	: Myastenia gravis
MIC	: Mikst lenfosit kültürü
MS	: Multipl skleroz
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NK	: Natural killer
O₂	: Oksijen
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
SLE	: Sistemik lupus eritematosus
TEN	: Toksik epidermal nekrolizis
TİT	: Tam idrar tahlili
USG	: Ultrason

TABLULAR

Sayfa

Tablo 1. Yenidoğanın izoimmun hemolitik hastalığında İVİG alan ve almayan hastaların tanımlayıcı bulguları	25
Tablo 2. İVİG alan ve almayan hastaların beslenme şekillerinin karşılaştırılması....	25
Tablo 3. Sarılık nedeniyle tedavi alan yenidoğanlarda eşlik eden diğer hastalıklar. .	26
Tablo 4. İVİG alan ve almayan yenidoğanların sarılık nedenleri.....	27
Tablo 5. Yenidoğan izoimmun hemolitik hastalığında İVİG'in fototerapi ve yatış süresi üzerine etkisi.....	28
Tablo 6. İVİG alan ve almayan hastaların bilirubin değerlerinin karşılaştırılması... .	28
Tablo 7. ABO Uyumsuzluğu olan yenidoğanların her iki grupta sonuçlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 8. Rh Uyumsuzluğu olan yenidoğanların her iki grupta sonuçlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 9. Subgrup Uyumsuzluğu olan yenidoğanların her iki grupta sonuçlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 10. Karma Grup Uyumsuzluğu olan yenidoğanların her iki grupta sonuçlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 11. İVİG alan ve almayan hastaların sarılık nedenlerine göre kan değişim ihtiyaçları.....	31
Tablo 12. İVİG alan ve almayan hastaların birinci ayda kan transfüzyon ihtiyaçları	31
Tablo 13. Her iki grup arasında hematokrit değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 14. Her iki grup arasında hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 15. Her iki grup arasında lökosit değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 16. Her iki grup arasında lenfosit değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 17. Her iki grup arasında nötrofil değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 18. Her iki grup arasında trombosit değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 19. Her iki grup arasında Albümin-Sodyum değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 20. İVİG öncesi ve sonrası kan üre, kreatinin ve elektrolit değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 21. Her iki grup arasında Potasyum değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 22. Her iki grup arasında Klor değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 23. Her iki grup arasında kan üre değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 24. Her iki grup arasında BUN değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 25. Her iki grup arasında kreatin değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 26. İVİG alan ve almayan hastalarda NEK oluşumu	37

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sarılık kimyasal hiperbilirubineminin gözle görülebilen belirtisidir ve yenidoğan döneminin en sık karşılaşılan sorunlarından biridir. Sağlıklı term bebeklerin % 60'ında ve preterm bebeklerin % 80'ninde yaşamın ilk haftasında klinik olarak sarılık oluşur (1). Genellikle geçici bir durum olmakla birlikte, sağlıklı yenidoğanların çoğunda hayatın ilk haftası içinde ortaya çıkmakta ve bu bebeklerin çoğu sarılığın en fazla görüldüğü 3. ile 5. günlerde hastaneden taburcu edilmiş olmaktadır. Oysa bilirubin potansiyel toksik etkileri nedeniyle sarılıklı yenidoğanlar, ciddi hiperbilirubinemi, bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus riski açısından yakın takip edilmelidir (2). Sık görülen bu fizyolojik sarılık dışında çok çeşitli nedenlerle patolojik sarılıkta meydana gelebilmektedir. Patolojik hiperbilirubinemi bilirubin üretiminin artması durumudur ki; bunda en sık neden yenidoğanda izoimmun hemolitik hastalıktır. İzoimmünizasyon klasik olarak Rh ve ABO kan uyumsuzlukları nedeniyle meydana gelmektedir. Rh subgrupları ve diğer minor kan grubu uyumsuzlukları da hemolizle seyreden sarılıklı olguların % 3'ünden sorumludurlar (3-5). Fototerapi ve ciddi vakalarda kan değişimi kernikterusu önlemek ve perinatal mortaliteyi azaltmak için kullanılır. Yenidoğanın ciddi hiperbilirubineminde hem oksijenaz inhibitörleri ve intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavilerinin kan değişimi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (1,6,8). Yenidoğan izoimmün hemolitik hastalığında amaç hiperbilirubinemiye bağlı başta kernikterus riski olmak üzere diğer komplikasyonları da engellemektir. İVİG antikor üretim yetersizliğiyle karakterize primer ya da seçilmiş sekonder immün yetersizlik hastalarında yerine koyma tedavisinde kullanılmaktadır (11). Ayrıca İVİG yenidoğanın ciddi izoimmün trombositopenisi ve izoimmün hemolitik sarılıkta hemolizi inhibe ederek bilirubin yapımının azaltılması amacıyla kullanılmaktadır. (12,13). Ancak İVİG kullanımının kan değişimi ihtiyacını azalttığı gösterilmişse de (6,8,11,12,13) günümüzde yapılan çalışmalarda kan değişimi ihtiyacını azaltmadığı bildirilmektedir (46).

Yenidoğanlarda İVİG tedavisinin geniş kullanım alanının, özellikle fulminan sepsis tedavisinde adjuvan olarak güvenli ve tolere edilebilir olduğu görülmüştür

(9,11,14,15). Fakat İVİG infüzyonlarında % 20 kadar olumsuz tepkiler rapor edilmiştir. Yan etkilerin çoğu küçük ve geçicidir (11). Bununla birlikte, çeşitli ciddi sistemik reaksiyonlar % 2-6 oranında meydana gelmektedir (12). Bunlar trombotik, renal, hematolojik ve nörolojik komplikasyonlar, nadir olarak da gerçek anafilaktik reaksiyonlardır (11,13).

Bunlardan bazıları, özellikle trombotik olaylar, infüzyon sırasında oluşabilir (16,17). İzimmün neonatal trombositopenili bir vakada yüksek doz İVİG verildikten 3 gün sonra yenidoğan nekrotizan enterekoliti (NEK) bildirilmiş ve bu İVİG solüsyonunun hiperviskozitesinin bir sonucu olarak trombotik etkisine bağlanmıştır (9). Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nazokomiyal enfeksiyonları önlemek için yapılan kontrollü bir çalışmada İVİG verilen grupta NEK oranı % 12 iken kontrol grubunda bu oran % 9.5 çıkmıştır (14). Hemolitik hastalıklarda kullanılan yüksek doz İVİG'in de NEK yaptığı ile ilgili yayınlar mevcuttur (18).

Bu yüzden çalışmamızda izoimmun hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda İVİG tedavisinin etkinliği ve yan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 YENİDOĞANIN İZOİMMÜN HEMOLİTİK HASTALIĞI

Hastalık Rh negatif annenin Rh pozitif bebeğinin olması ya da, O grubu annenin A ya da B kan grubuna sahip bebeğinin olması durumunda meydana gelmektedir. Ancak, küçük kan grubu uyumsuzluğu da (Kell, Duffy, MNS sistemi ve P sistemi) aynı zamanda önemli bir neden olabilir.

2.1.1 Rh Uyuşmazlığı

Rh uygunsuzluğu 30 yıl öncesine kadar yenidoğanın önemli bir problemi iken anti-D İmmunglobulinlerin kullanılmaya başlaması ile zaman içinde tedavide önemli bir mesafe katedilmiştir. Rh birçok antijenik bölgesi olan büyük bir proteindir. Spesifik antikorların kullanımı ile bu antijenlerin pek çoğu tanımlanabilmiştir (C,c,D,E,e vb). C,c,D,E,e antijenleri vardır ancak d sembolü bir antijen varlığını değil D antijenin yokluğunu ifade eder ve Rh negatif kan grubu olarak tanımlanır. Rh uyumsuzluğunda rol oynayan antikorların % 90'dan fazlası yukarıda bahsedilen D antijenine karşı oluşan anti D antikorlarıdır.

Toplumdaki Rh hemolitik hastalığı sıklığını belirleyen en önemli faktör de işte bu Rh negatif (dd) kişilerin prevalansıdır. Beyaz ırkta bu oran % 15 civarındadır. Gebeliklerin % 9'unda Rh negatif annenin Rh pozitif bebek taşıdığı görülmüştür. Hemolitik hastalık ise bu riskli gebeliklerin küçük bir kısmında meydana gelir. Bunun nedeni olarak ilk gebelikte annedeki immünizasyonun yetersiz oluşu, antikor yapımı yeteneğindeki kişisel farklılıklar, riskli kadınların sadece bir kısmında antikor titresinin hastalık oluşturacak düzeye çıkması neden olarak gösterilmektedir (7).

Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığın meydana gelebilmesi için aşağıdaki şartların oluşması gerekir;

- Rh negatif bir anne ve Rh pozitif bir fetüs,
- Fetal eritrositlerin anne kanına geçmesi,
- Annenin fetal eritrositler üzerindeki D antijenine karşı sensitizasyonu

ve anti D antikorlarının yapımı,

- Bu antikorların plasenta yoluyla fetal dolaşıma geçmesi,
- Bu antikorların Rh pozitif eritrositlere yapışması,
- Antikorla kaplı fetal eritrositlerin yıkımı.

Gebelik boyunca az miktarda fetal kan anne dolaşımına karışır. Annenin primer immünizasyonu için 0.05-0.1 ml kan yeterli olmaktadır. Fakat asıl sensitizasyon doğum sırasında fetomaternal kanama ile olmaktadır. Bu nedenle de Rh pozitif fetüs ile gebelikte sensitizasyon ihtimali düşüktür ve hemolitik hastalık görülme sıklığı az olmaktadır. Fakat sonraki gebeliklerde bu olasılık gittikçe artmaktadır. Toksemi, sezaryen, plasentanın elle çıkarılması gibi durumlarda plasentadan anneye kan geçişi fazla olduğundan Rh immünizasyonu daha fazla olmaktadır. İlk gebelikte Rh immünizasyonu olması genellikle öncesinde düşük, yanlış kan transfüzyonu, dış gebelik gibi fetomaternal kan geçişinin olduğu ya da Rh pozitif eritrositlerle karşılaşmanın olduğu durumlarla ilişkilidir. Annede ilk oluşan IgM anti-D antikorlardır. Daha sonra IgG anti-D antikorlar oluşur ve indirekt coombs testi pozitifleşir. Plasentadan geçebilenler sadece IgG antikorları olduğu için anne kanındaki IgG düzeyleri annenin sensitizasyonu göstermesi bakımından oldukça anlamlıdır. Eğer fetüs ve anne arasında Rh uygunsuzluğuyla beraber ABO uygunsuzluğu da varsa bu kez anne kanına geçen fetal eritrositler annede bulunan doğal anti-A ve anti-B antikorları tarafından ortadan kaldırılır. Bu nedenle Rh uygunsuzluğu ve ABO uygunsuzluğu birlikte olan gebeliklerde Rh sensitizasyonu daha az görülür ve hastalık daha hafif atlatılır. Fetüse geçen IgG anti-D antikorları fetal eritrositlere bağlanarak direkt coombs testini pozitifleştirir. Bu antikorların miktarına göre fetal eritrositler değişik derecelerde hemolize uğrarlar (7).

Klinik olarak bebeklerde sarılıktan ağır hidropsa kadar uzanan değişik bulgu ve belirtiler ortaya çıkar. Anti-D antikorların etkisiyle eritrositlerin yıkılması, fetal anemiye bu da daha fazla eritrosit yapımına yol açar. Kemik iliğindeki eritrosit yapımı, yıkımı karşılayamaz hale geldiği zaman başta karaciğer ve dalakta olmak üzere ekstramedüller hematopoez başlar. Ekstramedüller hematopoezde eritrosit maturasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlar ve böylece hastalık eritroblastozis fetalis adını alır. Hidrops fetalis gelişen olgularda anemi ile birlikte asit, yaygın ödem, plevral ve perikardial

effüzyonlar bulunabilir. Fetal dönemde oluşan bilirubin plasenta tarafından temizlendiği için bu bebeklerin doğumdaki bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin altındadır, ancak ilk yarım saat içinde bilirubin düzeyi hızla yükselebilir. Coombs testi pozitifdir, retikülosit sayısı artmıştır. Ağır eritroblastosis fetaliste, nonkonjuge bilirubinle birlikte konjuge bilirubinde artış da eşlik edebilir. Bunun nedeni gelişen konjestif kalp yetmezliğine bağlı oluşan karaciğer konjesyonu, ekstramedüller hematopoezin sinüzoidlere yaptığı bası ve koyulaşmış safra sendromudur. Kord kanındaki bilirubin ve hemoglobin düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında paralellik vardır (27). Prenatal dönemde, Rh sensitizasyonu, anne plazmasında anti-D bakılarak tanınabilir. Fetal ultrasonografi ile hidropsun derecesi belirlenebilir. Amniosentez yapılarak da amnion sıvısı içindeki bilirubin konsantrasyonu ölçülebilir. Bebeğin hematokrit düzeyi % 30'un altına düştüğü durumlarda intrauterin (tercihen intravasküler) eritrosit transfüzyonu yapılması önerilmektedir. Bu transfüzyonlar belli aralıklarla tekrarlanarak fetusun sağlıklı doğmasına çalışılır (10,20).

Rh hemolitik hastalıkta ağır anemi ve ensefalopati dışında başka ciddi komplikasyonlarda meydana gelebilmektedir. Bunların arasında hipoglisemi, pulmoner hemoraji, koagülasyon bozuklukları, uzamış sarılık sayılabilir.

2.1.2 ABO Uyuşmazlığı

Bir başka izoimmun hemolitik hastalık nedeni ABO kan grubu uygunsuzluklarında meydana gelmektedir. Normal şartlarda A ve B kan grubundaki kişilerde bulunan anti-A ve anti-B izoantikörleri IgM tipinde olduklarından plasentayı geçemezler. Oysa 0 kan grubundaki kişilerde bulunan izoantikörlerin çoğu IgG tipindedir. Bu nedenle de ABO uygunsuzluklarında genellikle anne 0, fetus A veya B kan grubundandır. Doğal IgG antikörleri yiyeceklerin ve bakterilerin taşıdığı A ve B maddelerinin sürekli uyarısı sonucu oluşmaktadır. Kimi annelerde geçirilmiş tekrarlayan enfeksiyonların, parazitözlerin neden olduğu yüksek titre antikörlerin oluştuğu düşünülmektedir. Bu da ilk gebeliklerde daha yüksek ABO uygunsuzluklarının görülmesine neden olarak gösterilmektedir. Gebeliklerin % 15 kadarında ABO uygunsuzluğu görülmektedir. Buna karşın gebeliklerin % 3'ünde eritrosit antikor reaksiyonuna rastlanmaktadır. Önemli hemoliz ise canlı doğumların % 1'den azında rastlanmaktadır. ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık Rh

uygunsuzluğuna bağlı gelişen hastalıktan daha hafif seyretmektedir. Bunun nedeni (36);

1-Annede oluşan ABO antikorlarının çoğu IgM cinsinden olduğu için plasentadan geçmez. Ancak O grubu annelerde, A ve B gruplarına karşı gelişen antikorların bir kısmı IgG cinsinden olduğu için plasentadan geçer.

2-Fetal A ve B antijenlerinin antijenik özellikleri zayıftır.

3-Annede oluşan antikor plasentadaki A ve B antijenleri tarafından tutulduğu için fetal dolaşıma girmez.

4-Eritrositler üzerinde bulunan A ve B antijenleri diğer doku hücreleri üzerinde, ayrıca dolaşımda serbest olarak da bulunduğundan fetusa geçen antikorlar eritrositlere ulaşmadan diğer antijenler tarafından tutulur. A ve B antijeninin eritrositler dışındaki dokularda da bulunmasından dolayı antikorların sadece eritrositlere değil başka dokularda bağlanmasıdır. Bu da eritrositlerin önemli kısmının hemolizden kurtulmasına yol açar.

ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalıkta sarılık ilk 24 saatte meydana gelir. Anemi hafiftir veya görülmeyebilir. Bazı vakalarda kernikterus erken dönemde görülecek kadar ağır da olabilir. Hidrops fetalis ender görülen bir durumdur (7).

2.1.3 Subgrup Uyuşmazlığı

Subgrup uyuşmazlıkları yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının % 3'ünden sorumlu olan bu antijenlerden en fazla bilinenleri, Kell, Duffy, Kidd ve MNS olup Rh hastalığına benzer hemolize yol açarlar. Özellikle Kell uygunsuzluğu şiddetli olabilir ve intrauterin müdahale gerektirebilir. Klinik tablo hafif anemiden şiddetli hemolitik hastalığa kadar değişir. Tanı ve tedavisi Rh uyuşmazlığına benzer şekildedir (7).

2.1.4 Akut Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus

Hiperbilirubinemiye eşlik eden en önemli komplikasyon serumdaki yüksek indirekt bilirubin seviyelerine bağlı olarak görülen bilirubin ensefalopatisi ve kernikterustur. Bilirubin ensefalopatisi doğumu takip eden ilk hafta içerisinde bilirubin toksisitesine bağlı meydana gelen akut merkezi sinir sistemi bulgularıdır. Kernikterus ise bazal ganglionlar ve çeşitli beyin sapı nükleuslarının bilirubinle

boyanmasına bağlı oluşan kronik ve kalıcı sekeldir (1). Prematürelde, asfiksi, intraventriküler hemoraji, hemoliz ve bilirubinün albumine bağlanması engelleyen ilaçların kullanılması durumlarında kernikterus daha düşük bilirubin seviyelerinde meydana gelebilir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda kernikterus gelişimine neden olacak kesin bir serum bilirubin seviyesi tesbit edilememiştir. Bilirubinün serum seviyesi <25 mg/dL olan, hemolizi ve başka sorunu olmayan term bebeklerde kernikterus gelişimi nadirdir. Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda da kernikterus gelişebilir ancak sık rastlanan bir durum değildir ve bilirubin seviyesi 30 mg/dL'yi aştığında görülebilmektedir. Yüksek bilirubin seviyesine maruziyet süresi ve beyin bariyerini geçen bilirubin konsantrasyonu nörotoksisite gelişimi için önemli faktörlerdir. Bebek ne kadar az matürse kernikterus gelişme riski o kadar yüksektir (1).

2.2. İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN (İVİG)

2.2.1 Üretimi ve Kimyasal Özellikleri

İVİG seçilmiş donör popülasyonunun plazma havuzundan elde edilmiş immünglobulin deriveleri solüsyonudur. Minimum 1.000 olmakla birlikte genellikle de 3.000 ile 10.000 arasında sağlıklı donörün kanlarından elde edilmektedir. Çok sayıda donörden hazırlanması nedeniyle donörlerin doğal enfeksiyon ve immunizasyon ile oluşmuş çok çeşitli tipteki antikorlarını içerirler. Kullanımda olan İVİG preparatları, IgA ve IgG subgrupları yönünden aralarında minör farklılıklar içerirler. Ticari bir İVİG preparatı % 95 ve üzeri IgG, % 2.5'den az IgA ve IgM içerir. IgG subgrupları ise donör havuzunun içeriğine göre; IgG1 % 55-70, IgG2 % 30-38, IgG3 % 0-6, IgG4 % 0.7-2.6 şeklinde değişen oranlarda bulunur. Günümüzde pek çok hastalıkta giderek artan endikasyonda kullanılmaktadır. Nitekim 1992'de her 1000 kişi başına kuzey Amerika'da 2.2 gr, Avrupa'da 2,6 gr ve Japonya'da 0,6 gr İVİG tüketilmiştir. Pürifiye immünglobulin glukoz, maltoz, glisin, sükroz, mannitol veya albumin ile stabilize edilir.

Plazma osmolaritesinin 280-296 mOsm/L olmasına karşın İVİG preparatların konsantrasyonları 1000 mOsm/L'yi geğebilmektedir. Bu hiperosmolar olan sıvı aşırı sıvı şiftine yol açarak sonrasında hemodinamik değişikliklere neden olabilmektedir

(18,29). İVİG solüsyonlarının dayanıklı kalabilmeleri için optimal pH'nın 4-4.5 düzeylerinde olması gerekmektedir. Bu pH düzeyinde agregatlar sınırlanmış halde stabilizatöre ihtiyaç duymamalarına karşın fizyolojik pH'a gelindiğinde aktifleşmektedirler (29). Stabilizatör olarak kullanılacak maddelerinde ek yan etkileri oluşturmaları mümkündür (30). Örneğin İVİG solüsyonları içindeki sükröz ve stabilizer maddeler renal fonksiyonların bozulmasına yol açabilmektedir (31,32). İVİG'in ortalama yarı ömrü üç haftadır.

2.2.2 Etki Mekanizması

IgG molekülü, dört polipeptid zincirden (iki hafif, iki ağır) oluşmaktadır. Hem hafif hem de ağır zincirlerin değişken (V) ve sabit (C) olarak belirtilen bölümleri mevcuttur. Bir hafif ve bir ağır zincir disülfid bağla kovalent olarak bağlanır. Hafif ve ağır zincirin değişken kısımları non-kovalent olarak bağlanmıştır ve antijen bağlayan kısmı oluşturmaktadır. IgG'nin hücrelerle bağlantısını Ig G'nin Fc kısmı sağlamakta ve Fc reseptörleri aracılığıyla fagositlerde, B hücre ve diğer antijen sunan hücrelerle karşılıklı iletişim meydana gelmektedir. İVİG etkisini Fc reseptörlerinin ekspresyon ve işlevlerinde değişiklik yaparak, sitokin ağı ve kompleman aktivasyonu ile etkileşerek, antiidiotipik antikolar, dentritik hücrelerde değişiklik yaparak, T ve B hücrelerini uyararak ,diferansiyon ve diğer işlevlerinde değişiklik yaparak göstermektedir. Yenidoğanın hemolitik hastalığında İVİG, retiküloendotelyal sistem hücrelerindeki Fc reseptörlerini bloke ederek eritrositlerin bu hücrelerle temasını ve hemolizini önler (33,35).

2.2.2.1 İVİG'in Fc ilişkili etkisi

IgG antijenik hedefleri tanıyan ve antikor değişkenliğini sağlayan Fab bölgesini içerir. Fc bölgesi; antikorun fagositler üzerinde ki Fc gamma reseptörleri ile bağlanmasını sağlar. Hedef hücrelerde bu İVİG'in Fc parçası ile Fc γ R'nin etkileşmesi; İVİG'in enflamasyonu engelleyici etkisini açıklamaktadır. Trombositlere karşı gelişen antikolarla karakterize bir hastalık olan immun trombositopenik purpura (İTP) trombosit temizlenmesi retiküloendotelyal sistemdeki makrofaj ve monositlerde bulunan Fc γ R ile otoantikoların etkileşmesi

ile gerçekleşmektedir. Kompetitif bir şekilde İVİG ile FcγR'leri kaplanınca İTP'de trombositler daha fazla yıkılmamakta ve sayısı artmaktadır (33,35-38).

2.2.2.2 Antiidiotipik antikolar

İVİG ile otoantikoların idiotipik determinantlarının etkileşimi invivo olarak İVİG'in otoreaktif B hücre klonu üzerindeki etkisini açıklar. Hastalıkla ilişkili antikolara karşı antiidiotiplerin olması İVİG'in Myastenia Gravis (MG), Lambert-Eaton sendromu ve antikor aracılı nöropatilerdeki etkinliğini açıklamada faydalı olmaktadır (35,36).

2.2.2.3 Kompleman aracılı hasarın azaltılması

Kompleman ile İVİG etkileşmesi sonucu C5b- 9 membranata kompleksini, dolayısıyla kompleman aracılı doku hasarı oluşmaz. İVİG'in asıl anti enflamatuar etkisi buna dayanır. Ciddi dermatomyozit, Guillain Barre sendromu (GBS), MG ve Kawazaki hastalığında bu mekanizma ile etkin olmaktadır (35,36).

2.2.2.4 Sitokin yapımının düzenlenmesi

Özellikle enflamatuar myopati, demyelizan nöropati ve MG gibi nörolojik hastalıklarda İVİG anti enflamatuar etkisini sitokin yapımının düzenlenmesi ile yapmaktadır (33).

2.2.2.5 Antijen sunan hücreler, T ve B lenfositleri ile etkileşim

İmmünglobulinlerin idiotiplerine bağlanma yanında İVİG T, B hücreleri ve monositlere de bağlanarak otoreaktivitenin kontrolünü ve self toleransın teminini sağlamaktadır (33).

2.2.2.6 Dendritik hücrelerle etkileşim

Dendritik hücreler (DH), T hücre aktivasyonunda İVİG'in birincil immün baskılayıcı etkisini sağlayan araçlardır. Yüksek tedavi edici dozlarda sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında İVİG dendritik hücre gelişimini engelleyerek HLA ve CD80/CD86 ekspresyonunu engeller. Tam tersi düşük dozlarda ise DH diferansiyasyonunda etkindir. Yaygın değişken immün yetmezlik durumunda bozuk olan DH gelişimi İVİG ile düzeltilmektedir (33).

2.2.3 Klinik Kullanımı

İVİG ilk kullanımı antikor üretim yetersizliğiyle karakterize primer ya da seçilmiş sekonder immün yetersizlik hastalarında yerine koyma amaçlı olmuştur (4). Şu an otoimmün ve enflamatuar hastalıklarda çok geniş kullanım alanı bulmuştur. İVİG genel ve neonatal dönemde kullanım endikasyonları aşağıda gösterilmiştir.

2.2.3.1 İVİG Kullanım Endikasyonları

A. Yerine Koyma Tedavisi (Düşük doz)

- 1- Birincil immün yetmezlik hastalıkları
- 2- İkincil immün yetmezlik hastalıkları
- B hücre malign hastalıkları (KLL, MM)
- HIV enfeksiyonu

B. İmmünomodulator etki (Yüksek doz)

1-Hematolojik Hastalıklar

- İTP*
 - Edinsel immün trombositopeni
 - Otoimmün nötropeni
 - Otoimmün hemolitik anemi
 - Parvovirus B 19'a bağlı kırmızı küre aplazisi
 - Faktör VIII antikor otoimmün
 - Edinsel Von Willebrand hastalığı
- ##### 2- Nörolojik hastalıklar
- Guillain-Barre Sendromu (GBS)*
 - Kronik enflamatuar demyelizan polinöropati (KEDP)*
 - Multifokal motor nöropati*
 - Multipl skleroz (MS)
 - Myastenia gravis (MG)*
 - Lambert-Eaton sendromu
 - Stiff person sendromu
- ##### 3-Romatolojik Hastalıklar
- Kawazaki hastalığı*
 - ANCA pozitif sistemik vaskülit
 - Polimyozit

- Dermatomyozit*
- Antifosfolipid sendromu
- Tekrarlayıcı spontan düşük
- Romatoid artrit ve Felty sendromu
- Sistemik lupus eritematozus (SLE)
- Juvenil idiopatik artrit (JIA)
- 4- Dermatolojik Hastalıklar
- Toksik epidermal nekrolizis(TEN)
- Otoimmün ciltte bülleme yapan hastalıklar (Büllöz pemfigoid)*
- Streptokokal toksik Şok sendromu
- Steroid bağımlı ciddi atopik dermatit
- 5-Diğer durumlar
- Graft versus host hastalığı GVHD*
- Sepsis
- Steroid bağımlı astım
- *İVİG etkisinin kontrollü çalışmalarla kanıtlandığı hastalıklar (39,40).

Neonatal dönemde İVİG kullanım endikasyonları:

- 1-Yenidoğan hemolitik hastalığı
- 2-Yenidoğan alloimmün trombositopeni
- 3-Preterm infantların sepsis tedavi ve profilaksisi
- 4-Parvovirüs B19 infeksiyonu koadjuvan olarak
- 5-Neonatal hemokramatozis
- 6-Neonatal alloimmün nötropeni
- 7-Neonatal Kawasaki hastalığı

2.2.4 İntravenöz İmmünglobulin Kullanımı Sonrası Oluşan Yan Etkiler

Tüm kullanımlar dikkate alındığında olguların yaklaşık % 10'unda ürüne bağlı yan etkiler görülmektedir. Çocukluk çağı İTP olgularının % 5'inde (41) yenidoğan sepsisli olguların % 0,5'inde (42), erişkin İTP olgularının % 2,2 'sinde (43) ve erişkin hipo-agammaglobulinemilerin % 10'unda kullanım esnasında hafiften ağıra kadar değişen yan etkiler bildirilmektedir. Olası yan etkiler organ sistemleri veya başlangıç zamanına göre ani veya gecikmeli olarak diye adlandırılabilir.

İnfüzyon sırasında meydana gelen ve hızı ile ilişkili reaksiyonlar, (IgA eksikliği hastalarında) gerçek IgE aracılı anafilaksi, baş ağrısı ve eş zamanlı enfeksiyon ile ilişkili reaksiyonları kapsar. Gecikmeli reaksiyonlar genellikle saatler günler sonra ortaya çıkan, baş ağrısı ve aseptik menenjit, akut böbrek hasarı, hemoliz, venöz tromboz ve miyokard enfarktüsü olasılığını, geçici iskemik atak ve inmeyi kapsar. Bunlardan bazıları özellikle trombotik olayların, bununla birlikte, aynı zamanda infüzyon sırasında da oluşabilir.

2.2.4.1 Genel Yan Etkiler

İnfüzyon hızı ile ilgili tepkiler oldukça yaygındır ve nadiren ciddidir (44,45). İnfüzyon hızı ile ilgili reaksiyonların oluş mekanizması bilinmemektedir. Çeşitli olasılıklar şunlardır; yeni oluşturulmuş immün kompleksleriyle ya da IgG agregatlarıyla kompleman aktivasyonu, İVİG preparatlarında aktif kinin veya kallikrein varlığı, İVİG tarafından uyarılan prostoglandin veya diğer eikozanoidlerin sekresyonu, sitokinlerin serbest bırakılması ve Fc gamma reseptörlerinin çapraz bağlanmasıdır.

Filojistik reaksiyon: Akut enfeksiyon başlangıç semptomlarına benzer. Titreme, ateş, kızarma, kas ağrıları, halsizlik, bulantı veya kusma, baş ağrısı gibi. Hastada bu semptomlar yeni antijenlerin ya da patolojik antikorların İVİG aracılığıyla bağlanması, kronik hastada mevcut olan antijen ve antikor arasında etkileşimleri neden olabilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar: Kızarma, taşikardi, göğüste sıkışma hissi veya nefes darlığı, göğüs ve bel ağrısı, bulantı ve kusma, ani anksiyete şeklinde ortaya çıkabilir. Gerçek anafilaksiden farklı olarak hipotansiyon değil, hipertansiyon, takipne ve taşikardi mevcuttur. Bu reaksiyonlar IgE aracılı değildir. Gerçek anafilaksi gibi infüzyon başlamasından kısa süre sonra olur. Genelde infüzyon hızıyla ilişkilidir. Bu reaksiyonlar İVİG bileşenlerine karşı spesifik IgE ile meydana gelmediğinden sonraki infüzyon sırasında şiddetli olması ve tekrarlaması olası değildir.

Ürtiker: İyi tolere edilen ürün infüzyonundan sonra başka ürün ile infüzyon, izole yaygın flushing, ürtiker oluşturabilir. Bu ürtikeryal reaksiyonun nedeni tam

bilinemesede İVİG'in aktif kininleri, bağışıklık kompleksleri, diğer proteinleri içermesi gibi olası açıklamalar yapılmaktadır.

Tedavinin verilme hızı azaltıldığında (örneğin 0,001 ml/kg/dk) ya da tedaviye kısa bir süre ara verildiğinde semptomlar ortadan kalkmaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması ile yanıt alınamayan ve yineleyen reaksiyonların varlığında filojistik ve anafilaktik reaksiyonlarda kısmen prostoglandinler eşlik ettiğinden erişkinde asetil salisilik asit (15 mg/kg/doz) veya asetaminofen (15 mg/kg/doz), kızarma, kaşıntı ve ürtiker için intravenöz difenhidramin (1 mg/kg/doz), hidrokortizone (6 mg/kg/doz, max 100 mg) infüzyondan 1 saat önce verilerek yan etkiler önlenabilir. Gereğinde 2-4 saat sonra dozlar yinelenabilir. Diğer infüzyonlarda benzer reaksiyon riskini azaltmak için premedikasyon olarak verilebilir. Glukokortikoidler ilave edilebilir. İVİG tedavisi esnasında yan etki sık gelişen olgularda, İVİG preparatının veya lot numarasının değiştirilmesi önerilmektedir. Ancak devam eden ve şiddetlenen yan etkiler İVİG kullanımının sonlandırılmasını gerektirir.

Anafilaksi: İVİG tedavisine bağlı olarak gelişen gerçek anafilaktik reaksiyonlar nadirdir. Bu gibi reaksiyonlar genellikle selektif Ig A eksikliği, Ig A eksikliği ile birlikte Ig G subgrup eksikliği veya sık görülen değişken immun yetersizlik gibi Ig A düzeyinin çok düşük olduğu ve serumunda Ig A'ya karşı antikor oluşturabilen olgularda görülür. Selektif Ig A eksikliği olan hastaların % 40'ında ve sık görülen değişken immun yetersizlikli hastaların % 10'unda serumda anti-Ig A antikorları mevcuttur. Ancak bu anafilaktik reaksiyonlar daha çok Ig E yapısındaki anti-IgA antikorlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Çok düşük konsantrasyonlarda Ig A içeren preparatlar bu gibi olgularda iyi tolere edilmektedir (43).

HIV, Hepatit Patojenlerinin Taşınması: Herhangi bir kan ürününden enfeksiyon ajanının geçme potansiyeli her zaman mevcuttur. 1993-1994 yılları arasında ABD'de İVİG tedavisine bağlı olarak, 112 olguda hepatit C virüsüne rastlanmıştır. Hepatit C'nin geçişinin görülmesinden sonra FDA tarafından çok sıkı güvenlik tedbirleri uygulanmaya başlanmıştır. Tüm kan ürünleri için önemli sorun olan virus nakli İVİG'de kullanılan virus ayıklama yöntemleriyle en aza indirilmiştir. AIDS için yanlış pozitif sonuçlar elde edilmesine rağmen virüsü geçirdiğine dair literatür verisi yoktur. John ve ark. 1979 yılında intramusküler 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. İVİG ile pasif olarak antiviral ve antibakteriyel antikorların geçişi infüzyon sonrası 1-2 aya kadar serolojik sonuçların etkilenmesine yol açmaktadır. Kızamık aşısına karşı antikor yanıtı standart doz İVİG tedavi sonrası 5 ay için inhibe olmakta, rubella için ise bu süre 2 ay olmaktadır. Bu nedenle canlı viral aşuların konakta serokonversiyon sağlayabilmesi için immunglobulin tedavisinden 3-4 ay sonra yapılması önerilmektedir (14).

2.2.4.2 Sistemler Üzerine Olan Yan Etkiler

I. Hematolojik Yan Etkiler

İVİG hematolojide geniş bir kullanım alanı bulmasına rağmen, önemli hematolojik sorunlarada neden olmaktadır.

1.Hemoliz: İlacın etkilerinden biri de hemolizdir. Eritrositlerin immunglobulinlerle kaplanması ve Mononükleer-fagositik sistemde (MFS) Fc reseptörlerince yıkımı sonucu gelişir. Özellikle İTP'de bu etki trombositopeninin düzelmesine yardımcı olur (47). Bu etkiyi 1986'da Nakamura ve ark. yüksek doz İVİG'le tedavi edilen İTP'li bir olguda gözlemlemişlerdi. Hemoliz çoğu kez vücut tarafından kompanse edilebilecek boyutta olmasına rağmen, transfüzyona ihtiyaç duyulan derin hemolizlerin görüldüğü de bilinmektedir.

2.Nötropeni: Geçici nötropeni İVİG infüzyonu sonrası oluşabilir. Bunun nedeni olarak IgG ya da kompleman aracılı nötrofil aktivasyonu ve adezyon molekülü damar içi nötrofil agregasyonuna neden olur. Preparatlarda mevcut olan antinötrofilik antikorlar İVİG alan hastalarda nötropeniye yol açabilirler. Lassiter ve ark. 1993'de İVİG kullanılan bir süt çocuğunda geçici immün nötropeni geliştiğini bildirmişlerdir (51-54).

3.DİK: Ürünlerin donör kaynaklı anti-A1 antikorları kapsaması, ABO uyumsuzluğuna ve DİK'e neden olabilmektedir. Nitekim 1992'de Comenzo ve ark. yüksek doz (2 g/kg/doz) İVİG kullanılan bir Kawasaki olgusunda DİK geliştiğini bildirmişlerdir (55).

4.Lenfopeni: İVİG sonrası nadir olarak lenfopeni gelişir. Bu olgularda ise lenfosit değerleri bazal değerlerin % 33 altına düşmekte ve 30 günde tedavi öncesi düzeylere ulaşmaktadır (56).

5.Tromboz: Önceleri İTP olgularında daha sonra başka endikasyonlarla İVİG kullanılan olgularda gözlemlenen trombotik olaylar (57) beyin felçlerine, miyokard enfarktüslerine neden olabildikleri gibi, fatal olarak da seyredilmektedirler (58). Yüksek doz (>1 gr/kg) İVİG hızla verildiğinde trombotik yan etkilerden koroner sendrom, miyokard enfarktüsü, geçici serebral iskemi atak, inme ve akut emboli yanı sıra derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir (59-63). Bir nöroloji merkezinin 62 hastada iki yılda yaptığı 616 İVİG infüzyonunda, infüzyonun 2 haftası içinde 5 hastada tromboembolik olay meydana gelmiş (64). Kontrol immünglobulin tedavisi yapılan 2009 olguda tromboembolik olaylar için risk faktörleri olarak doz ve uygulama hızına ek olarak koroner arter hastalığı, sigara kullanımı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, diyabet ve hiperlipidemi ve belirlenmiştir (65). Bunun yanında diğer verilerde kalıtsal hiperkoagülabilite, uzun süreli katater kullanımı, otoimmünite, ileri yaş, östrojen kullanımı, önceki trombotik olaylar, hareketsizliğinde tromboemboli riskini artırabileceği düşünülmektedir. Ek olarak post infüzyon hiperviskoziteye katkıda bulunan faktörlerinde risk faktörü olduğuna inanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek Ig G konsantrasyonları serum ve bütün kan (66,67) viskozitesini yükseltmiş olabilir. Çoğu hastada kan viskozitesinde geçici artışın tolere edilmesine rağmen diğerleri muhtemel yüksek viskozite ve komplikasyonlara daha duyarlı olabilir ve hassas damar yataklarında akım yavaşlamıştır. Protein yükün neden olduğu artan viskoziteye ek olarak bazı formulasyonlarda İVİG şekerler ya da diğer osmotik açıdan aktif stabilizatörlerin büyük miktarlarda yarattığı hipertonic koşullar eritrosit ve trombosit (68,69) üzerindeki etkileri ile tromboembolik komplikasyonlara doğru eğilim gösterebilir. Ancak yenidoğan nekrotizan enterekolit ile birlikte olan izoimmun neonatal trombositopenili vakada yüksek doz İVİG verildikten 3 gün sonra hiperviskoziteye bağlı trombotik etki ortaya çıktığı bildirilmiştir (22). İVİG ürününe özgü aktive pıhtılaşma faktörleri ve diğer protrombotik proteinlerin eser miktarda olması post infüzyon tromboz riskine katkıda bulunabilir. 2009 ve 2010 yıllarında tek bir intravenöz ürün tromboembolik olayların insidansında belirgin bir artış ile ilişkili

bulunmuş ve geri çekilmiş, içeriğinde Faktör XIa'nın yüksek miktarlarda içerdiği belgelenmiştir (70). 2013 yılında FDA İVİG preparat kutularına tromboz riski hakkında daha fazla bilgi ilave edilmesi gerekliliğiyle ilgili etiketler eklenmiş ve ürün içeriğinde tromboemboli riski teşkil eden maddelerin araştırılması üretim sürecine eklenmiştir. Tedavi ve önlem için; uygulama öncesi yeterli hidrasyon sağlanmalı, düşük osmolarite ile hazırlanan ürünler tercih edilmeli, yüksek dozlardan kaçınılmalı, düşük doz aspirin ve antiplatelet ilaç ile profilaksi, trombositopenili hastalara heparin uygulaması, yatalak hastalarda pıhtı değerlendirmek için doppler yapılması önerilir. Hiperviskozite sendromlu hastalarda kan viskozitesinin değerlendirilmesi yüksek ise düşürmek için plazma değişimi önerilse de bu yaklaşım resmen çalışılmamıştır.

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 sitoplazmik antikorlar (ANCA) immun hemolize ve immun nötropeniye neden olurlar. İlacın verilmesiyle ANCA nakledilebileceği ve serumda ANCA aktivitesinde geçici artış olduğu bildirilmiştir (71). Bir vakada İVİG sonrası bu antikorlara bağlı olarak üveit görüldüğü 1992'de Ayliffe ve ark.'ınca bildirilmiştir (72). Yüksek dozda kullanılan İVİG, MFS'de Fc reseptör blokajı yapar, ayrıca ilaç nötrofillerde bulunan reseptörleri Fc uçlarıyla, mikroorganizmalarda bulunan reseptörleride Fab ucuyula bloke eder. Bu mekanizmalardan dolayı İVİG'in mikrobiyal klirensi ve antibiotiklerin antibakteriyel aktivitesini bozduğu iddia edilmektedir (73,76). İlacın bu özelliği nötropenik/immunosüpresif tedavi alan hastalarda daha da önemlidir. Yüksek dozda kullanılan İVİG'in immunosüpresif etkisinin de eklenmesiyle nötropenik olgularda enfeksiyonlar daha da şiddetlenebilir. Nitekim yüksek doz İVİG alan bir olguda Candida sepsisi görüldüğü, başka olgularda antibiyoterapiye rağmen Grup B streptokok enfeksiyonlarının arttığı bildirilmektedir (74). Son zamanlarda düşük dozda İVİG kullanımıyla sepsislerde mortalitenin azaldığı, yenidoğanlarda bile immünolojik ve hematolojik iyileşmenin sağlandığı görülmüştür (77). Yüksek doz İVİG 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 (55). Kanımızca bu immun cevaba ürünle pasif olarak nakledilen immun kompleksler de katkıda bulunmaktadır. İVİG kullananlarda dikkat edilecek önemli bir noktada ilaç verildikten sonra yapılan invivo ve invitro immünolojik tanı testlerinin yorumudur. Özellikle yüksek dozları takiben lenfositlerin invitro mitojene olan cevapları mikst lenfosit kültürü (MIC), natural killer (NK) lenfosit aktivitesi ve antikora bağlı hücrel sitotoksosite baskılanır. Ancak gecikmiş aşırı duyarlılık deri testleri, T ve B lenfosit yüzey işaretleyicileri ile T lenfosit çoğalma yeteneğinde değişiklik olmaz (78).

III. Kardiyovasküler Sistemle İlgili Yan Etkiler

Hızlı İVİG infüzyonları; ateş basması, terleme, kızarma, nabız ve tansiyon değişikliklerine neden olmaktadır. Bu değişikliklerde ani salınan noradrenalinin rolü olabileceği düşünülmektedir (79). Bu nedenle perfüzyona ağır ağır başlanır, sorun görülmediğinde hızlandırılır. Yüksek doz İVİG kullanımına bağlı önemli bir sorunda plazma/tam kan viskozitesinin artışıdır (80). Bu değişimler kan akımını bozar ve birçok sorunun başlatıcısı olabilir. Nitekim yenidoğanlarda İVİG sonrası görülen nekrotizan enterokolit (NEK) ve intraventriküler kanamalar, çocuk ve erişkin olgularda tedavi sonrası gelişen miyokard enfarktüsleri ve beyin felçleri buna bağlanmaktadır (81,82).

IV. Merkezi Sinir Sistemine Ait Olan Yan Etkiler

Son yıllarda durdurulamayan merkezi konvülsiyonların tedavisinde de kullanılan İVİG'ler olumlu etkileri yanında Merkezi sinir sisteminde (MSS) birçok istenmeyen sorunlara da neden olurlar (83).

Baş ağrısı, aseptik menenjit ve nörolojik yan etkiler

İlk kez İVİG uygulanan olguların çoğunda başlangıçta görülen baş ağrısı, bulantı ve kusma çoğunlukla basit kabul edilmekte, semptomatik tedavi ile düzelmektedir. Ancak bunların bir kısmında gelişen baş ağrısının aseptik menenjit nedeniyle olduğu (84) ilk kez Kato ve ark. bildirmiş, daha sonra da bir çok araştırmacı tarafından da doğrulanmıştır (85). Yüksek doz alan hastalarda başağrısı, bulantı, kusma, fotofobi, ağrılı göz hareketleri ile ortaya çıkar. Genellikle dozun

uygulanmasından 24 saat sonra gelişir. Menenjit semptomları kendi içinde sınırlanma eğilimindedir. Bulguların başlangıcından sonra 5 gün içinde düzelir. Steroid verilebilirse de özgün bir tedavisi yoktur. Sıkı takip önerilmektedir (86,87). Prospektif bir çalışmada (88) 345 İVİG infüzyonu sonrası 58 hastada yaygın baş ağrısı gelişmiş ve 1 hafta okul kaybı olmuş. Semptomların % 24'ü infüzyon bitiminde %5'i de 24-48 saat içinde başlamış. Çoğu baş ağrısı 24 saat içinde geçmiş, bazen de 72 saate kadar süren baş ağrısı bildirilmiş. Migren öyküsü olan hastalara (89) ense sertliği, meningismus, pleositozla aseptik menenjit ve ateş eşlik edebilir. Şiddetli ve uzun süreli baş ağrısı yüksek doz (1-2 gr/kg) İVİG alan otoimmün hastalıklar ve migren öyküsü olanlarda sıktır. Bir çalışmada Nöromusküler hastalık için 2 gr/kg dozunda İVİG verilen hastaların % 11'de aseptik menenjit düşündürülen şiddetli baş ağrısı gelişmiştir (90). Tüm etkilenen hastalara 48 saat içinde yapılan lomber ponksiyonda BOS IgG konsantrasyonları artmış ve 5 hastada da nötrofilik pleositoz gösterilmiş. Bu çalışma İVİG'in kendisinin meningeal irritasyon ve iltihaba bağlı olarak baş ağrısına neden olabileceğini göstermiştir. Bir başka çalışmada İVİG olası bir mekanizmayla tümör nekroz faktör alfa ile kaplanmış, BOS'da nötrofilik pleositoz (56) için atipik anti nötrofil sitoplazmik antikor içerdiğini gösterdi. İVİG infüzyonu ve şiddetli baş ağrısı başlangıcı arasında bildirilen gecikmenin dışsal antikorla BOS'a girerken geliştirilen immunolojik reaksiyonlar ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Önleme ve tedavide erişkinlerde asetaminofen diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçlar verilebilir. Profilaktik verilen glukokortikoidler İVİG ile uyarılan aseptik menenjit tedavisinde yararlı olduğu görünmüyor (91). İnme nadir ancak ölüm potansiyeli olan bir İVİG yan etkisidir. % 0.6 oranında görülmektedir. Yüksek doz tedavi alımından 24 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Daha önce inme geçiren, karotid arter stenozu olan, kronik hipertansiyon ve polisitemia vera gibi hiperkoaguabl durumlarda daha sık görülmektedir. Bu nedenle bu tip hastalarda İVİG endikasyonu koyarken fayda-zarar dengesi iyi düşünölmelidir.

V . Böbrekler üzerine yan etkiler

Böbrekler üzerine toksik etkisi olduğu, bunun akut böbrek yetmezliğinden, biyopsiyle doğrulanan geriye dönüşümlü tübülo-interstisyel lezyonlara kadar değiştiği bildirilmektedir (92,93). Winson ve ark. 1982 yılında interstisyel

sitomegalovirüs pnömonili hastadan İVİG sonrası glikozüri saptamışlardır. Böbrek komplikasyonları akut böbrek hasarı, hiponatremi ve psödohiponatremi içerir. Akut böbrek hasarının infüzyonların % 1'den az (94) olduğu tahmin edilmektedir. İVİG kesildikten sonra spontan çözünürlüğü tipik olarak 4-10 gün içinde gerçekleşir (94). Klinik bulgular plazma kreatinin konsantrasyonunda asemptomatik bir artıştan, anürik böbrek yetmezliğine kadar değişebilir. İVİG'in nadir görülen bir komplikasyonu akut böbrek yetmezliğidir ve 2 gr/kg gibi yüksek doz alan hastalarda görülmektedir. Sıklıkla ilk siklusda, daha önce hipertansiyonu ve/veya diabetes mellitusu olan, yetersiz hidrasyonu olan, 65 yaş üzeri başka nefrotoksik ilaç alan olgularda gelişmektedir. Vakaların yarısında dializ ihtiyacı olup 2 haftadan kısa zamanda diyaliz gereksinimi kalmamaktadır. Bu olgularda yeterli hidrasyon sağlanmalı, doz aşımı, önerilen hızda artış yapılmamalıdır. İdrar çıkışı sıkı kontrol edilmelidir (87) . Ancak, sürekli böbrek yetmezliği de bildirilmiştir. Diğer dengeleyici maddelerin (96,97) de suçlanmasına rağmen akut böbrek hasarı, çoğunlukla, sükroz içeren İVİG ürünleri ile oluşmuştur. Patogenezinin sükrozun böbrek tübül hücreleri tarafından alınıp ve artan çözünen yükün bu hücrelerde (98,99) ozmotik mekanizmayla "sükroz nefropati" ile ilgili olduğuna inanılmaktadır. Sükroz içeren ürünler önceden var olan böbrek hastalığı olan hastalarda kaçınılabilir veya İVİG infüzyonu öncesi tüm hastalar iyi hidrate edilmelidir. İmmün komplekslerin kan viskozitesi arttırması da böbrek hasarına katkıda bulunabilir. Akut ciddi hemoliz, İVİG'in ayrı bir komplikasyonudur ve hemoglobinüri sonucu böbrek yetersizliğine (102) yol açabilir. Böbrek komplikasyonları oluşması için risk faktörleri önceden var olan böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, dehidratasyon, sepsis, paraproteinemi (hiperviskozite) daha büyük yaş ve nefrotoksik ilaçların birlikte kullanımınıdır. Risk faktörleri olan hastalarda gelişebilecek komplikasyonları önlemek için, İVİG infüzyonu öncesinde hidrasyon yapılmalıdır.

İVİG, genellikle % 10 maltoz ya da sakkaroz çözeltisi içinde tatbik edilmektedir. Maltoz normal olarak proksimal tübülde maltaz tarafından metabolize edilir. Ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda, maltoz plazma osmolaritesini yükselterek ve osmotik diürezle (103-105) plazma sodyum konsantrasyonunu düşürüp hiponatremi yapabilir. Psödohiponatremide İVİG'in plazmanın protein yükünü arttırmasından kaynaklanmaktadır. (106,107)

VI . Bağırsaklar üzerine yan etkiler

Nekrotizan enterokolit nadir ancak ölüm potansiyeli olan bir İVİG yan etkisidir. Yapılan araştırmalarda yüksek doz İVİG sonrasında NEK gelişen vakalar bildirilmiş, bunun İVİG'in kan viskozitesi artışına bağlı trombotik etkisi sonucu olduğu gözlemlenmiştir (119). İVİG genellikle 500-1000 mg/kg 2-6 saate infüzyon ve yaklaşık olarak 24 saatte bir ek dozlar şeklinde kullanılabilir. Yenidoğanlarda İVİG tedavisi geniş olarak çalışılmıştır, özellikle fulminan sepsis tedavisinde adjuvan olarak güvenli ve tolere edilebilir olduğu görülmüştür (6,23). Ancak yenidoğan nekrotizan enterokolit ile birlikte olan izoimmün neonatal trombositopenili vakada yüksek doz İVİG verildikten 3 gün sonra hiperviskoziteye bağlı trombotik etki ortaya çıktığı bildirilmiştir (24). Aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda nazokomiyal enfeksiyonları önlemek için yapılan kontrollü bir çalışmada İVİG verilen grupta NEK oranı % 12 iken kontrol grubunda (placebo) bu oran % 9,5 çıkmıştır (8). Hemolitik hastalıklarda kullanılan yüksek doz İVİG ile NEK arasındaki bağlantıyı saptamak için yapılmış retrospektif çalışmada term-geç term ve preterm yenidoğanlarda sarılığın nedeninin ABO ya da Rh uygunsuzluğuna bağlı olması İVİG kullanımıyla NEK ortaya çıkması için risk faktörü olduğu görülmüştür. Son dönemlerdeki çalışmalar göstermiştir ki yenidoğan izoimmün hemolitik hastalığında İVİG kullanımı ile NEK meydana gelmesi arasında ilişki olabilmektedir (25,26). Nedeni tam olarak aydınlatılamamakla birlikte benzer durumlar çocuklarda ve yetişkinlerde de görülebilmektedir. Doz ve uygulama hızının NEK oluşmasıyla ilişkisi olabilir.

2.2.4.3 Diğer Sistemler Üzerine Olan Yan Etkiler

1.Eş zamanlı enfeksiyona bağlı tepkiler

Bazı hastalarda titreme, ateş, kas ağrısı, artralji dahil grip benzeri semptomlar olabilir. Bunlar özellikle ilk defa İVİG alan son zamanlarda da antibiyotik ile tedavi edilmemiş enfeksiyonu olan hastalarda belirgin olabilir. Antikor önceden var olan

büyük miktarda antijenik yük ile reaksiyona girdiği zaman patojenlerden salınan moleküller immun kompleks oluşumuna neden olabilir. Lipopolisakkarit ve diğer bakteriyel maddeler lökosit ve makrofajları aktive edip sitokin ve eikazoenoidlerin hızlı salınımına neden olabilir. Tedavisinde ise tamamen İVİG uygulanmadan önce enfeksiyonu tedavi etmek her zaman mümkün olmadığından İVİG yavaş yavaş verilmeli, ateş düşürücü ve glukokortikoid ile premedikasyon yapılmalıdır.

2.Dermatolojik Yan etkiler

Literatürde yüksek doz İVİG tedavisi alan nörolojik hastalarda (108) , infüzyon ile ilişkili, sekiz gün içinde görünen avuç içi veya ayak tabanlarında ekzematöz dermatitli 64 vaka bildirilmiştir. Çoğu hastada üç hafta içinde topikal kortikosteroidler ile tedavi edilmiştir. İVİG preparatlarının saç dökülmesine yol açtığı, purpura ve ödemle seyreden vaskülitlere neden olabildiği bildirilmektedir (109). İntramusküler Ig preparatları ise kullanım alanında sertlik ve ağrıya neden olmaktadır.

3.Karaciğer Üzerine Yan etki

İVİG doğrudan karaciğer üzerine toksik olabilmektedir. Diğer yandan da donör kaynaklı hepatit virüslerinin nakli ve bunun sonucunda kronik hepatit ve siroz İVİG'in gastrointestinal sistemde beklenebilen yan etkileridir.

4. Akciğer Üzerine Yan Etki

Akciğerler üzerine toksik etkilerinin görüldüğü de bildirilmektedir (110).

Özet olarak İVİG yan etkilerinden kaçınmak için şu önlemler alınmalıdır. Karar aşamasında İVİG tedavisinin riskleri ve hastanın mevcut risk faktörleri iyi değerlendirilmeli, uygun ürün seçilmeli, uygun dozda ve hızda verilmelidir. İnfüzyon sırasında ve sonrasında sıkı takip edilmeli, gerekli ise infüzyon öncesi uygun öncül tedaviler yapılmalıdır

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak 2007 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Yenidoğan Yoğun Bakım servisinde sarılık tedavisi alan 35 hafta ve üzeri gebelik haftasında doğan bebeklerin dosyaları retrospektif incelenerek yapıldı.

Çalışma grubu: Sarılık tedavisi alıp yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş 328 bebekten izoimmün hemolitik hastalık tanılı Rh, ABO, Subgrup ve Karma grup (ABO-Rh, ABO-Subgrup, Rh-Sub grup) uygunsuzluğu olan 181 bebek çalışmaya alındı. İVİG alan ve almayan olarak 2 gruba ayrıldı.

Çalışma Planı: Hastanın adı-soyadı, dosya numarası, doğum tarihi, yatış tarihi, taburculuk zamanı, hastanede kalış süresi, sarılık yatış süresi, doğum ağırlığı, gebelik haftası, cinsiyet, çoğul gebelik, antenatal sorunlar, doğumda ilaç kullanımı, doğum yeri, doğum şekli, canlandırma, 1.ve 5.dakika APGAR değerlendirilmesi, sarılık nedenleri, sarılık tespit zamanı, direkt coombs, indirekt coombs, hemoliz, karboksi hemoglobin, retikülosit sayısı, uzamış sarılık, fototerapi sınırı, exchange sınırı, beslenmesi, fizyolojik kayıp, sıvı tedavisi, risk zonu, başka hastalıklar, caput succadenum, sefal hematoma, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), redüktan madde, NEK, NEK evre, NEK zamanı, NEK'in ne kadar sürdüğü, ultrasonografi (USG), komplikasyonlar, fototerapi sayısı, işitme testi, birinci bilirubin, transkutan bilirubin, tedavi karar bilirubin, en yüksek bilirubin, birinci rebound bilirubin, birinci direk bilirubin, tedavi karar direk bilirubin, en yüksek direk bilirubin, taburculuk direk bilirubin, İVİG almış mı, birinci İVİG verildiği yaş, birinci İVİG öncesi bilirubin, ikinci İVİG verildiği yaş, ikinci İVİG öncesi bilirubin, birinci İVİG dozu, toplam İVİG dozu, birinci kan değişimi öncesi İVİG süresi, kan değişimi yapıldı mı, kan değişim yaşı, kan değişim bilirubini, kan transfüzyonu, kan transfüzyonu yaşı, birinci ayda kan transfüzyonu, İVİG öncesi ve sonrası kan kreatinin , üre, kan üre azotu (BUN), sodyum, potasyum, klor değerleri, ilk-tedavi kararı-en düşük ve kontrol hematokrit, hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit değerleri, albumin, İlk-tedavi kararı-en yüksek-taburculuk sodyum, potasyum, klor, üre, BUN, kreatinin değerleri kaydedildi.

Nekrotizan enterokolit tanısı; Klinik bulgular ve Bell kriterlerine göre ayakta batın grafisinde intestinal distansiyon ve/veya şüpheli ileus görüntüsü (evre 1), pnömatozis intestinalis/portal vende gaz (evre 2a/2b), asit/pnömoperitonyum (evre 3a/3b) varlığı ile belirlendi.



4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel Analiz, verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 16.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

- (1) Nonparametrik değişkenler için Mann-Whitney U kullanıldı.
- (2) Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı (p değeri < 0,05 anlamlı kabul edildi).
- (3) Normal dağılıma uyan tanımlayıcı istatistikler ise ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi.



5. BULGULAR

Yenidoğanın izoimmun hemolitik hastalığında İVİG uygulanan ve uygulanmayan hastaların doğum ağırlıkları, gebelik haftası, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ve fizyolojik kayıp yüzdeleri karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Yenidoğanın izoimmun hemolitik hastalığında İVİG alan ve almayan hastaların tanımlayıcı bulguları

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
Doğum ağırlığı (gr)	3144±601	3168±529	0.772
Gebelik haftası	38±1	38±1	0.558
1.Apgar	7±1	8±1	0.073
5.Apgar	9±1	9±1	0.728
Fizyolojik kayıp (%)	5,4±3,2	4,9±4,5	0.39

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

İVİG alan ve almayan hastaların beslenme şekillerinin karşılaştırılması tablo 2'de görülmektedir. İVİG alan ve almayan gruplar arasında beslenme şekillerini bir fark oluşturmadığı istatistiksel olarak saptanmıştır (p=0,4).

Tablo 2. İVİG alan ve almayan hastaların beslenme şekillerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)
Anne sütü	39	48
Mama	4	4
Karışık	31	40
Beslenmedi	10	5

X² ile istatistiksel analiz yapılmıştır.

Sarılık nedeniyle tedavi alan yenidoğanlarda eşlik eden diğer hastalıkların dağılımı ise tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Sarılık nedeniyle tedavi alan yenidoğanlarda eşlik eden diğer hastalıklar

	İVİG (+)	İVİG (-)
Başka hastalık yok	45	52
TTN	3	4
Sepsis	16	9
Hipoglisemi	0	3
Hipokalsemi	2	2
Hipernatremik dehidratasyon	1	2
Kalp hastalıkları	1	4
Renal pelviyektazi-Hidronefroz	0	4
Zordoğum-Kırık-Ekimoza-Sinir hasarı	2	1
Anemi	2	1
Metabolik hastalık(Galaktozemi?)	1	0
TTN –Pnömoni	1	4
TTN-Pnömoni-Sepsis	1	2
TTN-Pnömoni-GiS kanama	1	0
TTN-Anemi-Hipokalsemi	1	0
TTN-Sepsis-Hipoglisemi-Zor doğum-Kırık-Ekimoza-Sinir hasarı	1	1
Pnömoni-Pnömotoraks	0	2
Pnömoni-Kalp hastalıkları	0	1
Pnömoni-Sepsis-Metabolik hastalık	1	0
Pnömoni- Multipl konjenital anomali-Hipokalsemi	0	1
Pnömoni-Mekonyum aspirasyon sendromu-Multiorgan yetmezliği	1	0
Pnömoni- Zordoğum-Kırık-Ekimoza-Sinirhasarı-Multiorgan Yetmezliği-Konvulziyon-NEK	1	0
Pnömoni- Menenjit-Hipoglisemi-Hipokalsemi	0	1
Sepsis-Hipoglisemi-Hipokalsemi	1	2
Kalp hastalıkları-Down Sendromu	1	0
HİE-Konvulziyon-NEK-RDS	0	1
İVİG sonrası vücutta eritem	1	1
Caput Succadenum	2*	1
Sefal Hematom	1**	1
Dehidratasyon	1	1
İYE	0	1

*ABO ve Rh uyumsuzluğu mevcut.

**Rh uyumsuzluğu mevcut.

İVİG alan ve almayan yenidoğanların sarılık nedenleri dağılımı Tablo 4’de gösterilmektedir.

Tablo 4. İVİG alan ve almayan yenidoğanların sarılık nedenleri

	İVİG (+)	İVİG (-)
ABO uygunsuzluğu	36	49
Rh uygunsuzluğu	19	11
Subgrup uygunsuzluğu	4	13
ABO+ Rh uygunsuzluğu	6	9
ABO+ Subgrup uygunsuzluğu	2	0
ABO uygunsuzluğu+ Geçici TSH yüksekliği	6	8
ABO+Rh uygunsuzluğu+ Geçici TSH yüksekliği	3	1
ABO+Subgrup uygunsuzluğu+ Geçici TSH yüksekliği	1	0
ABO uygunsuzluğu+ Konjenital Hipotiroidi	0	1
Rh uygunsuzluğu + Geçici TSH yüksekliği	6	2
Rh uygunsuzluğu+ Konjenital Hipotiroidi	0	1
Rh+ Subgrup uygunsuzluğu	1	0
Subgrup uygunsuzluğu+ Geçici TSH yüksekliği	0	2
Sarılık nedeni bilinmiyor	3	119

Yenidoğanın izoimmün hemolitik hastalığında İVİG alan ve almayan hastaların sarılık yatış süresi, İVİG uygulanan grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 5). Yine İVİG alan grubun sarılık nedeniyle daha erken hastaneye başvurduğu ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. Fototerapi süreleri İVİG uygulanan grupta anlamlı olarak daha uzun tespit edilmiştir. Taburculuk zamanı ve fototerapi sayısında her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 5)

Tablo 5. Yenidoğanın izoimmun hemolitik hastalığında İVİG'in fototerapi ve yatış süresi üzerine etkisi

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
Sarılık yatış süresi (saat)	55,1 ± 37,5	38,9 ± 25	0.001
Sarılık tespit zamanı (saat)	40,1 ± 38,4	66,2 ± 55,7	0.001
Taburculuk zamanı (saat)	91±88	96±70	0.751
Fototerapi sayısı	1,6 ± 0,9	1,4 ± 0,7	0.07
Fototerapi süresi (saat)	58,7 ± 39,5	39,3 ± 25,3	0.001

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

İVİG alan ve almayan hastaların bilirubin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6'da görülmektedir. Tedavi karar direk bilirubin ve en yüksek direk bilirubin değerleri İVİG uygulanan grupta uygulanmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Birinci bilirubin, transkutan bilirubin, tedavi karar bilirubin, en yüksek bilirubin, rebaund bilirubin, birinci direk bilirubin, taburculuk direk bilirubin değerlerinde istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. İVİG alan ve almayan hastaların bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
Birinci bilirubin (mg/dL)	15 ± 8,3	14,3 ± 7,7	0.583
Transkutan bilirubin (mg/dL)	9,1 ± 3,9	8,3 ± 3,8	0.517
Tedavi karar bilirubin (mg/dL)	16,4± 8,5	15,8 ± 7,2	0.647
En yüksek bilirubin (mg/dL)	19,2 ± 6,9	17,9 ± 6,8	0.207
Rebaund bilirubin (mg/dL)	9,3 ± 2,9	9,6 ± 2,9	0.551
Birinci direk bilirubin (mg/dL)	0,7 ± 0,6	0,5 ± 0,3	0.095
Tedavi karar direk bilirubin (mg/dL)	0,7 ± 0,6	0,5 ± 0,3	0.021
En yüksek direk bilirubin (mg/dL)	0,9 ± 1	0,6 ± 0,4	0.017
Taburculuk direk bilirubin (mg/dL)	0,7 ± 0,8	0,5 ± 0,3	0.13

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

Sadece ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlar incelendiğinde İVİG alan bebeklerde sarılık yatış süreleri ve fototerapi süreleri istatistiksel olarak daha uzun

bulunmuştur. Her iki grup arasında hastanede kalış süreleri ve fototerapi sayıları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. ABO Uygunluğu olan yenidoğanlarda İVİG'in fototerapi ve hastanede kalış süresi üzerine etkisi

	İVİG (+) (n=42)	İVİG (-) (n=58)	P
Hastanede kalış süresi (saat)	93±69,4	76,8±61,6	0.23
Sarılık yatış süresi (saat)	49±30	37±24	0.025
Fototerapi sayısı	1,7±0,9	1,4±0,6	0.061
Fototerapi süresi (saat)	51±31	37±24	0.027

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

Sadece Rh Uygunluğu olan yenidoğanlarda İVİG uygulanan grupta hastanede kalış süreleri, sarılık yatış süresi, fototerapi sayısı, fototerapi süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Rh Uygunluğu olan yenidoğanlarda İVİG'in fototerapi ve hastanede kalış süresi üzerine etkisi

	İVİG (+) (n=25)	İVİG (-) (n=14)	P
Hastanede kalış süresi (saat)	95 ± 61,2	90 ± 74,9	0.84
Sarılık yatış süresi (saat)	57,7 ± 34,8	43,3 ± 33,6	0.216
Fototerapi sayısı	1,4± 0,7	1,5 ± 0,9	0.945
Fototerapi süresi (saat)	62,6 ± 37,6	43,3 ± 33,6	0.11

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

Subgrup uygunluğu olan yenidoğanların İVİG uygulanan grupta da Rh uygunluğu olan gruptakiler gibi, hastanede kalış süreleri, sarılık yatış süresi, fototerapi sayısı, fototerapi süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Subgrup Uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda İVİG'in fototerapi ve hastanede kalış süresi üzerine etkisi

	İVİG (+) (n=5)	İVİG (-) (n=15)	P
Hastanede kalış süresi (saat)	121,8 ± 68	86,8 ± 58,9	0.34
Sarılık yatış süresi (saat)	84,4 ± 58,8	38,5 ± 18,4	0.157
Fototerapi sayısı	2,4 ± 1,1	1,6 ± 0,9	0.24
Fototerapi süresi (saat)	93,6 ± 47,3	38,6 ± 18,4	0.59

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

Karma grup uygunsuzluğu olan yenidoğanların her iki grupta sonuçlarının karşılaştırılması benzer parametrelerle yapılmıştır (Tablo 10). Ve gruplar arasında hastanede kalış süreleri, sarılık yatış süresi, fototerapi sayısı, fototerapi süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 10. Karma Grup Uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda İVİG'in fototerapi ve hastanede kalış süresi üzerine etkisi

	İVİG (+) (n=12)	İVİG (-) (n=10)	P
Hastanede kalış süresi (saat)	109 ± 159,5	183,6 ± 307,1	0.45
Sarılık yatış süresi (saat)	55,4 ± 53,5	43,9 ± 27,2	0.524
Fototerapi sayısı	1,6 ± 1,4	1,3 ± 0,4	0.42
Fototerapi süresi (saat)	62,8 ± 58	43,7 ± 26,8	0.324

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

İVİG alan ve almayan hastaların sarılık nedenlerine göre kan değişim ihtiyaçlarının karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmektedir. İVİG uygulanan ABO ve Rh uygunsuzluğu olan gruplarda kan değişim ihtiyacı daha fazladır ve istatistiksel açıdan anlamlıdır. Subgrup ve Karma grup uygunsuzluklarda ise istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 11. İVİG alan ve almayan hastaların sarılık nedenlerine göre kan değişim ihtiyaçları

	İVİG (+) (n=84)			İVİG(-) (n=97)			P
	Kan değişimi yok	Kan değişimi bir Kez	Kan değişimi iki kez	Kan değişimi yok	Kan değişimi bir kez	Kan değişimi iki kez	
ABO Uygunsuz.	33	7	2	54	4	0	0.046
Rh Uygunsuz.	13	8	4	14	0	0	0.001
Karma grup Uygunsuz.	11	1	0	10	0	0	0.26
Subgrup Uygunsuz.	4	1	0	13	2	0	0.7

X² ile istatistiksel analiz yapılmıştır.

Çalışmamızda İVİG alan ve almayan hastaların birinci ayda kan transfüzyon ihtiyaçları tablo 12’de görülmektedir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışsa da İVİG kullanılanlarda kan transfüzyon ihtiyacının daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. İVİG alan ve almayan hastaların birinci ayda kan transfüzyon ihtiyaçları

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
Birinci ayda kan transfüzyonu yok	81	96	0.23
Birinci ayda kan transfüzyonu var	3	1	

X² ile istatistiksel analiz yapılmıştır.

Karboksihemoglobin, retikülosit değerleri İVİG alan grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. İVİG alan grupta en düşük hematokrit değerleri istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Retikülosit sayısı, ilk hematokrit, kontrol hematokrit değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İVİG alan grubun kontrol hematokrit değeri İVİG almayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Her iki grup arasında hematokrit değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
Karboksi hemoglobin yüzdesi	2 ± 0,9	1,4 ± 0,9	0.001
Retikülosit sayısı (10 ³ /uL)	129,1 ± 127,6	99,4 ± 94,4	0.184
İlk hematokrit yüzdesi	44,5 ± 9,1	46,8 ± 8,2	0.081
Tedavi karar hematokrit yüzdesi	43,6 ± 9,8	46,1 ± 8,2	0.062
En düşük hematokrit yüzdesi	38,7 ± 9,3	42,9 ± 8,1	0.001
Kontrol hematokrit yüzdesi (1.ay)	37,4 ± 11,4	32,8 ± 9,8	0.243

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

İVİG tedavisi alan ve almayan gruplar arasında hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında sadece en düşük hemoglobin ve tedavi karar hemoglobin değerleri İVİG alan grupta daha düşük bulunmuştur. İlk hemoglobin, tedavi karar hemoglobin, kontrol hemoglobin değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Her iki grup arasında hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
İlk hemoglobin (g/dL)	15,6 ± 3,2	16,4 ± 3,1	0.112
Tedavi karar hemoglobin (g/dL)	15,3 ± 3,3	16,3 ± 2,9	0.033
En düşük hemoglobin (g/dL)	13,8 ± 3,3	15,1 ± 2,9	0.009
Kontrol hemoglobin (1.ay) (g/dL)	11,2 ± 1,7	10,6 ± 3,1	0.613

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

Birinci lökosit, tedavi kararı sırasındaki lökosit , en düşük lökosit ve kontrol lökosit değerleri, karşılaştırmasında İVİG uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Her iki grup arasında lökosit değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
Birinci lökosit ($10^3/uL$)	16479,4 ± 13766,5	13917,5 ± 6024,1	0.117
Tedavi kararı lökosit ($10^3/uL$)	16134,1 ± 13960,5	13611,5 ± 5495,7	0.123
En düşük lökosit ($10^3/uL$)	12112,6 ± 2504,1	10615,1 ± 3437,3	0.588
Kontrol lökosit (1.ay) ($10^3/uL$)	10321,6 ± 4455,6	11061,1 ± 3515,3	0.676

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

En düşük lenfosit değerlerinde İVİG alan grupta daha düşük saptanmış ve buda istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Birinci lenfosit değeri, tedavi kararı lenfosit değeri, kontrol lenfosit değeri karşılaştırılmalarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Her iki grup arasında lenfosit değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
Birinci lenfosit ($10^3/uL$)	9141,6 ± 6020, 2	5397,5 ± 2266,4	0.544
Tedavi kararı lenfosit ($10^3/uL$)	9248,1 ± 5916,6	5116,1 ± 2239,5	0.441
En düşük lenfosit ($10^3/uL$)	3218,8 ± 1654	3969,9 ± 1714	0.003
Kontrol lenfosit (1.ay) ($10^3/uL$)	5849,1 ± 1541,5	6370 ± 2450,8	0.573

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır..

İVİG alan ve almayan gruplar arasında birinci nötrofil değeri, tedavi karar nötrofil değeri, en düşük nötrofil değeri, kontrol nötrofil değerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Her iki grup arasında nötrofil değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
Birinci nötrofil ($10^3/uL$)	7853,8 ± 4793,2	6625,8 ± 4863,8	0.09
Tedavi karar nötrofil ($10^3/uL$)	7563,3 ± 4689,4	6505,5 ± 4668,3	0.131
En düşük nötrofil ($10^3/uL$)	4437,7 ± 3149,6	4685,1 ± 2933,1	0.587
Kontrol nötrofil (1.ay) ($10^3/uL$)	3526,4 ± 2624,6	2806 ± 1282,5	0.876

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

En düşük trombosit değeri İVİG alan grupta almayan gruba kıyasla daha düşük saptanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Birinci trombosit değeri, tedavi karar trombosit değeri, kontrol trombosit değeri karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olabilecek bir fark saptanmamıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Her iki grup arasında trombosit değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
Birinci trombosit ($10^3/uL$)	255550 ± 96076,5	274144,3 ± 94612,8	0.193
Tedavi karar trombosit ($10^3/uL$)	261252,3 ± 113757,4	271701 ± 97447,6	0.511
En düşük trombosit ($10^3/uL$)	190022,6 ± 106135,9	243061,8 ± 109659	0.001
Kontrol trombosit ($10^3/uL$)	393333,3 ± 104784	393000 ± 57470,4	0.993

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

İVİG uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında Albumin, ilk sodyum değeri, tedavi kararı sırasındaki değeri, en yüksek sodyum değeri, taburculuk sodyum değeri karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Her iki grup arasında Albümin-Sodyum değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
Albumin (g/dL)	3,5 ± 0,4	3,5 ± 0,3	0.78
İlk sodyum (mEq/L)	139,7 ± 4	138,7 ± 5,3	0.174
Tedavi kararı sodyum (mEq/L)	139,8 ± 3,9	138,8 ± 5,3	0.166
En yüksek sodyum (mEq/L)	141,4 ± 4,1	140,5 ± 4,8	0.157
Taburculuk sodyum (mEq/L)	138,3 ± 4,3	139 ± 4,2	0.315

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

İVİG alan grupta kan kreatinin, üre, BUN, sodyum ve klor değerleri İVİG tedavisinden önce İVİG tedavisi sonrasına göre daha yüksek bulundu. Sadece potasyum değerlerinde her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 20).

Tablo 20. İVİG alan grupta İVİG öncesi ve sonrası kan üre, BUN, kreatinin ve elektrolit değerlerinin karşılaştırılması

	Öncesi	Sonrası	P
Kreatinin (mg/dL)	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0.001
Üre (mg/dL)	25 ± 11,5	20,6 ± 9,8	0.001
BUN (mg/dL)	11,7 ± 5,3	9,5 ± 4,6	0.001
Sodyum (mEq/L)	139,8 ± 4,2	137,7 ± 4,5	0.001
Potasyum (mEq/L)	4,6± 0,7	4,3± 0,6	0.186
Klor (mEq/L)	108,2 ± 6	106,9 ± 5,6	0.001

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır

Taburculuk potasyum düzeyi İVİG uygulanan grupta uygulanmayan gruptan daha düşük saptanmış olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. İlk potasyum değeri, tedavi karar potasyum değeri, en yüksek potasyum değeri sonuçlarında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Her iki grup arasında potasyum değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
İlk potasyum (mEq/L)	4,7 ± 0,7	4,9 ± 0,7	0.077
Tedavi karar potasyum (mEq/L)	4,7 ± 0,7	4,9 ± 0,7	0.094
En yüksek potasyum (mEq/L)	5 ± 0,7	5,1 ± 0,7	0.231
Taburculuk potasyum (mEq/L)	4,4 ± 0,7	4,7 ± 0,6	0.009

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

İlk klor değeri, tedavi karar klor değeri, en yüksek klor değeri ve taburculuk klor değeri karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Her iki grup arasında klor değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
İlk klor (mEq/L)	108,6 ± 5,3	109,1 ± 5,3	0.654
Tedavi karar klor (mEq/L)	108,7 ± 5,3	109 ± 5,4	0.771
En yüksek klor (mEq/L)	109,7 ± 4,3	109,7 ± 5,5	0.994
Taburculuk klor (mEq/L)	107,9 ± 6,3	108,3 ± 5,1	0.699

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

İVİG uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında ilk üre değeri, tedavi karar üre değeri, en yüksek üre değeri ve taburculuk sırasındaki üre değerleri karşılaştırılmış gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Her iki grup arasında kan üre değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
İlk üre (mg/dL)	25,2 ± 11,7	23,8 ± 13,6	0.461
Tedavi karar üre (mg/dL)	25,7 ± 11,9	24,9 ± 15,1	0.697
En yüksek üre (mg/dL)	29,4 ± 12,7	27,8 ± 15,6	0.443
Taburculuk üre (mg/dL)	22,7 ± 12,8	22,7 ± 13	0.971

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

İVİG uygulanan ve uygulanmayan grupların arasında BUN değerlerinin karşılaştırılması sonuçları tablo 24’de görülmektedir. Sonuçlara göre gruplar arasında BUN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Tablo 24. Her iki grup arasında BUN değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
İlk BUN (mg/dL)	11,8 ± 5,5	11,2 ± 6,3	0.478
Tedavi karar BUN (mg/dL)	11,9 ± 5,6	11,8 ± 7	0.858
En yüksek BUN (mg/dL)	13,6 ± 6	13 ± 7,2	0.548
Taburculuk BUN (mg/dL)	10,4 ± 6,1	10,5 ± 6	0.991

Veriler ortalama ± standart sapma şeklindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

İVİG uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında kreatinin değerleri karşılaştırılmıştır (Tablo 25). Sonuçlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 25. Her iki grup arasında kreatinin değerlerinin karşılaştırılması

	İVİG (+) (n=84)	İVİG (-) (n=97)	P
İlk kreatinin (mg/dL)	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0.359
Tedavi karar kreatinin (mg/dL)	0,6± 0,2	0,5 ± 0,3	0.534
En yüksek kreatinin (mg/dL)	0,7± 0,2	0,6 ± 0,3	0.11
Taburculuk kreatinin (mg/dL)	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0.509

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinindedir. Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır.

NEK görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26. İVİG alan ve almayan hastalarda NEK oluşumu

	İVİG(+) (n=84)	İVİG(-) (n=97)	P
NEK yok	83	96	0.483
NEK var	1	1	

X² ile istatistiksel analiz yapılmıştır.

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda yenidoğan izoimmun hemolitik hastalığı gelişen vakalarda tedavide kullanılan İVİG'in etkinliği ve yan etkileri araştırılmıştır. İVİG alan ve almayan gruplar arasında doğum ağırlıkları, annenin gebelik haftası, bebeğin doğum sonrasında 1. ve 5. dakika Apgar skorları, bebeklerin fizyolojik kayıp yüzdeleri, beslenme şekilleri, ek sorunlar ve hastaneden taburculuk zamanları arasında fark saptanmadı (Tablo 1-4). İVİG uygulanan bebeklerin sarılık yatış süresi ve fototerapi süresi İVİG uygulanmayan bebeklerden daha uzun bulundu. İVİG uygulanan grupta sarılık nedeniyle daha erken hastaneye müracaat ettikleri saptandı. Taburculuk zamanı ve fototerapi sayısında her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 5). Her iki grupta tedavi öncesi fototerapi öncesi ve sonrasında total ve indirek bilirubin değerleri açısından fark yoktu. Sadece İVİG alan grupta tedavi karar direkt bilirubin almayan gruba göre daha yüksekti (Tablo 6). Kan değişimi İVİG alan grupta almayan gruba göre daha fazla idi (Tablo 11). Her iki grup arasında birinci aydaki kan transfüzyonu sayısı açısından da fark yoktur (Tablo 12). Elektrolitler, böbrek fonksiyonları ve NEK üzerine İVİG'in etkisi görülmedi (Tablo 20, Tablo 26).

Gottstein ve Cooke tarafından yapılan bir meta analizde yenidoğanın hemolitik hastalığında yüksek doz İVİG kullanımının etkili olduğu ve kan değişim ihtiyacını azalttığı, fototerapi süresini ve hastanede kalış sürelerini kısalttığı saptanmıştır (111). Alpay ve ark. 116 bebek üzerinde yaptıkları çalışmada da İVİG 'in kan değişimi ve fototerapi ihtiyacını azattığı görülmüştür (112). Yine Rubo ve ark. yüksek doz İVİG'in Rh hemolitik hastalığı olan yenidoğan bebeklerde kan değişimi sıklığını azaltabilir hipotezini test etmek için yaptığı bir çalışmada 34 hasta 2 gruba ayrılmış yüksek doz İVİG'in serum bilirubin düzeyleri ve kan değişim ihtiyacını azalttığı görülmüştür (95). Luigi Corvaglia ve ark. da İVİG'in kan değişimi üzerine etkinliğini göstermişlerdir (120). Alcock ve Lileyin 2002 yılında yayınlanan meta-analizinde İVİG kullanımının kan değişimi ihtiyacını azaltmasına rağmen İVİG rolünün belirsiz olduğu sonucuna varılmıştır (6). Buna karşın Pishava ve ark. yaptıkları profilaktik İVİG kullanımı üzerine çalışmada ise yenidoğan döneminde uygun olgulara

profilaktik İVİG kullanımının yenidoğanda hemolitik sarılığı azalttığını göstermişler ve kullanımını önermişlerdir. Fakat aynı araştırmacılar yaptıkları çalışmanın sonunda İVİG'in profilaktik kullanımı için uygun doz, preparat seçimi ve infüzyon süreleri gibi konularda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (116).

Ancak son yıllarda yapılan birkaç çalışma ve meta analizde bizim çalışmamızla benzer şekilde İVİG'in fototerapi ve kan değişimi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardan en ayrıntılı inceleme yapılan meta analizde Louis ve ark. İVİG hemolitik hastalıklardaki etkinliğini araştıran çalışmaları etkinlik yönünden değerlendirmişler ve bazı çalışmaların yanlılık riskini yüksek bulmuşlar. Yanlılık riski yüksek olan çalışmalarda yenidoğanlarda İVİG'in kan değişim ihtiyacını azalttığı görülmüş. Ancak yanlılık riski düşük olan yani hemolizin ağırlığı, bilirubin değerleri arasında fark olmayan gruplarla yapılan çalışmalarda İVİG'in kan uyuşmazlıklarında kan değişimi üzerine etkisi görülmemiştir (46). Nasser ve ark. yaptığı çalışmada yenidoğanlarda Rh uygunsuzluğuna bağlı ciddi hiperbilirubinemde İVİG kullanımının kan değişimi ihtiyacını azalttığı fakat ABO uygunsuzluklarına bağlı hiperbilirubinemilerde aynı etkiyi sağlamadığı, fototerapi uygulamasından farklı bir sonuç alınmadığını saptamışlardır (113). Smits-Wintjens ve ark. yaptıkları kontrollü randomize çalışmada profilaktik olarak İVİG kullanımının kan değişimi ve diğer etkiler bakımından plaseboya bir etkinliği olmadığını saptamışlardır (114,115).

Tedavi karar direk bilirubin ve en yüksek direk bilirubin değerlerinde İVİG uygulanan grupta uygulanmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek değerler saptanmıştır. Birinci bilirubin, transkutan bilirubin, tedavi karar bilirubin, en yüksek bilirubin, rebound bilirubin, birinci direk bilirubin, taburculuk direk bilirubin değerlerinde istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6). Direk bilirubinin İVİG alan grupta yüksek olması ve total bilirubin yüksek olmamasına rağmen erken sarılık teşhisinin konulması bize bilirubin artış hızının yüksek olduğunu ve hemolizin daha ağır olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamıza biraz benzeyen Gottstein ve Cooke tarafından yapılan çalışmada İVİG uygulanan bebeklerin daha yüksek total bilirubin seviyelerine sahip oldukları görülmüştür (111).

İVİG uygulanmasının Rh, subgrup ve karma grup uygunsuzluğu olan olguların hastanede kalış süresi, sarılık yatış süresi, fototerapi sayısı ve fototerapi süresine etkisi olmaması Gootstein ve Cooke tarafından yapılan analizle örtüşmektedir (111). Louis ve arkadaşlarının 2014 yılında sistematik derleme ve meta analizinde ise Rh uygunsuzluğu olan yanlılık riski yüksek çalışmalarda yenidoğanlarda İVİG'in fototerapi süresi, hastanede kalış süresi ve fototerapi sayısını azalttığı, ABO uygunsuzluğunda ise sadece kan değişim sayısını azalttığı görülmüştür. Yanlılık riski düşük olan çalışmalarda Rh ve ABO uygunsuzluğunda böyle bir fayda gösterilmemiştir (46). Bu çalışmayla benzer olarak çalışmamızda ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda İVİG uygulanan bebeklerin sarılık yatış süresi ve fototerapi süresi İVİG almayan bebeklerden uzun bulunması İVİG'in hemolizi azaltıcı etkisinin olmadığını düşündürmektedir (Tablo 7-10). Bizim çalışmamızda İVİG'in kan değişim ihtiyacı üzerine de etkisi gözlenmedi (Tablo 11). Yapılan bir çalışmada Rh ve ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda İVİG'in kan değişim sayısını azalttığı görülmüştür (121). Gootstein ve Cooke tarafından yapılan bir meta analizde yenidoğanın hemolitik hastalığında yüksek doz İVİG kullanımının kan değişim ihtiyacını azalttığı saptanmıştır. Ancak geç anemi ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltmadığı tespit edilmiştir (111). Uygunsuzlukları gruplara ayırarak incelediğimizde de ABO, Rh, subgrup ve karmagrup uygunsuzluklarında kan değişim ihtiyacının üzerine İVİG'in etkisi görülmemiştir.

Çalışmamızda İVİG kullanılan vakaların % 27.3'ünde birinci ayda kan transfüzyonu ihtiyacı olurken İVİG kullanılmayanlarda bu oran % 6.1 oranında kalmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışsada İVİG kullanılanlarda kan transfüzyon ihtiyacının daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 12). Nasser ve ark. yaptığı çalışmada yenidoğanlarda Rh uygunsuzluğuna bağlı ciddi hiperbilirubinemide İVİG kullanımının kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı fakat ABO uygunsuzluklarına bağlı hiperbilirubinemilerde aynı etkiyi sağlamadığı, fototerapi uygulamasından farklı bir sonuç alınmadığını saptamışlardır (113). Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak daha yüksek kan transfüzyon değerleri saptanmış olması İVİG kullanılan olguların daha şiddetli hemolitik hastalık geçirmelerinden kaynaklandığı şeklinde yorumlanmıştır.

Ayrıca karboksihemoglobin ve retikülosit değerleri de İVİG alan grupta daha yüksek bulunmuştur (Tablo 13). Bu durum hemolizin daha şiddetli olduğunu düşündürmektedir. Literatür bilgilerinden farklı olarak İVİG kullanımının yenidoğan izoimmün hemolitik hastalığının komplikasyonu olan geç anemi üzerine, kontrol hematokrit ve hemoglobin değerlerinin İVİG uygulanmayan gruptan daha yüksek olduğu olumlu bir etkisinden ziyade bu gruptaki kan transfüzyonunun fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür (Tablo 13-14). Eritrositlerin immünglobulinlerle kaplanması ve mononükleer-fagositik sistemde (MFS) Fc reseptörlerince yıkımı sonucu hemoliz gelişerek özellikle İTP'de trombositopeninin düzelmesine yardımcı olduğu Eibl ve ark tarafından gösterilmiştir (47). 1987'de Brox ve ark. (48) ise bir erişkin İTP olgusunda da aynı olayı saptadıklarını, bu arada coombs testinin de pozitifleştiğini (49) ve olayın İVİG preparatlarında varolan anti-A antikörlerle gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Sonraki yıllarda Lucas ve ark. ile Potter ve ark. da olayı insan plazmasından elde edilen İVİG preparatlarında bulunan, kan grubu antijenlerinin (A,B,D,Kell antijenleri) pasif geçişinin izoimmunizasyona yol açtığı, 1990'da Okubo ve ark. tarafından da gösterilmiştir. Olgularda hemolitik olay retikülositopeni ile seyreder (50). Hemoliz çoğu kez vücut tarafından kompanse edilebilecek boyutta olmasına rağmen, transfüzyona ihtiyaç duyulan derin hemolizlerin görüldüğü de bilinmektedir.

İVİG tedavisi alan ve almayan gruplar arasında hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında sadece en düşük hemoglobin ve tedavi karar hemoglobin değerlerinde İVİG alan grupta anlamlı olarak daha düşük değerler bulunması hemolizin daha ağır olmasına bağlı olabilir (Tablo 14). Çalışmamızda İVİG uygulanmasının değişik zamanlarda ölçülen toplam lökosit ve nötrofil değerleri üzerine bir etkinliği olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte İVİG kullanan grupta lenfosit ve trombosit değerlerinin de düşük olması hemolizin ağır olduğunu, İVİG sonrası fark olmaması da nötropeni ve lenfopeniye neden olmadığını göstermektedir (Tablo 14-17). Gerebenau 1993'de İVİG kullanılan bir süt çocuğunda geçici immün nötropeni geliştiğini bildirmişlerdir (51-54). Jarius ve ark yaptığı bir çalışmada İVİG sonrası nadir olarak lenfopeni gelişebileceği; bu olgularda ise lenfosit değerleri bazal değerlerin % 33 altına düşüp, 30 günde tedavi öncesi düzeylere ulaşacağı bildirilmiştir. (56).

Çalışma grubumuzda Rubo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda olduğu gibi ABO uygunsuzluğu tanısıyla fototerapi ve İVİG alan grupta hastanın İVİG infüzyonunun 30. dakikasında tüm vücudunda hiperemik döküntüler oluştu. İlaç kesildi ve bu alerjik reaksiyon kendiliğinden geriledi (Tablo 3) (95). Yapılan çalışmalarda iyi tolere edilen ürün infüzyonundan sonra başka ürün ile infüzyon, izole yaygın flushing, ürtiker oluşturabilir. Bu ürtikeryal reaksiyonun nedeni tam bilinemese de İVİG' in aktif kininleri, bağışıklık kompleksleri, diğer proteinleri içermesi gibi olası açıklamalar yapılmaktadır (95).

İVİG uygulama sonrasında kan üre, BUN, kreatinin ve elektrolit değerlerinde artış bulunmamıştır (Tablo 20). Zhang ve ark. kan üre, BUN, kreatinin ve elektrolit değerlerinde ki bu artışın İVİG içerisindeki sükrözün böbrek tübüler hücreleri tarafından alınıp ve artan çözünen yükün bu hücrelerde (98-101) ozmotik mekanizmayla "sükröz nefropati" ne yol açarak olduğunu düşünmüşlerdir. Welles ve ark. akut ciddi hemolizin, İVİG'in ayrı bir komplikasyonu olduğu ve hemoglobinüri sonucu böbrek yetersizliğine (102) yol açabileceğini bildirdiler. Literatürde İVİG kullanımına bağlı nadir bir durum olan böbrek yetmezliğinin bizim vakalarımızda görülmemesi riskli vaka olmaması yeterli hidrasyonun yapılması ve infüzyon hızının yavaş uygulanması nedeniyle görülmemiş olabileceği gibi aynı zamanda vaka sayımıza bağlı olarak nadir görülmekte olan bir durum olan böbrek yetmezliğinin saptanmamış olması kanaatine varılmıştır.

İVİG uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında albümin, ilk sodyum değeri, tedavi kararı sodyum değeri, en yüksek sodyum değeri, taburculuk sodyum değeri karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 19). Nadirinde olsa İVİG'in akut böbrek hasarı, hiponatremi ve psödohiponatremi yaptığıyla ilgili çalışmalar mevcuttur (94). Fakhouri ve ark. yaptığı çalışmada İVİG sonrası hiponatremi gelişmiştir. Çalışmamızda da hiponatremi görülmemiştir. Aynı zamanda sarılık etyolojisi ve fototerapi yan etkisinde olabilen hipernatremik dehidratasyon İVİG almayan 3 hastada sarılık etkeni olarak görülmüştür. (Tablo 4). Çalışmamız sonuçlarına göre İVİG uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında albümin, ilk sodyum ve klor değeri, tedavi kararı sodyum ve klor değeri, en yüksek sodyum ve klor değeri, taburculuk sodyum ve klor değeri üzerine İVİG kullanımının etkisi saptanmamıştır (Tablo 19-21).

Taburculuk potasyum değerinde İVİG uygulanan grupta uygulanmayan gruptan daha düşük değerler saptanmış olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. İlk potasyum değeri, tedavi karar potasyum değeri, en yüksek potasyum değeri sonuçlarında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamış ve İVİG kullanımının etkisi olmadığı düşünölmüştür (Tablo 21). Çalışmamızda İVİG uygulanan ve uygulanmayan grupların arasında kan üre, BUN, kreatinin değerleri karşılaştırılmış (Tablo 22-24). Sonuçlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda İVİG uygulanan 84 hastanın 1'inde (%1,2) NEK görülürken İVİG uygulanmayan 97 hastanın 1 tanesinde (%1.03) NEK ortaya çıkmıştır (Tablo 26). Bunlardan İVİG almayan grupta ABO-Rh uygunsuzluğu tanısıyla fototerapi alan hasta dış merkezde zor doğumla doğmuş ve kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanıp tarafımıza sevk edilmiştir. Perinatal hipoksi, kırık, oksipital hematoma, intrakraniyal kanama, vücutta ekimoz, multiorgan yetmezliği, konvulziyon tanılarıyla servisimizde izlendi. Yatışının 2. saatinde evre 1 NEK gelişti ve antibiyotik tedavisiyle 60 saat içinde batın distansiyonunun düzeldiği tespit edildi. İVİG (0,5 gr/kg) alan grupta ise Rh uygunsuzluğu tanısıyla dış merkezden fototerapi için sevk edilen hastada kan değişimi sonrasında solunum arresti gelişti. HİE, konvulziyon, RDS tanılarıyla izlendi. İVİG'den 24 saat sonra evre 1 NEK gelişti ve antibiyotik tedavisiyle 96 saat içinde batın distansiyonu ve beslenme intoleransının düzeldiği tespit edildi (Tablo 3). Barselona'da Mariel ve ark.yaptığı bir çalışmada yenidoğan izoimmun hemolitik hastalığında yerilen İVİG tedavisi sonrası 3 NEK olgusu bildirilmiştir. Bunun İVİG'in kan viskozitesi artışına bağlı mezenterde iskemiye yol açtığı; rezeke bağırsak kısmının mikroskopik incelemesinde mezenterik sirkülasyonun kılcal damarları tıkayan yaygın trombus varlığı gösterilmiştir (119). Fanaroff ve ark. hastane kaynaklı enfeksiyonları önlemek için çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar üzerinde uyguladığı profilaktik İVİG tedavisi sonrası İVİG uygulananlarda % 12 ve uygulamayanlarda % 9 oranında NEK saptamıştır (81) . Luigi Corvaglia ve ark. da İVİG'in kan değişimi üzerine etkinliğini gösterdikleri çalışmasında, İVİG'in kan transfüzyonu ihtiyacını ve hastanede kalış süresini artırdığına dikkati çekmişlerdir (120). Josep ve ark hemolitik hastalığa sahip 492 yenidoğan ile yapılan çalışmada 167 vakaya İVİG ve 325 vakaya da fototerapi

uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda ise İVİG kullanılan vakaların % 6'sında NEK gelişirken fototerapi kullananlarda % 0.3 oranında NEK gelişmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş. İVİG kullanımının NEK gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Aynı zamanda yüksek doz İVİG verilen bebeklerde sezaryen doğum, kadın cinsiyet, düşük doğum ağırlığı, doğum sırasında resüsitasyon, 5. dakida düşük APGAR skoru, geç-erken doğum gibi durumlarda NEK açısından dikkatli olunması, hiperviskozite etkilerini azaltmak için en az 4 saat boyunca yavaş uygulanmasını önerilmiştir (117). Diğer çalışmalardaki NEK gelişen olguların düşük APGAR skoru olması ve bizim çalışmamızda her iki grupta da düşük APGAR skoru ve NEK riskini artıracak İVİG dışında da diğer risk faktörlerinin de mevcut olmasından dolayı NEK gelişimi için esas risk faktörünün İVİG'in yol açtığı hiperviskoziteden ziyade düşük APGAR skoru veya perinatal hipoksi olduğunu düşündürtmektedir.

Sonuç olarak İVİG'in izoimmün hemolitik hastalıklarda kullanılmasının özellikle NEK ve böbrek yetmezliğine yol açmadığı ancak kan değişimi ve fototerapi süresi üzerine de etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle İVİG'in yenidoğanın izoimmün hemolitik hastalığında tedavi amacıyla kullanılmasının uygun olmadığını düşünebiliriz.

7. SONUÇLAR

1. ABO, Rh, subgroup ve karma grup uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda İVİG kullanmanın fototerapi seans sayısı ve fototerapi süresi üzerine etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$).

2. İVİG uygulanan ABO ve Rh uygunsuzluğu olan hastalarda kan değişimi ihtiyacı daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

3. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışsada İVİG kullanılanlarda kan transfüzyon ihtiyacının daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır ($p >0,05$).

4. İVİG kullanımı sırasında allerjik reaksiyonlar görülebilmektedir

5. Kontrol hematokrit ve hemoglobin değerleri İVİG uygulanan grupta daha yüksek bulunmuştur ($p>0,05$).

6. İVİG uygulanmasının toplam lökosit, trombosit, nötrofil, lenfosit değerleri üzerine bir etkinliği olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

7. İVİG kullanımının taburculuk sırasındaki potasyum değerleri üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır ($p<0,05$).

8. İVİG uygulama sonrası üre, kreatinin, BUN değerlerinde artış görülmemiştir ($p>0,05$).

9. İVİG kullanımıyla NEK gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

8. ÖZET

Giriş ve Amaç:

İzoimmün hemolitik hastalıklarda fototerapi ve kan değişimi kernikterusu önlemek ve perinatal mortaliteyi azaltmak için kullanılır. Hemolizi inhibe ederek bilirubin yapımının azaltılması amacıyla intravenöz immunglobulinlerde (İVİG) kullanılmaktadır. İVİG kullanımının kan değişimi ihtiyacını azalttığı belirtilmişse de günümüzde yapılan çalışmalarda kan değişimi ihtiyacını azaltmadığı bildirilmektedir. Tüm İVİG infüzyonlarında % 20 kadar olumsuz etkiler rapor edilmiştir. Yan etkilerin çoğu küçük ve geçicidir; yaygın örnekler baş ağrısı ve titreme veya kızarma gibi hafif reaksiyonlar şeklinde olmaktadır . Bununla birlikte, çeşitli ciddi sistemik reaksiyonlar meydana gelmektedir. Bunlar trombotik, renal, hematolojik ve nörolojik komplikasyonlar, nadir olarak da gerçek anafilaktik reaksiyonlardır.

İVİG'in içeriğinden dolayı osmolariteyi artırıp nekrotizan enterokolit (NEK) yaptığı ile ilgili yayınlar mevcuttur. Biz de çalışmamızda izoimmün hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda İVİG tedavisinin etkinliği ve yan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:

Bu çalışma Ocak 2007 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Yenidoğan Yoğun Bakım servisinde sarılık tedavisi alan 35 hafta ve üzeri gebelik haftasında doğan bebeklerin, dosyalarının retrospektif incelenerek yapıldı. Sarılık tedavisi alıp yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş 328 bebekten izoimmün hemolitik hastalık tanılı Rh, ABO, Subgrup, Karma grup (ABO-Rh, ABO-Subgrup, Rh-Sub grup) uygunsuzluğu olan 181 bebek çalışmaya alındı. İVİG alan ve almayan olarak 2 gruba ayrıldı.

Bulgular:

Çalışmamızda ABO, Rh, subgroup uygunsuzluğu ve karma grup uygunsuzluğu bağlı hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda İVİG kullanmanın hastanede kalış süreleri, sarılık yatış süresi, fototerapi sayısı ve fototerapi süresine

etkisi olmamaktadır ($p>0,05$). İVİG uygulanan ABO ve Rh uygunsuzluğu olan hastalarda kan değişimi ihtiyacı artmıştır ($p<0,05$). Her iki grup arasında birinci aydaki kan transfüzyonu sayısı açısından da fark yoktur ($p>0,05$). İVİG kullanımı sırasında allerjik reaksiyonlar görülebilmektedir. Kontrol hematokrit ve hemoglobin değerleri İVİG uygulanan grupta daha yüksek bulunmuştur ($p>0,05$). İVİG uygulanmasının toplam lökosit, trombosit, nötrofil ve lenfosit değerleri üzerine bir etkinliği olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). İVİG kullanımının taburculuk sırasındaki potasyum değerleri üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. İVİG uygulama sonrası kan üre, kreatinin, BUN değerlerinde artış görülmemiştir ($p>0,05$). Çalışmamızda İVİG uygulanan 84 hastanın 1'inde (% 1,2) NEK görülürken İVİG uygulanmayan 97 hastanın 1 tanesinde (% 1.03) NEK ortaya çıkmıştır ($p> 0,05$).

Sonuç:

Sonuç olarak İVİG izoimmün hemolitik hastalıklarda kullanılmasının özellikle NEK ve böbrek yetmezliğine yol açmadığı ancak kan değişimi ve fototerapi süresi üzerine de etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle İVİG'in yenidoğanın izoimmün hemolitik hastalığında tedavi amacıyla kullanılmasının uygun olmadığını düşünebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, izoimmun hemolitik hastalık, intravenöz immunglobulin, yan etkiler

9. ABSTRACT

Introduction

In terms of isoimmune haemolytic disease, phototherapy and exchange are used for preventing kernicterus and reducing perinatal mortality. Intravenous immune globulins (IVIG) are also used in order to reduce bilirubin production by inhibiting hemolysis. Although it was indicating that the use of IVIG was reducing the need of exchange blood transfusion, but recent studies showed us it did not reduce the need of exchange blood transfusion. About 20% adverse reactions were reported for all IVIG infusions. Most of the adverse effects are incidental and temporarily; common examples are slight such as headache and shivering and flushing. However, several serious systemic reactions may occur. Those are thrombotic, renal, hematologic and neurologic complications and rarely actual anaphylactic reaction.

There are also certain publishings about that IVIG increases the osmolarity and performs NEK due to its content. We aim the effectiveness of IVIG treatment and its side effects on newborns having isoimmune hemolytic disease.

Material and Method:

This study was performed in Kocaeli University Medical Faculty Hospital-Newborn Intense Care Service between the dates of January 2007 and December 2011 by examining retrospectively files of babies which were born on their 35th or more weeks and received hepatic treatment. 181 babies which diagnosed to have isoimmune hemolytic disease and have Rh, ABO, Sub-Group, Mixed group (ABO-Rh, ABO-Subgroup, Rh-Sub-Group) incompatibility out of 328 babies received jaundice treatment and observed in newborn intense care unit were included in study. They are divided into 2 groups including received IVIG and non-received IVIG.

Results:

In our study, IVIG application to newborns which have hemolytic disease depending on ABO, Rh, subgroup and mixed group incompatibility does not affect their duration of hospital stay, duration of stay for jaundice, number of phototherapy, duration of phototherapy ($p>0,05$). Blood exchange need increased

for the patient who have ABO and Rh incompatibility and IVIG applied ($p>0,05$). There is no difference between those two groups in terms of first month blood transfusion number ($p>0,05$). Allergic reaction could be observed during IVIG use. Control hematocrite and hemoglobin values were found higher in IVIG applied group ($p>0,05$). It is detected that IVIG application has no effect on total leucocyte, platelet, neutrophile and lymphocyte values ($p>0,05$). It is also detected that IVIG application has no effect on potassium value during discharge. It is observed that after IVIG application the values of blood urea, creatinine and BUN are not increased. In our study, while necrotizing enterocolitis (NEC), NEC observed in 1 out of 84 IVIG applied patient (% 1,2), NEC observed in 1 out of 97 (% 1.03) non IVIG applied patient ($p>0,05$).

Conclusion:

The result of our study demonstrates that use of IVIG on isoimmune haemolytic disease does not particularly lead to NEC and renal failure yet has no effect on the duration of phototherapy and blood transfusion as well. Therefore it could be considered that it is not suitable to use IVIG treatment on newborn isoimmune haemolytic disease.

Key words: Newborn, isoimmune hemolytic disease, intravenous immunoglobulin, side effects

10. KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, *Pediatrics*. 2004; **114**(4):1138.
2. Hansen TW. Recent advances in the pharmacotherapy for hyperbilirubinaemia in the neonate. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; **4**(11):1939–1948.
3. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008; **13**(4):265–271
4. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; **117**(6):1483.
5. Sloan SR. Blood products used in the newborn. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, eds. *Manual of Neonatal Care*. 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2008:463– 469.
6. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; **(3)**:CD003313.
7. Richard E, Behrman MD, Robert M, Kliegman MD, Hal B, Jenson MD. *Nelson Textbook Of Pediatrics*, 17 Th Edition, 23 Jun 2003:590-605.
8. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958; **1**:1094.
9. Jackson JC. Adverse events associated with Exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics*, 1997; 99.
10. Tanyer Ş. Yenidoğan Sarılıkları, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Hemşireliği*, 1996:247-256.
11. Behrman ER, Kliegman RM. The Fetüs and The Neonatal Infant, *Nelson Textbook of Pediatrics*, WB Saunder Company Blood Disorder, 2000:524.

12. Lauer BA, Githens JH, Hayward AR, Conrad PD, Yanagihara RT, Tubergen DG. Probable graft-vs-graft reaction in an infant after Exchange transfusion and marrow transplantation. *Pediatrics* 1982; **70**:43-47.
13. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilirubinemia. In Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn*, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998:1033-1043.
14. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. *Rh Uyuşmazlığı, Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları*, Güneş Kitapevi, 2001.
15. Livaditis A, Wallgren G, Faxelius G. Necrotizing after catheterization of the umbilical vessels. *Acta Paediatr Scand* 1974; **63**:277-282.
16. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev*, 1994:422-432.
17. Hansen TW. Guidelines for treatment of neonatal jaundice, is there a place for evidence – based medicine, *Acta Paediatr*, 2001 Mar; **90**:292-95
18. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exper Immunol*. 2005; **142**:1–11
19. Dufour DR, Monaghan WP. ABO hemolytic disease of the newborn. A Retrospective analysis of 254 cases. *Am J Pathol* **73**:369-73,1980.
20. Zipursky A, Bowman JM. isoimmun hemolytic disease, In: Nathan DG, Oski FA(eds), *Hematology of infancy and childhood*, 4 th ed. Philadelphia, W.B. Saunders 1993 , pp:44-73.
21. Lucey J, Ferreira M, Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics* 1968; **41**:1047.
22. Halomek LP, Stevenson DK. *Neonatal Jaundice and Liver Disease*. In Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine Vol 2. Disease of the fetus and infant* 6th ed. St. Louis, USA; Mosby 1997.
23. Arden GB, Berninger T, Hogg CR, Perry S. A survey of colour discrimination of German ophthalmologists. *Ophthalmology* 1991; **98**: 567-75
24. Hommura S, Usaki Y, Takei K, et al. Ophthalmic care of very low birth weight infants, report 4: clinical studies of the influence of light on the incidence of ROP. *Nippon Ganka Zasshi* 1988; **92**: 456

25. Wu PY, Moosa A. Effect of phototherapy on nitrogen and electrolyte levels and water balance in jaundiced preterm infants. *Pediatrics*, 1978 Feb; **61(2)**:193-8.
26. Bakken AF. Temporary intestinal lactase deficiency in light treated jaundiced infants. *Acta Paediatr* 66:**91**, 1977
27. Boo NY, Lee HT. Randomised controlled trial of oral versus intravenous fluid supplementation on serum bilirubin level during phototherapy of term infants with severe hyperbilirubinemia. *J Paediatr Child Health* 2002; **38**:151-155.
28. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. Dağoğlu T *Neonataloji*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. 2000(50); 453-455.
29. Ameratunga R, Sinclair J, Kolbe J. Increased risk of adverse events when changing intravenous immunoglobulin preparations. *Clin Exp Immunol*. 2004; **136**:111–113
30. Shah S. Pharmacy considerations for the use of IVIG therapy. *Am J Health-Syst Pharm*. 2005; **62**:S5–S11
31. Chapman SA, Gilkerson KL, Davin TD, Pritzker MR. Acute renal failure and intravenous immune globulin: occurs with sucrose stabilized, but not with D-sorbitol-stabilized, formulation. *Ann Pharmacother*. 2004; **38**:2059–2067
32. United States Food and Drug Administration. *Dear Doctor Letter – Important Drug Warning: Immune Globulin Intravenous (Human)*. 1998. Accessed April 2010 at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm105914.htm>
33. Negi VS, Elluru S, Siberil S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol*, 2007 May; **27(3)**:233-45.
34. Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity*, 2005 Mar; **38(2)**:123-37.
35. Simon HU, Spath PJ. IVIG--mechanisms of action. *Allergy*, 2003 Jul; **58(7)**:543-52.

36. Sewell WA, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*, 2002 Dec; **107(4)**:387-93.
37. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*, 2001, Sep 6; **345(10)**:747-55.
38. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med*, 1999 Jan 21; **340(3)**:227-8.
39. Katz U, Shoenfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus*, 2005; **14(10)**:802-8
40. Negi VS, Elluru S, Siberil S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action.
41. 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.
42. Weisman LE, Stoll B, Kueser T et al. Intravenous immunoglobulin prophylaxis of late onset septicemia in neonates. *Pediatr Res*, 1990; 277A.
43. Newland AC. ITP in adults. In: Imbach P, ed. *Pharmanual. ITP-Proceedings of a workshop*. Chicago: Phrama Libri, 1987.
44. Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf* 1993; **9**:254.
45. Hampakkul S, Ballow M. Replacement intravenous immune serum globulin therapy in patients with antibody immune deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; **21**:165.
46. Deepak L, Kiran M, Sapna O, Prakesh S. Intravenous immunoglobulin in isoimmun haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analys . *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2014; **99**:4
47. Salama A, Mul-Eckhard C, Kiefel V. Effect of Intravenous Immunglobulin in immune thrombocytopenia. *Lancet* 1983; **2**:193-5
48. Brox AG, Courneyer D, Sternbach M, Spurll G. Hemolytic anemia following IV gamma globulin administration. *Am J Med* 1987; **82**:633-5.

49. Moscow JA, Casper AJ, Kadis J, Fricke WA. Positive direct antiglobulin test results after intravenous immunoglobulin administration. *Transfusion* 1987; **27**:248
50. Haque KN, Zaidi MH, Bahakim H. Ig M-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis. *Am J Dis Child* 1988; **142**:1293-6.
51. Singh A, Arif F, Smith SD. Intravenous immunoglobulin-induced reversible neutropenia in a renal transplant patient. *Clin Nephrol* 2005; **64**:246.
52. Gerebenau MD. Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin (letter). *N Engl J Med* 1992; **326**:271.
53. Ben-Chetrit E, Putterman C. Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 1992; **326**:270.
54. Niebanck AE, Kwiatkowski JL, Raffini LJ. Neutropenia following IVIG therapy in pediatric patients with immune-mediated thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; **27**:145.
55. 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.
56. Jarius S, Eichhorn P, Albert MH, et al. Intravenous immunoglobulins contain naturally occurring antibodies that mimic antineutrophil cytoplasmic antibodies and activate neutrophils in a TNFalpha-dependent and Fc-receptor-independent way. *Blood* 2007; **109**:4376.
57. 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
58. Ross MA. Immunoglobulins and stroke (letter). *Neurology* 1992; **42**:1847.
59. Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, Peacock JE Jr. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. *Neurology* 2003; **60**:1822.

60. Zaidan R, Al Moallem M, Wani BA, et al. Thrombosis complicating high dose intravenous immunoglobulin: report of three cases and review of the literature. *Eur J Neurol* 2003; **10**:367.
61. Elkayam O, Paran D, Milo R, et al. Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. *Ann Rheum Dis* 2000; **59**:77.
62. Grillo JA, Gorson KC, Ropper AH, et al. Rapid infusion of intravenous immune globulin in patients with neuromuscular disorders. *Neurology* 2001; **57**:1699.
63. Mizrahi M, Adar T, Orenbuch-Harroch E, Elitzur Y. Non-ST Elevation Myocardial Infraction after High Dose Intravenous Immunoglobulin Infusion. *Case Rep Med* 2009; 2009:861370.
64. Rajabally YA, Kearney DA. Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin therapy in patients with neuropathy: a two-year study. *J Neurol Sci* 2011; **308**:124.
65. Caress JB, Hobson-Webb L, Passmore LV, et al. Case-control study of thromboembolic events associated with IV immunoglobulin. *J Neurol* 2009; **256**:339.
66. Reinhart WH, Berchtold PE. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet* 1992; **339**:662.
67. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994; **44**:223.
68. Dalakas MC, Clark WM. Strokes, thromboembolic events, and IVIg: rare incidents blemish an excellent safety record. *Neurology* 2003; **60**:1736.
69. Eibl MM. Intravenous immunoglobulins in neurological disorders: safety issues. *Neurol Sci* 2003; 222.
70. Etscheid M, Breitner-Ruddock S, Gross S, et al. Identification of kallikrein and FXIa as impurities in therapeutic immunoglobulins: implications for the safety and control of intravenous blood products. *Vox Sang* 2012; **102**:40.
71. Jayne DRW, Davies MJ, Fox CJV et al. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1991; **37**:1137-9.

72. Ayliffe W, Haeney M, Roberts SC, Lavin M. Uveitis after antineutrophil cytoplasmic antibody contamination of immunoglobulin replacement therapy. *Lancet* 1992; **339**:558-9.
73. Cross AS, Afving BM, Sadoff JC et al. Intravenous immunoglobulin. A cautionary note. *Lancet* 1984; **1**:912.
74. Weisman LE, Lorenzetti PM. High doses of human intravenous immunoglobulin suppresses neonatal group B streptococcal immunity in rats. *J Pediatr* 1989; **115**:445-50.
75. Siegel G, Byrne W, Cross A, Finbloom D. High-dose intravenous immunoglobulin may impair host defences. *Clin Res* 1985; **333**:419A.
76. Kim KS. High-dose intravenous immunoglobulin impairs antibacterial activity of antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **84**:579-88.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Reinhart WH, Berchtold PE. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet* 1992; **339**:662-4.
81. Fanaroff AA, Korones SB, VVright LL et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin to reduce nosocomical infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; **330**:1107-13.
82. Hill HR, Shigeoka LA, Gonzales LA. Intravenous Immunoglobulin use in newborns. *A Allergy Clin Immunol* 1989; **84**:617-24.
83. Schwartz SA, Gordon KE, Johnston MV, Goldstein DW. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of seizure disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **84**:6037.

84. 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.
85. Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Hunnink K, Gillis P. Intravenous immunoglobulin and acute aseptic meningitis. *N Engl J Med* 1990; **323**:614-5.
86. Ross Pierce L, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev*. 2003 Oct; **17**(4):241-251
87. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol*. 2006 Apr; **6**(4):535-42. Epub 2005 Dec 13.
88. Singh-Grewal D, Kemp A, Wong M. A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions. *Arch Dis Child* 2006; **91**:651.
89. Mathy I, Gille M, Van Raemdonck F, et al. Neurological complications of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy: an illustrative case of acute encephalopathy following IVIg therapy and a review of the literature. *Acta Neurol Belg* 1998; **98**:347.
90. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; **121**:259.
91. Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf* 2000; **22**:215.
92. Ellie E, Combe C, Ferer X. High-dose intravenous immunoglobulin and acute renal failure. *N Engl J Med* 1992; **327**:1032-3.
93. Rault R et al. Pulmonary and renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 1991; **36**(2):83-6.
94. Fakhouri F. Intravenous immunoglobulins and acute renal failure: mechanism and prevention. *Rev Med Interne* 2007; **28** Spec No. 1:4.
95. Rübo J, Albrecht K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1992; **121**:93

96. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy--United States, 1985-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; **48**:518.
97. FDA drug warning 1998.
98. Zhang R, Szerlip HM. Reemergence of sucrose nephropathy: acute renal failure caused by high-dose intravenous immune globulin therapy. *South Med J* 2000; **93**:901.
99. Cantú TG, Hoehn-Saric EW, Burgess KM, et al. Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis* 1995; **25**:228.
100. Ahsan N, Palmer BF, Wheeler D, et al. Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. *Arch Intern Med* 1994; **154**:1985.
101. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 2008; **51**:491.
102. Welles CC, Tamba S, Lafayette RA. Hemoglobinuria and acute kidney injury requiring hemodialysis following intravenous immunoglobulin infusion. *Am J Kidney Dis* 2010; **55**:148.
103. Palevsky PM, Rendulic D, Diven WF. Maltose-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 1993; **118**:526.
104. Hollander RC. Recognizing maltose-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 1994; **120**:248.
105. Daphnis E, Stylianou K, Alexandrakis M, et al. Acute renal failure, translocational hyponatremia and hyperkalemia following intravenous immunoglobulin therapy. *Nephron Clin Pract* 2007; **106**:c143.
106. Lawn N, Wijdicks EF, Burritt MF. Intravenous immune globulin and pseudohyponatremia. *N Engl J Med* 1998; **339**:632.
107. Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. *Am J Hematol* 2003; **73**:97.
108. Gerstenblith MR, Antony AK, Junkins-Hopkins JM, Abuav R. Pompholyx and eczematous reactions associated with intravenous immunoglobulin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2012; **66**:312.

- 109.** Chan-Lam D, Fitzsimons EJ, Douglas WS. Alopecia after immunoglobulin infusion. *Lancet* 1987 June 20 1987:1436
- 110.** Rault R et al. Pulmonary and renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 1991; **36(2)**:83-6.
- 111.** Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; **88(1)**:F6 –F10
- 112.** F Alpay, SU Sarıcı, V Okutan, High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immun haemolytic jaundice, Department of Paediatrics, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey *Acta Paediatr* 88: 216±9. 1999
- 113.** Nasser F, Mamouri GA, Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. *Saudi Med J.* 2006; **27(12)**:1827–1830
- 114.** Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, Oepkes D, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011; **127**:680–686.
- 115.** Vivianne E. H. J. Smits-Wintjens, Frans J. Walther, Intravenous Immunoglobulin in Neonates With Rhesus Hemolytic Disease: A Randomized Controlled Trial, *Pediatrics* 2011; **127**:680
- 116.** Pishava N, Madoni A, Hamayoon K. Profilactic intravenous immunoglobulin in neonatal immunohaemolytic jaundice, Department of Pediatric Nemazi Medical Center, University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, *Iran J Med Sci* 2000:129-133.
- 117.** Josep F, María D, Salvia R, Francesc BM, Xavier CE, José M. DOI Hemolytic Disease Intravenous Immunoglobulin and Necrotizing Enterocolitis in Newborns With *Pediatrics* 2010; **125**:139.
- 118.** Fakhouri F. Intravenous immunoglobulins and acute renal failure: mechanism and prevention, 2007 May;28 Spec No. 1:4-6

- 119.** Navarro M, Negre S, Matoses ML, Golombek SG, Vento M. Necrotizing enterocolitis following the use of intravenous immunoglobulin for haemolytic disease of the newborn. *Acta Paediatr* 2009; **98**:1214–1217
- 120.** Luigi C, Elena L, Silvia G, Santo A, Arianna A, Giacomo F. Intravenous immunoglobulin to treat neonatal alloimmune haemolytic disease, *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; **25(12)**: 2782–2785
- 121.** Dagoglu T, Ovali F, Samaci N, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *J Int Med Res* 1995; **23**:264–71.

