

Nörolojik Hastalıklarda IV İmmünglobulin Tedavisinin Yan Etkileri / *Side Effects of Intravenous Immunoglobulin Treatment in Neurological Disorders*

Buket Oflazoğlu, Fatma Öztürk, Hatice Kayaalp Açık, Çağatay Öncel, Ülker Anadol, Hulki Forta

Şişli Etfal Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Side Effects of Intravenous Immunoglobulin Treatment in Neurological Disorders

Scientific background: In general, adverse reactions to Intravenous Immunoglobulin therapy are usually minor and occur in %1-81 of patients, serious side effects are less such as hemolysis, thrombosis, anaphylaxis.

Objective: We aimed to report the side effects of Intravenous Immunoglobulin therapy, especially hemolysis, thrombosis in our clinic.

Material and methods: 52 hospitalized patients with neurologic diseases were subject of this survey and followed as side effects during and after infusion.

Results: Adverse reactions were observed in our total 7 patients, serious side effect as hemolysis and thromboembolism was observed in our 3 patients.

ÖZET

Bilimsel zemin: İntravenöz immünglobulin kullanımına bağlı görülen yan etkiler değişik oranlarda (%1-81) rapor edilmiştir ve çoğunluğu hafif yan etkilerdir. Hemoliz, tromboz, anafilaksi gibi ciddi yan etkiler ise daha seyrekdir.

Amaç: Bu çalışmada intravenöz immünglobulin kullanımında gördüğümüz yan etkileri (özellikle hemoliz ve tromboembolizm gibi) bildirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmaya kliniğimizde yatarak tedavi gören, nörolojik hastalığı olan 52 hasta katıldı. Hastalar infüzyon süresince ve infüzyondan sonraki dönemde yan etkiler açısından gözlemlendi.

Sonuçlar: 52 hastanın toplam 7'sinde yan etki gözlemlendi. Ciddi yan etkilerden hemoliz ve tromboembolizm 3 hastamızda gözlemlendi.

Key words: intravenous immunoglobulin, side effects

Anahtar kelimeler: intravenöz immünglobulin, yan etkiler

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Buket Oflazoğlu
Caferağa Mah. Bahariye Cad. Sokullu Sok. Çakıroğlu Apt.
No: 30 Daire: 7 34710 Kadıköy-İSTANBUL Tel: 0532 798 08 64 g.b.oflazoglu@superonline.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 22.12.2005
Revizyon İsteme Tarihi/Sent for Revision: 09.01.2006
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 16.01.2006

36. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sunulmuştur, İstanbul 2000

GİRİŞ

Intravenöz immünglobulinler (İVİg), klinik pratikte birçok hastalıkta yoğun olarak kullanılmaktadır. İnflamatuar nöropati, miyastenia gravis, inflamatuvar miyopati gibi otoimmün nörolojik bozukluklar da bu hastalıklar arasındadır.¹ İVİg'nin genelde güvenli bir tedavi olduğu kabul edilse de, intravenöz olarak ilk uygulandığı 1970 sonlarından bu yana yan etkileri dikkat çekmektedir.² Bu yan etkilerin görülme sıklığı literatürde %1-81 arasında değişen geniş aralıkta bildirilmektedir. Çoğunluğu hafif ve kendiliğinden geçen reaksiyonlardır. Hafif ve orta derecede baş ağrısı sık görülebilir. Üşüme, miyalji, göğüste rahatsızlık hissi infüzyonun ilk saatinde meydana gelebilir ve infüzyonun 30 dakika kadar durdurulmasıyla geçebilir. Ateş, bulantı, taşikardi, kan basıncında artma, 'flushing', 'dizziness', artralji gibi reaksiyonlar genelde ilk dozda görülür ve infüzyonun hızı ile ilgilidir. İnfüzyon, hızı yavaşlatılırsa ya da durdurulursa geçer.^{1,2,3,4,5}

Ciddi yan etkiler ise daha seyrek. Bütün endikasyonlar için rutin kullanımda görülme sıklığı %5'den azdır.^{2,6} Renal yetmezlik, nötropeni, tromboembolik olaylar, hemoliz gibi bu ciddi yan etkilerin görülme riski hastanın ileri yaşta olması, önceden renal yetmezlik ve diyabetinin olması, infüzyonun hızlı verilmesi gibi faktörlerle artar. Vasküler hastalıklar ve diğer serum viskozitesini artıran olaylar da bu riski arttıran faktörlerdir. Ayrıca migren, aseptik menenjit görülme riskini; IgA eksikliği de anaflaktik reaksiyon görülme riskini artırır.¹

Biz, kliniğimizde İVİg kullandığımız hastalarda gözlediğimiz özellikle hemoliz ve pulmoner emboli gibi ciddi yan etkileri bildirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya kliniğimizde 1994-2004 yılları arasında İVİg immünglobulin tedavisi uyguladığımız nörolojik hastalığı olan hastalar alındı. Bütün hastaların tedaviden önce rutin biyokimyasal tetkikleri, EKG ve

akciğer grafileri yapıldı. Hastalara satış izni mevcut olan immünglobulin preparatları uygulandı. İVİg immünglobulin 0.4 gr/kg/gün dozunda 5 günlük kür olarak verildi. İlk doz 6 saatte diğer dozlar 2 saatte verildi. Bazı hastalarda bu kür ikinci defa tekrarlandı. Bazı hastalarda 0.4 gr/kg/gün aylık tek doz, bazı hastalarda ise haftalık tek doz olarak tedaviye devam edildi. Hastalar infüzyon süresince ve infüzyondan sonra yan etkiler açısından klinik ve biyokimyasal olarak gözlendi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 52 hasta katıldı. 44 hasta demiyelinizan polinöropati, 5 hasta transvers miyelit, 2 hasta multipl skleroz, 1 hasta diyabetik amiyotrofi hastasıydı (Tablo 1). Yaşları 2-75 arasında değişiyordu. Tedavi 4 hastada 2 kür, 1 hastada 2 kür ve ardından haftalık 7 adet tek doz ve ardından 3 adet aylık tek doz, 1 hastada ise 2 kür ve ardından 5 adet aylık tek doz olarak uygulandı. Toplam 52

Tablo 1. Hastalar (Toplam 52 hasta)

GBS	39
KİDP	5
TM	5
DA	1
MS	2

GBS: Guillain-Barre Sendromu KİDP: Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati TM: Transvers Myelitis DA: Diyabetik Amiyotrofi, MS: Multipl Sklerozis

hastaya 305 gün, toplam 305 infüzyon uygulandı. Toplam 7 hastada yan etki gözlendi. İkisinde infüzyon sonrası gelişen cilt reaksiyonları, birinde infüzyon sonrası gelişen ateş ve taşikardi tablosu, diğer bir hastada karaciğer enzimlerinde geçici yükselme gözlendi. 72 yaşındaki bir hastamızda 5 günlük tedavinin başlangıcından 6 gün sonra derin ven trombozu, bundan bir gün sonra ise pulmoner emboli gelişti. 24 yaşındaki bir erkek hastamızda ilk dozdan 15 dk. sonra cilt lezyonu ve ilk dozdan iki gün sonra hemoliz gelişti. 34 yaşındaki diğer bir erkek hastamızda ilk İVİg dozundan 5 gün sonra hemoliz gelişti.

Tablo 2. Yan etkiler (Toplam 7 hasta)

Hasta	Tanı	Yan etki
72 E	GBS	Derin ven trombozu, pulmoner emboli
2 K	GBS	Ateş, taşikardi
34 E	GBS	Hemoliz
24 E	GBS	Hemoliz, cilt reaksiyonu
43 E	KIDP	Cilt reaksiyonu
54 E	KIDP	Cilt reaksiyonu
62 E	GBS	Karaciğer enzimlerinde yükselme

TARTIŞMA

İVİg tedavisinde görülen yan etkiler genelde hafif ve tedavinin kesilmesini gerektirmeyen yan etkilerdir. Hafif ve orta derecede baş ağrısı yaygındır ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaç tedavisine cevap verir. Üşüme, miyalji, göğüste rahatsızlık hissi infüzyonun ilk saatlerinde olabilir ve genelde infüzyon 30 dk. kadar durdurulursa sona erer. Postinfüzyon yorgunluk, bulantı, ateş, taşikardi gelişebilir ve 24 saat kadar sürebilir. Bu minör yan etkiler genelde infüzyonun hızı ile ilgilidir. Eğer infüzyon süresi uzun tutulursa (1-3 saat gibi) bu yan etkileri daha da azaltmak mümkündür. Infüzyon süresi 30 dakikadan kısa olursa infüzyonu takiben bu yan etkiler görülebilir. Infüzyon hızı yavaşlatılırsa ya da infüzyon durdurulursa 15-30 dakika içinde genelde geçer, ve daha sonra infüzyona devam etmek mümkündür.⁴ Bir çocuk hastamızda ilk infüzyonu takiben ateş ve taşikardi tablosu gelişmiştir.

Cilt reaksiyonları seyrek görülen yan etkilerdendir. Infüzyondan 2-5 gün sonra gelişebilir, 30 gün sürebilir. Bunlar ürtiker, likenoid cilt lezyonları, el ve ayaklarda kaşıntı, ekstremitelerde peteşi şeklinde olabilir.⁷ Cilt reaksiyonları 2 hastamızda ilk dozdan sonra ürtiker ve kaşıntı şeklinde, 1 hastamızda ise ilk infüzyondan 15 dk. sonra eritem şeklinde gözlenmiştir.

Karaciğer enzimlerindeki yükselmenin mekanizması açık değildir. Bu konuda değişik görüşler vardır. Bunlardan biri sukroz ve PEG/sorbitol içeren preparatların böyle bir yan etkiye yol açtığı, glisin içerenlerin ise karaciğer enzimlerinde yükselmeye

neden olmadığı şeklindedir, diğeri ise hepatositlere hasar yolu ile oluştuğudur.⁶ Bu yan etki bizim 62 yaşındaki GBS hastası erkek hastamızda tedavinin 3. gününde gelişti. Daha sonra karaciğer enzimleri normal değerlere geriledi. Hastamızın kullandığı preparat maltoz içermekte idi.

İVİg serum viskozitesinde artışa yol açabilir. Serum viskozitesinde artma serebrovasküler hastalık, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve miyokard infarktüsüne yol açabilir. Yaşlı hastalar, yatağa bağımlı hastalar, önceden serebrovasküler ve koroner arter hastalığı olan hastalar ve derin ven trombozu geçiren hastalar risk altındadır. Yine aynı şekilde kriyoglobulinemi, hiperkolesterolemi, hipergammaglobulinemili hastalar da risk altındadır.^{1,3,7,8,9,10,11,12} Bu yan etki bizim 72 yaşındaki Guillain-Barre sendromu (GBS) olan erkek hastamızda pulmoner emboli ve derin ven trombozu şeklinde gözlenmiştir. Bu hastamızda 5 günlük tedavinin ilk dozundan 6 gün sonra alt ekstremitesinde derin ven trombozu ve bundan 1 gün sonra pulmoner emboli gelişti. Hastamızın akciğer grafisi, elektrokardiografisi, kan lipitleri de dahil olmak üzere yapılan rutin kan tetkikleri, protein elektroforezi, serum immunglobülinleri normaldi. Geçirilmiş serebrovasküler hastalık ya da miyokard infarktüsü yoktu. Hastamızda tek risk faktörü ileri yaşıtı. Pulmoner emboli geliştikten sonra hastaya heparin tedavisi uygulandı. Hastanın daha sonraki takiplerinde pulmoner tablosu düzeldi ve fizik tedavi kliniğine nakledildi. Polinöropati tablosunda da düzelme gözlendi.

İVİg tedavisiyle serebral arteriyel vazospazma bağlı

ensefalopati tablosu da tanımlanmıştır. Böyle bir hastanın sağ oksipital lobunda tespit edilen enfarktın bir yıl sonra kaybolduğu gözlenmiştir.¹³ Bizim hastalarımızda bu yan etkiyi görmedik.

Hemoliz, GBS'u olan 24 ve 34 yaşındaki 2 erkek hastamızda sırası ile ilk dozdan 2 gün ve 5 gün sonra gelişmiştir. Hastalarımızda hematokrit değerinde düşme, bilirubin yüksekliği, retikülosit artışı ve haptoglobülin düşüklüğü saptandı. Hastalarımızın daha sonraki takiplerinde bu değerler normal düzeylere erişti. Polinöropati tablosunda da düzelme gözlemlendi. İVİg'e bağlı bu yan etki seyrek görülür ve preparasyonun kompleman aktive eden anti A/B IgG kan grubu antikorları ihtiva etmesiyle açıklanabilirse de mekanizması kesin değildir.^{3,7,14,15} Bu antikorlar genelde benign natürde olmasına rağmen nadiren hemolitik anemiye yol açar, bazen hemoliz belirtisi olmadan hemoglobilin düzeyinde düşme şeklinde hafif tablo olabilir. Bazen de haptoglobilin değerinde düşme, bilirubinlerde artma şeklinde olabilir.⁽¹⁴⁾

Ciddi ve seyrek görülen yan etkilerden renal tübüler nekroz, anafaktik reaksiyon, nötropeni, konjestif kalp yetmezliği^{1,16} hastalarımızda gözlenmemiştir.

Sonuç olarak İVİg'in yan etkileri toplam 52 hastamızın 7'sinde (%13.46) gözlenmiştir. Ciddi ve seyrek görülen yan etkilerinden hemoliz ve tromboz eğilimi 52 hastamızın 3'ünde (%5.76) gözlenmiştir. Yani İVİg'e bağlı yan etkilerin görülme oranının düşük olduğunu, rutin günlük kullanımda güvenli olduğunu düşünmekteyiz.

Ancak bu yan etkilere seyrek olarak rastlansa da, özellikle ileri yaşta olan, renal hastalığı olan, tromboembolik hastalık öyküsü olan ve yatağa bağımlı olan hastalarda İVİg kullanırken gerek klinik gerekse biyokimyasal olarak takip gerektiğini ve infüzyonu uygun hızda vermek gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca İVİg alan bütün hastaların sıvı dengesi açısından takip edilmesi gereklidir. Özellikle uygun olmayan ADH salgısı nedeniyle sodyum düşüklüğü olan hastalarda hiponatremi belirtileri çok ciddi olmadan sıvı kısıtlaması yapılmamalıdır.

Çünkü sıvı kısıtlaması ile serum viskozitesi artabilir, serebrovasküler hastalık gelişen böyle bir hasta tanımlanmıştır.¹⁷

KAYNAKLAR

1. Thomas H. Brannagan III, Nagle Keith J., Lange Dale J. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurol* 1996; 47: 674-677.
2. Nydegger U.E, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Drug Safety* 1999 21(3);171-185
3. Dalakas Marinos C. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: Present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1479-1497.
4. Bernard Pirofsky and Dian Kinzey M. Intravenous Immune Globulins. A review of their uses in selected immunodeficiency and autoimmune diseases. *Drugs* 1992, 43(1) 6-14.
5. Stangel M, Müller M, Marx P. Adverse effect during treatment with high-dose intravenous immune globulins for neurological disorders. *Eur Neurol* 1998 40;173-174
6. Stangel M, Kiefer R, Pette M, Smolka M.N, Marx P, Gold R. Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders. A prospective study. *J Neurol* 2003 250:818-821
7. Dalakas Marinos C. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurol* 1998; 51(Suppl 5): S2-S8.
8. Dalakas Marinos C. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: Risk of precipitating thromboembolic events. *Neurol* 1994; 44: 223-226.
9. Sater Richard A., Rostami Abdolmohamad. Treatment of Guillain-Barré Syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurol* 1998; 51(Suppl 5): S9-S15.
10. Silbert Peter L., MBBS; Knezevic Wally V., MBBS, FRACP; and Bridge Douglas T., MBBS, FRACP. Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy for polyneuritis cranialis. *Neurol* 1992; 42: 257-258.
11. Vucic S., Chong PS., Dawson KT., Cudkovic M., Cros D. Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin treatment. *Eur Neurol* 2004; 52(3):141-144
12. Alexandrescu DT., Dutcher JP., Hughes JT., Kaplan J., Wiernik PH. Strokes after intravenous gamma globulin: thrombotic phenomenon in patients with risk factors or just coincidence? *Am J Hematol* 2005; 78(3):216-220
13. Voltz R., Rosen F.V., Yousry T. Reversible encephalopathy with cerebral vasospasm in a Guillain-Barré syndrome patient treated with intravenous immunoglobulin. *Neurol* 1996; 46: 250-251.
14. Schiff R. I. Intravenous gammaglobulin, 2: pharmacology, clinical uses and mechanisms of action. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 127-156.
15. Stangel M, Hartung H.P, Marx P, Gold R. Side effects of high-dose intravenous immunoglobulin. *Clinical Neuropharmacology* 1997 20(5);385-393
16. Itkin YM., Trujillo TC. Intravenous immunoglobulin-associated acute renal failure: case and literature review. *Pharmacotherapy* 2005; 25(6); 886-892
17. Turner Benjamin, Wills Adrian J. Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy in a patient with miller fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 790-791.