

# IVIG'LER ve KULLANIM ALANLARI

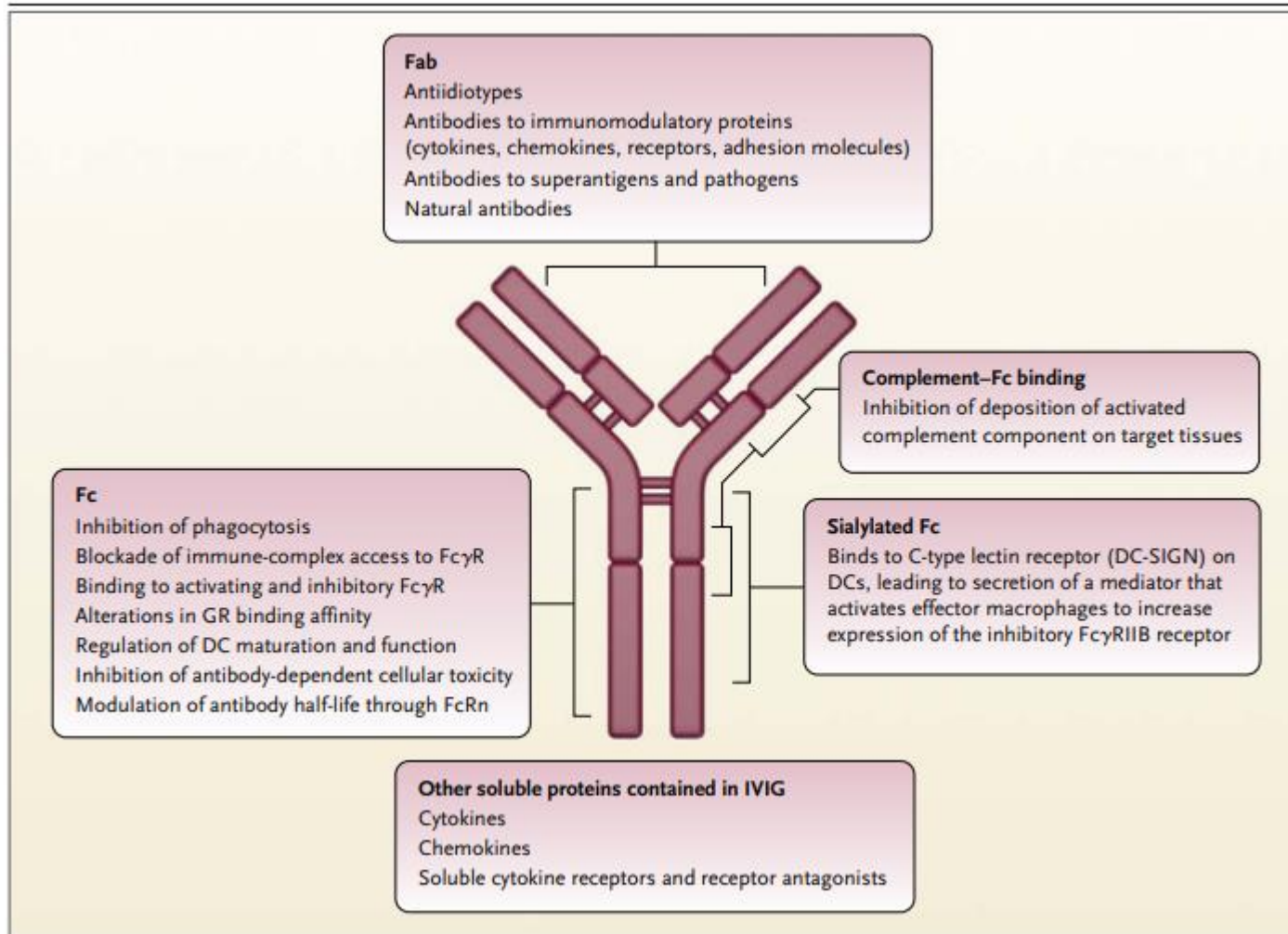
Dr. Ő. Miray KILINÇER BOZGÜL  
EÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
İzmir-2021

- İntrevenöz immünoglobulin (IVIG), hem primer ve sekonder immün yetmezlikte hem de otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda önemli bir tedavi seçeneğidir.

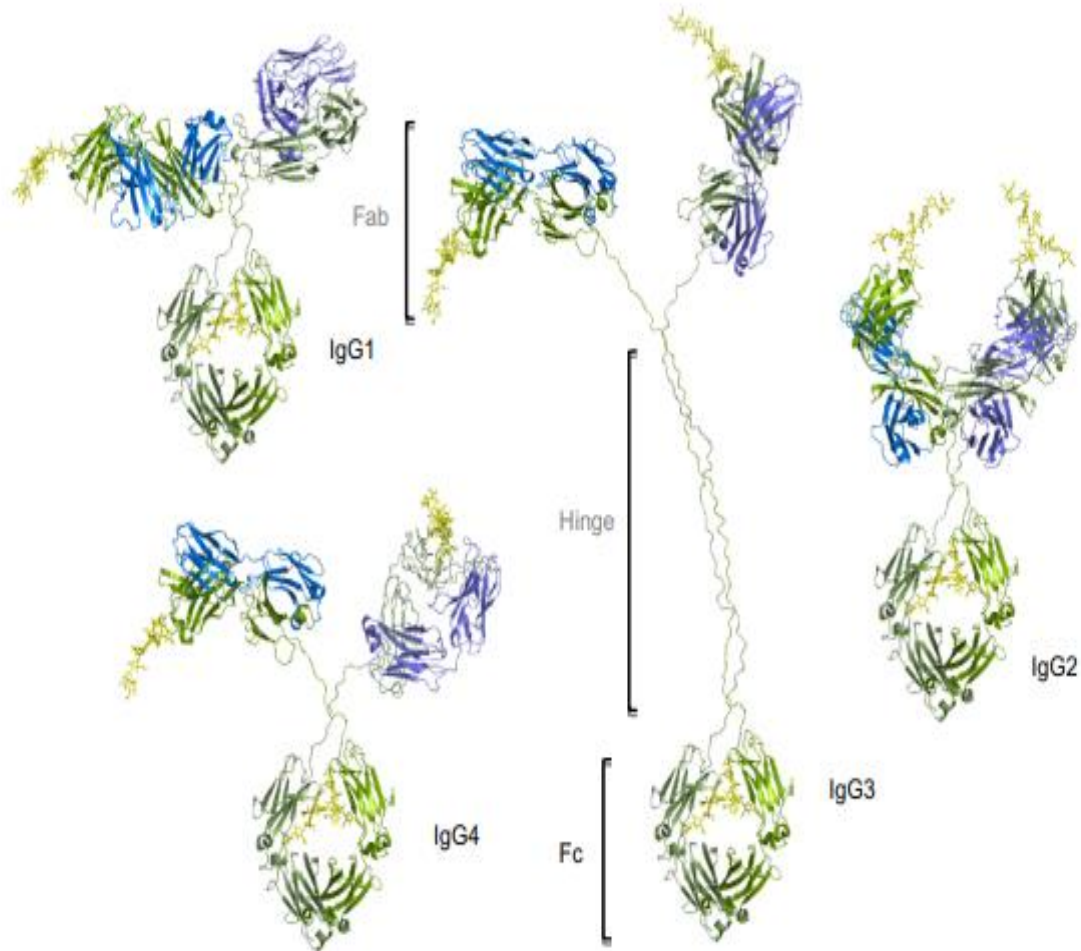
- İlk kez 1950'de sepsis atakları yaşıyan ve agamaglobulinemisi olan hastada replasman tedavisi olarak kullanılmış ve atakların önlendiğinin gözlenmesi üzerine hipogamaglobulinemisi olan hastalarda replasman tedavisi olarak kullanıma girmiştir.

- ITP'de tedavi başarısından sonra otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır.

- Etki mekanizması kompleks
- Otoimmün hastalıklarda etkisini tek bir mekanizma üzerinden açıklamak mümkün gözüküyor



# Fab İlişkili Etkiler



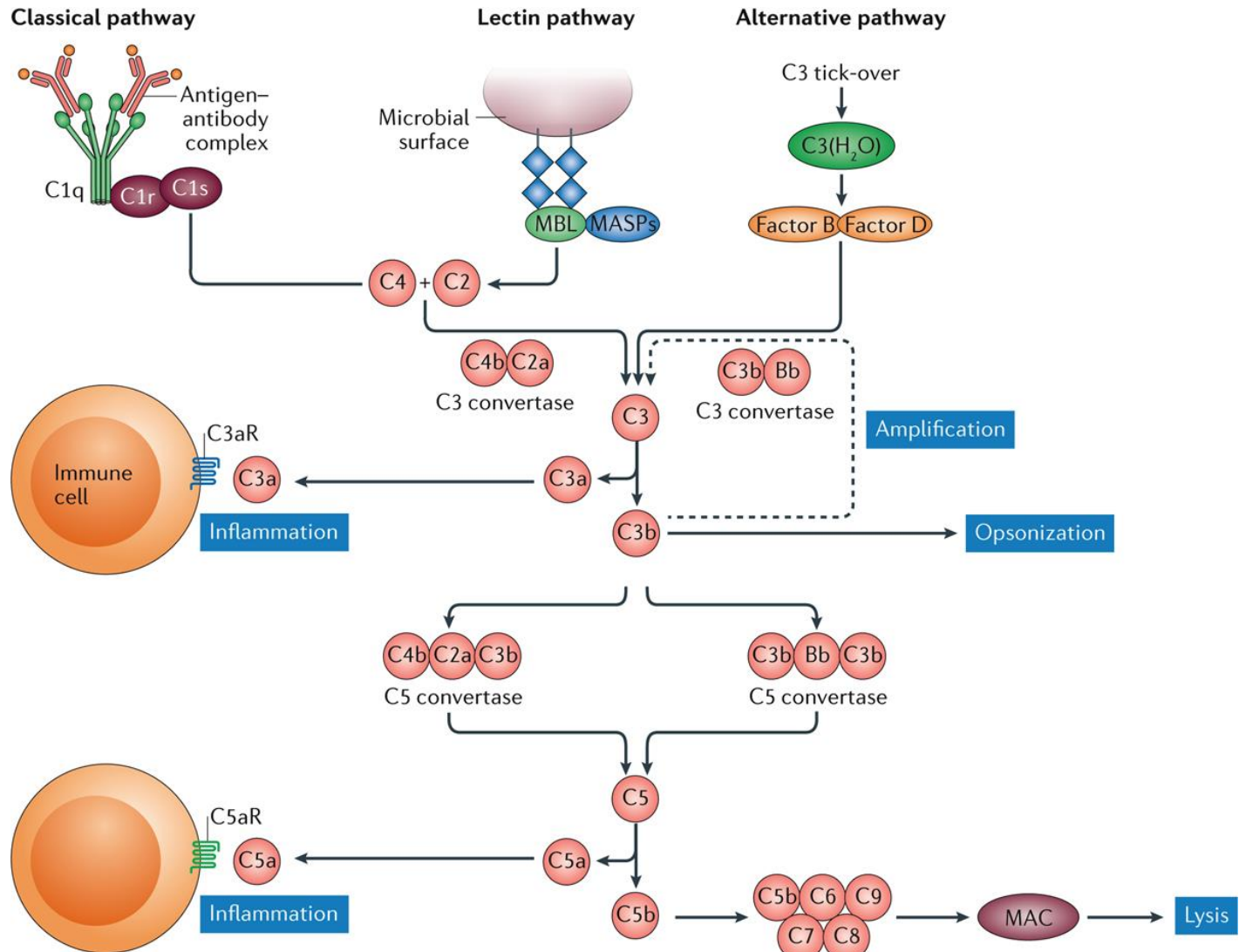
# Anti-idiotipik Antikorlar

- Anti-idiotipik (anti-ID) antikorlar, bir diğer antikorun değişken bölgesine bağlanma özelliğine sahip antikorlardır.
- Hem otoantikora bağlanarak hem de otoantikor üretimini azaltarak otoimmün hastalık gelişimini engeller.
- SLE,RA ve Tip 1 DM'de anti-ID antikorların olmadığı, remisyon dönemlerinde ise anti-ID antikorların saptanabildiği gözlenmiş.
- IVIG; içerdiği anti-ID antikorlar ile immunmodulasyon üzerine etkili olduğu bildirilmiştir.



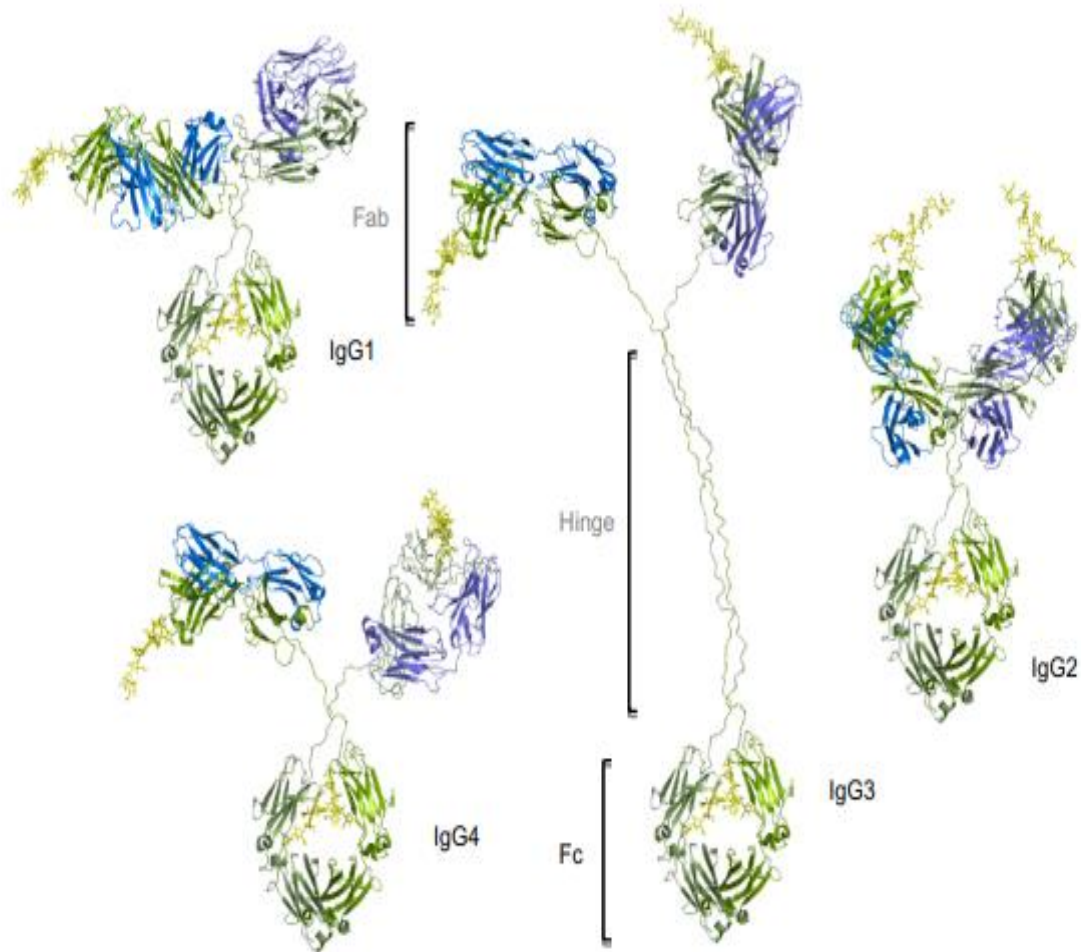
# Kompleman Sistem Modülasyonu

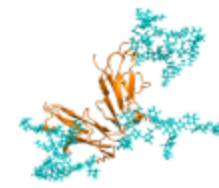
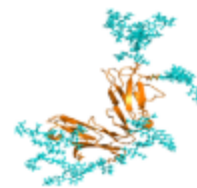
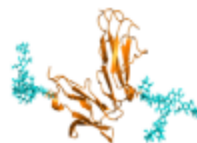
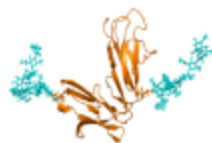
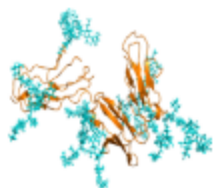
- C3b ve C4b ile etkileşime girerek C5b-C9 oluşumunu engeller.
- C3a ve C5a; Fab aracılığıyla nötralizasyonu sağlar.



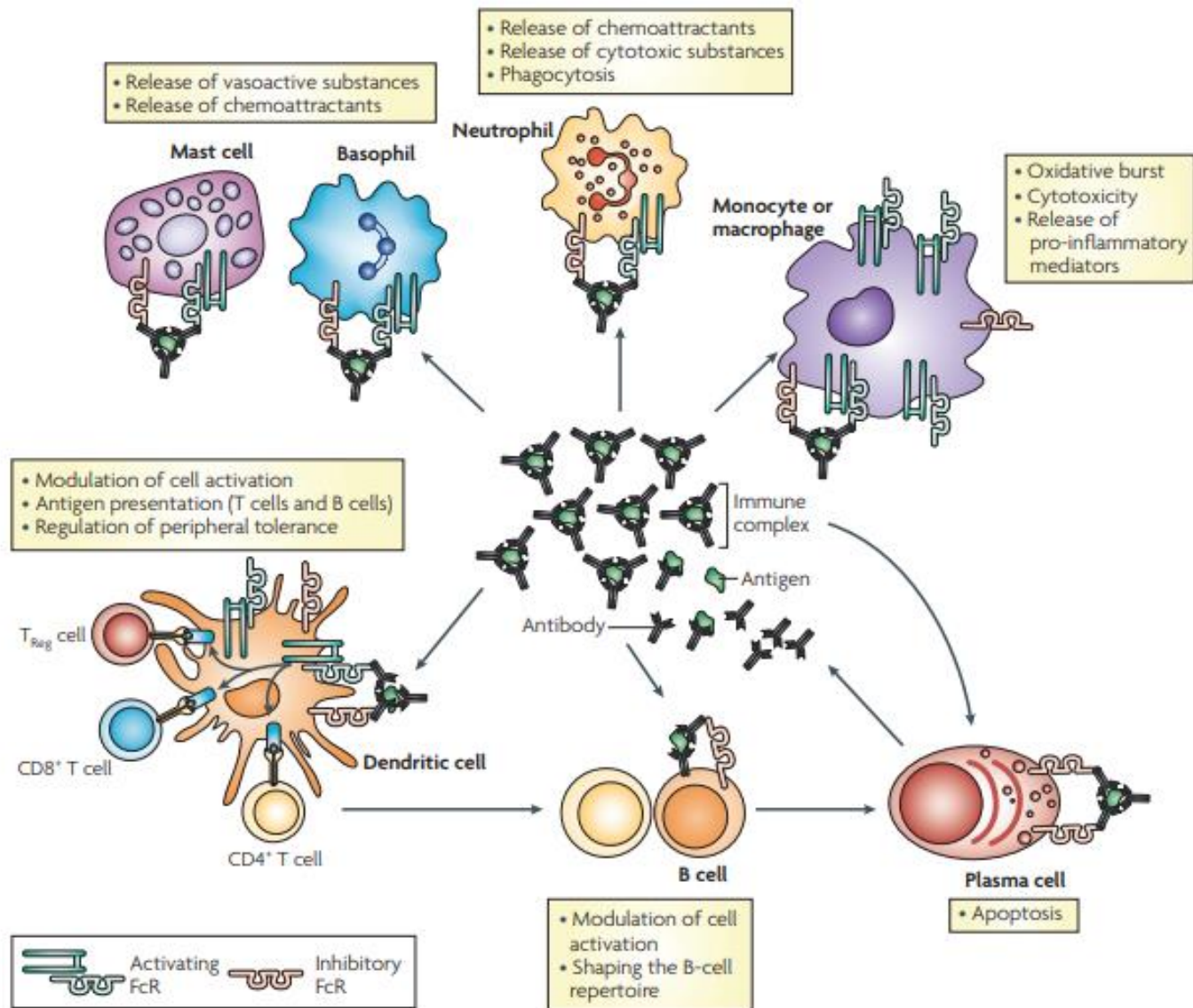
- IL-2, IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ; Proinflamatuvar sitokin sentezinin baskılanması ve n trolizasyonu
- IL-10, IL-1ra; anti-inflamatuvar sitokin sentezinin artması
- Antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisitenin engellenmesi
- Poliklonal T hücre uyarımı yapan ve masif sitokin salınımına sebep olan süper antijenler Ig tarafından nötralize ve/veya inhibe edilir.

# Fc ilişkili etkiler



**Table 1** Properties of human FcγRs**Structure**

	FcγRI	FcγRIIIa	FcγRIIb	FcγRIIIa	FcγRIIIb
<b>Name</b>	FcγRI	FcγRIIIa	FcγRIIb	FcγRIIIa	FcγRIIIb
<b>Molecular weight (kDa)</b>	43	35	36	29	26
<b>N-linked sites</b>	7	2	3	5	6
<b>Cells</b>	Dendritic cells Monocytes/macrophages Neutrophils Mast cells	Monocytes/macrophages Langerhans cells Neutrophils Eosinophils Basophils	B-cells/plasma cells Macrophages/monocytes Neutrophils Eosinophils Basophils Langerhans cells Mast cells	Macrophages/monocytes NK cells Mast cells	Neutrophils
<b>Function</b>	High-affinity IgG binding (10 <sup>-9</sup> M Kd) Effector cell activation Phagocytosis	Low-affinity IgG binding (10 <sup>-6</sup> M Kd) Effector cell activation Phagocytosis Degranulation ADCC	Low-affinity IgG binding (10 <sup>-6</sup> M Kd) Inhibition of effector activity	Low-affinity IgG binding (10 <sup>-6</sup> M Kd) Effector cell activation ADCC Phagocytosis	Unknown



# Aktivatör Fc Reseptörler

- IVIG; aktivator reseptörlere yüksek afinite ile bağlanarak immünkompleks aracılı aktivasyonu azaltır

# İnhibitör Fc reseptörü

- IVIG; FcRIIb reseptör upregulasyon sağlar.
- Artmış olan inhibitör reseptörler daha çok sayıda immün kompleks ile bağlanır.
- İnflamatuvar yanıtı başlatacak immün kompleks azalır.
- Ig G afinitesi düşük olduğundan daha yüksek dozlarda bu etki görülür.

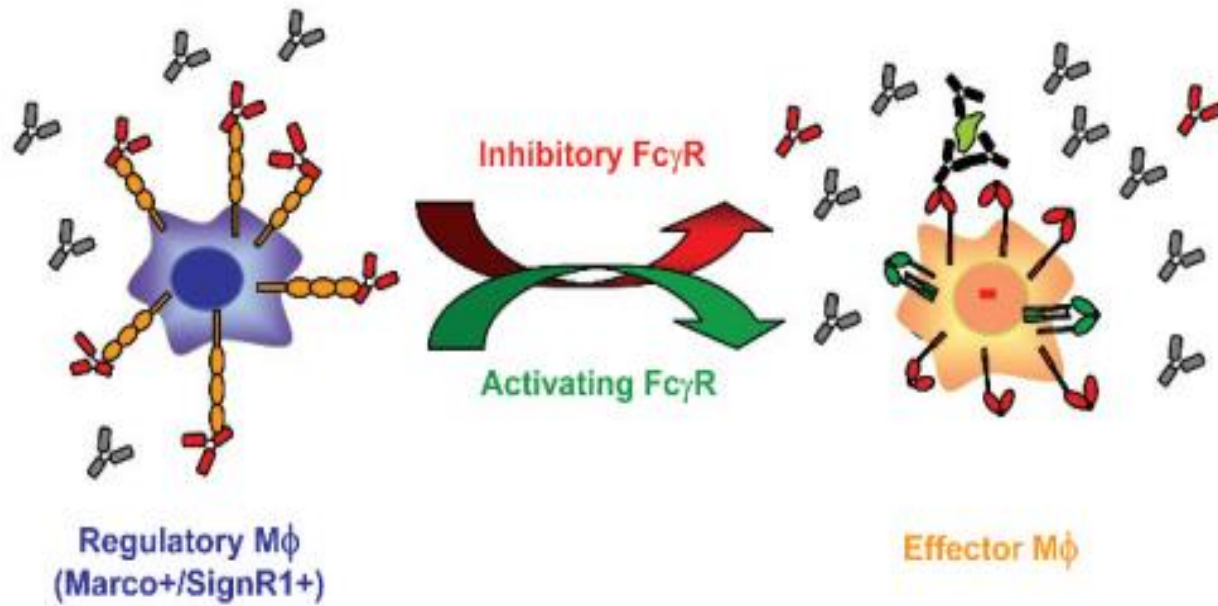


# Neonatal Fc reseptörü

- IgG'nin yarı ömrünün düzenleyicisi.
- Katabolizmasını engeller; bu nedenle yarı ömrü uzun
- Vasküler endotel hücrelerinde yoğun olmakla beraber birçok dokuda bulunur.
- IVIG ile Neonatal Fc reseptör etkileşimi sonucu otoantikor bağlanması engellenir, otoantikor yarı ömrü kısalır.

# Fc-terminal siyalik asit

- IVIG anti-inflamatuar aktivitesi için Fc bölgesinde siyalik asite ihtiyaç olduğu görülmüştür.
- Proinflammatuar süreçlerde ve otoimmün hastalıklarda IgG'nin siyalik asit içeriğinin azaldığı; siyalik asitten zenginleştirilmiş IgG verilmesiyle ise anti-inflamatuar regülasyonun başladığı bildirilmiştir.



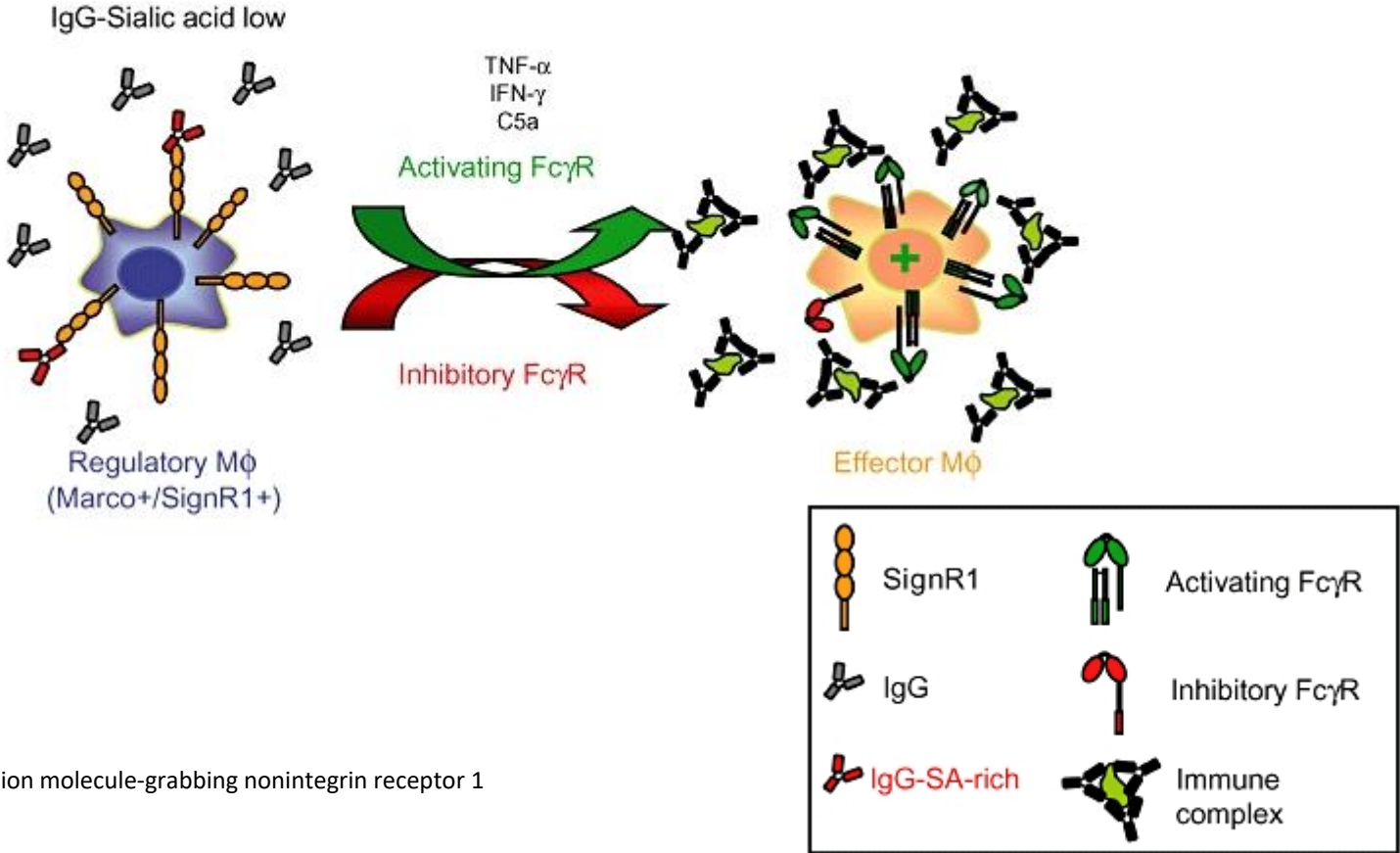
## Sağlıklı kişi

SignR1: specific intracellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin receptor 1

Marco: MAcrophage Receptor with COllagenous structur,



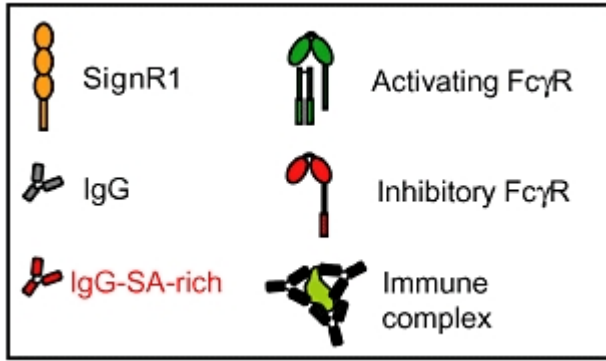
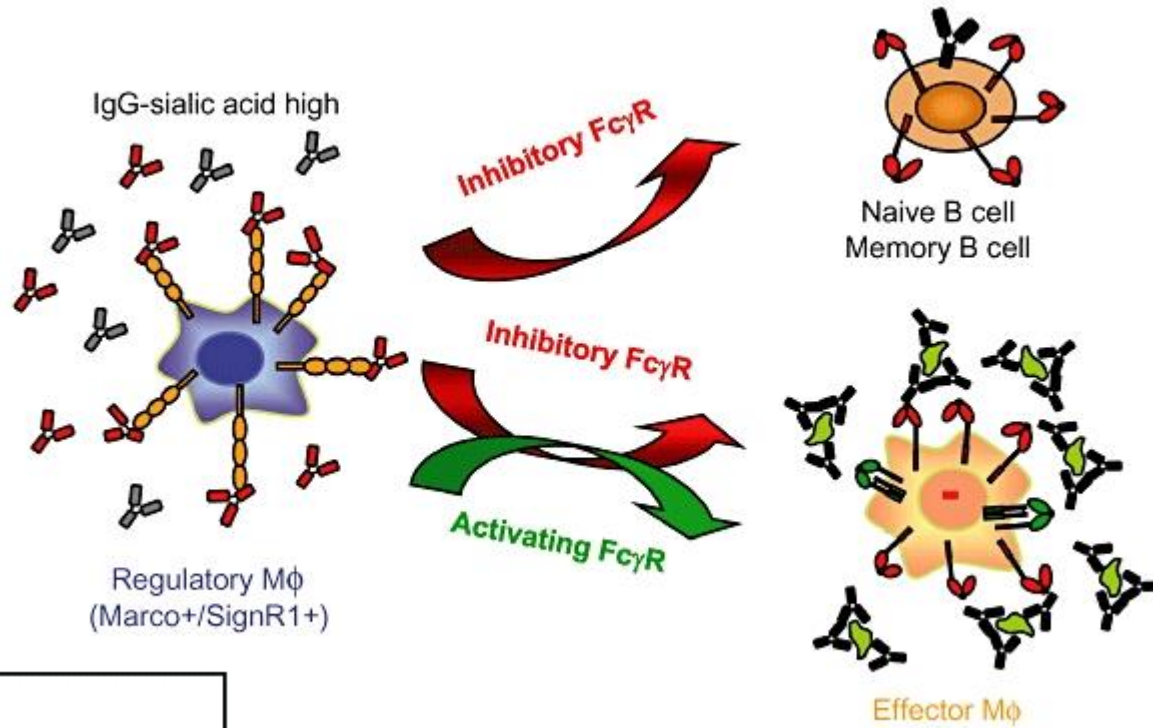
(a) Inflammation/autoimmune disease



SignR1: specific intracellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin receptor 1

Marco: MAcrophage Receptor with COLlagenous structur,

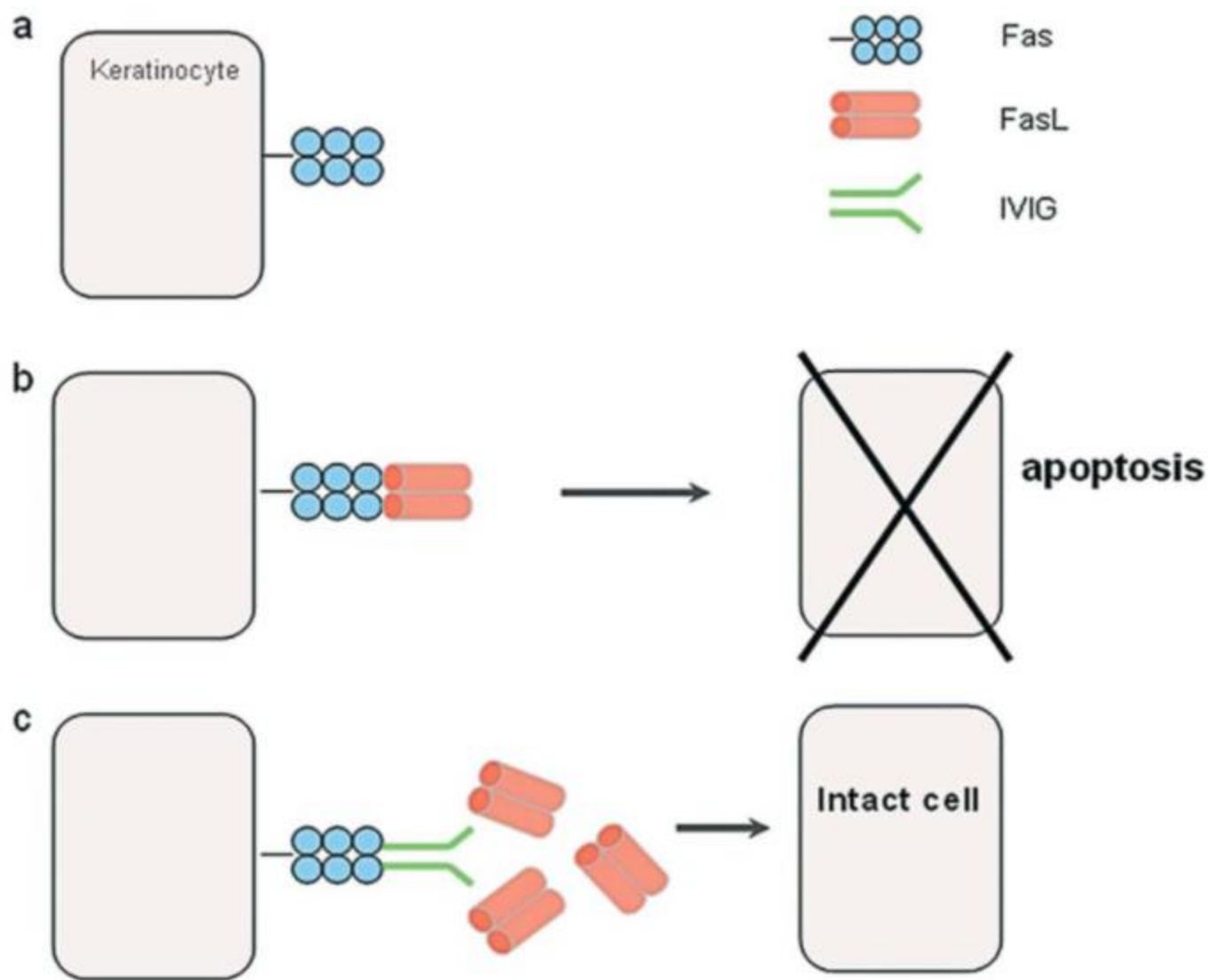
(b) IVIG therapy

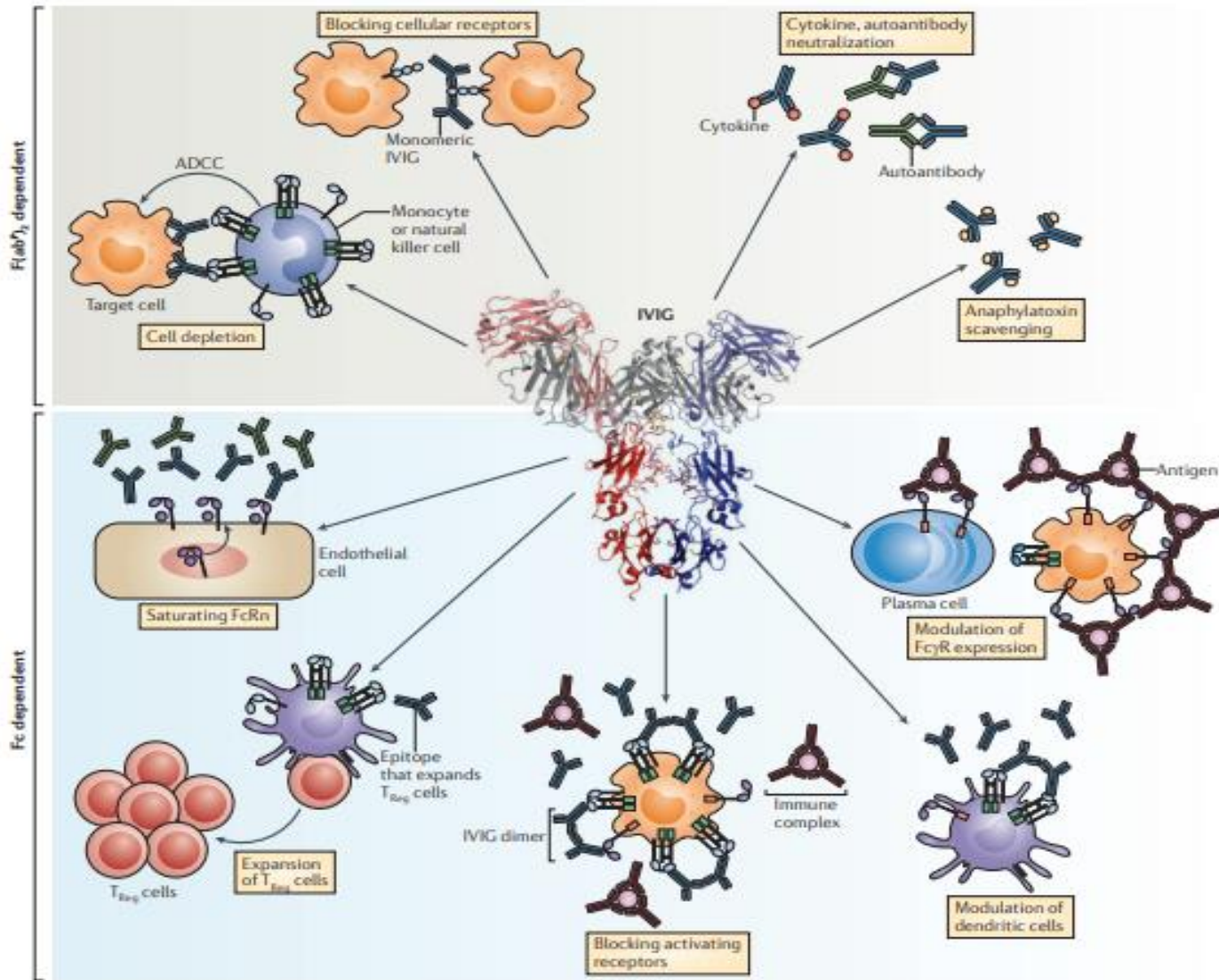


SignR1: specific intracellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin receptor 1

Marco: MAcrophage Receptor with COLLagenous structur,

- Dendritik hücre farklılaşması ve maturasyonun inhibe edilmesi; otoreaktif T hücre aktivasyonu e proliferasyonunun engellenmesi
- Dendritik hücrelerden IL-12 sentezinin inhibe edilmesi
- Th1 ve Th17 ile Treg hücre arasındaki denge
- Endotel hücrelerinin aktivasyonunun engellenmesi
- Fas-FasL bağlanmasının engellenmesi







# IVIg preparatları

- IVIG onbinlerce sağlıklı vericiden sağlanan plazmaların havuzlanması ile elde edilen normal insan poliklonal IgG'nin tedavi edici preparatıdır

# IVIG preparatları

- Mümkmn olan en az miktarda IgA içermelidir
- In vivo birikim yapabilecek koruyucu stabilizeştirici içermemelidir
- Genelde iyi tolere edilir
- Hastadaki risk faktörlerinin, verilecek ürünün özellikleriyle dikkatli gözden geçirilmesiyle yan etkileri azaltmak mümkün

## IVIG ürün karakteristikleri

Hasta risk faktörleri	Şeker içeriği	Sodyum içeriği	Ozmolalite	Volüm yükleme	IgA içeriği
Kalp yetmezliği		!	!	!	
Renal disfonksiyon	!	!	!	!	
Anti-IgA antikorları					!
Tromboemboli riski		!	!	!	
(Pre) Diyabet	!				
İleri Yaş	!	!	!	!	
Yenidoğanlar/çocuklar		!	!	!	

- **Yenidoğanlar ve kardiyak yetmezlik:** Volüm yükü ve hiperosmolariteden kaçınılmalı **Böbrek yetmezliği riski:** Volüm yükü ve hiperosmolariteden kaçınılmalı, sodyum içeriği düşük olmalı, sükroz ve glikoz içermemeli
- **Tromboemboli riski:** Düşük protein konsantrasyonlu, düşük osmolaliteli ve sodyum içermeyen ürün yavaş infüzyonla verilmeli
- **Diyabet ve prediyabet:** Glikoz içermemeli
- **Yaşlı hastalar:** Volüm yükü ve hiperosmolariteden kaçınılmalı, glikoz içermemeli, düşük sodyum içerikli olmalı

Ürünün adı	Üretici firma Üretim yeri	Derişim	Formül	Ülkemizdeki formlar	Yarılanma ömrü	Saklama koşulları ve raf ömrü
Flebogamma-DIF	Grifols İspanya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	30-32 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Gamunex-C	Grifols İspanya	%10	sıvı	5 gr, 10 gr, 20 gr	35 gün	2-8°C, 36 ay <25°C, 6 ay dondurulmaz
Genivig	Sichuan Yuanda Shuyang, Çin	%5	sıvı	5 gr	28-29 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
Ig Vena	Kedrion İtalya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	21 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
İntratect	Biotest Almanya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	27 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz
Kiovig	Takeda Belçika	%10	sıvı	2.5 gr, 5 gr, 10 gr, 20 gr, 30 gr	32.5 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Nanogam	Sanquin Hollanda	%5	sıvı	2.5 gr, 5 gr, 10 gr	30 gün	2-8°C, 36 ay <25°C, 6 ay dondurulmaz
Octagam	Octapharma İsviçre	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	40 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Privigen	CSL Behring İsviçre	%10	sıvı	5 gr, 10 gr	31-36 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz
Ronsenglob	Chengdu Rongsheng, Çin	%5	sıvı	5 gr	29-36 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
Tegeline	LFB Fransa	%5	kuru toz	5 gr	36.4±16.5 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz

Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin İgG, İgG alt grupları, İgA, pH osmolalite, sodyum ve stabilizatör içerikleri

Ürünün adı	İgG saflığı	İgG1 oranı	İgG2 oranı	İgG3 oranı	İgG4 oranı	İgA (µg/mL)	pH	Osmolalite (mOsm/kg)	Sodyum içeriği	Stabilizatör*
Flebogamma DIF	≥%97	%66.6	%28.5	%2.7	%2.2	< 50	5.0-6.0	240-370	eser	sorbitol
Gamunex-C	≥%98	%62.8	%29.7	%4.8	%2.7	<46	4.0-4.5	258	eser	glisin
Genivig	**	**	**	**	**	**	4.0	**	içermez	maltoz
Ig Vena	≥%95	%62.1	%34.8	%2.5	%0.6	<50	**	**	<3 mmol/l	maltoz
İntratect	≥ %96	%57	%37	%3	%3	<900	**	300	<10 mmol/l	glisin
Kiovig	≥%98	≥%56.9	≥%26.6	≥%3.4	≥%1.7	<140	4.6-5.1	240-300	içermez	glisin
Nanogam	≥%95	%54-70	%29-45	%1-4	%0-0.5	<12	4.4	290-370	içermez	glukoz (50 mg/ml)
Octagam	≥%95	%60	%32	%7	%1	<200	4.5-5.0	310-380	<30 mmol/l	maltoz
Privigen	≥%98	%67.8	%28.7	%2.3	%1.2	≤20	4.6-5.0	240-440	eser	L-prolin
Ronsenglob	≥%95	**	**	**	**	230	3.8-4.4	**	içermez	maltoz
Tegeline	≥ %97.6	%58.8	%34.1	%5.4	%1.7	<850	4.0-7.4	340-480	2 mg/mL	sükroz

# İnfüzyon Hızı

- Başlangıç ;  
0.01-0.03 ml/kg/dk  
0.5 mg/kg/dk %5'lik solüsyon
- 15-30 dk arayla hızı 2 katına çık
- Maksimum;  
0.08-1.0 ml/kg/dk  
4 mg/kg/dk %5'lik solüsyon

# Yan Etkiler

- <%1 ciddi
- %60 hızlı yan etkiler; ilk 6 saatte
- %40 gecikmiş yan etkiler; 1 hafta içerisinde



# Hızlı Yan Etkiler

- Baş ağrısı, mide bulantısı, miyalji, ateş, titreme
- Deri reaksiyonları
- Anafilaktik reaksiyonlar

# Gecikmiş Yan Etkiler

- Migren tipi baş ağrısı
- Aseptik menenjit
- Volüm yüklenmesi
- Böbrek yetmezliği
- Trombotik olaylar
- Hemoliz
- Nötropeni
- Tranfüzyon ilişkili Akut Akciğer Hasarı

# Kullanım Alanları

- Primer immün yetmezlik
- Enfeksiyonların önlenmesi amacıyla
- 300-500 mg/kg 3-4 haftada bir

- Sekonder immün yetmezlik
- KLL,MM gibi B hücre malignitelerinde
- 3-4 haftada bir 200-400 mg/kg

# Hematolojide IVIG

- İtp
- Saf eritroid aplazi
- Otoimmün nütropeni
- Otoimmün hemolitik anemi
- Edinsel hemofili
- Transfüzyon sonrası purpura
- Hematopoetik kök hücre nakli sonrası

# Dermatolojide IVIG

- Pemfigus vulgaris
- Büllöz pemfigoid
- Mukoz membran pemfigoid
- Epidermolizis bülloza
- Toksik epidermal nekroliz
- Nekrotizan fasiit
- Kawasaki Hastalığı

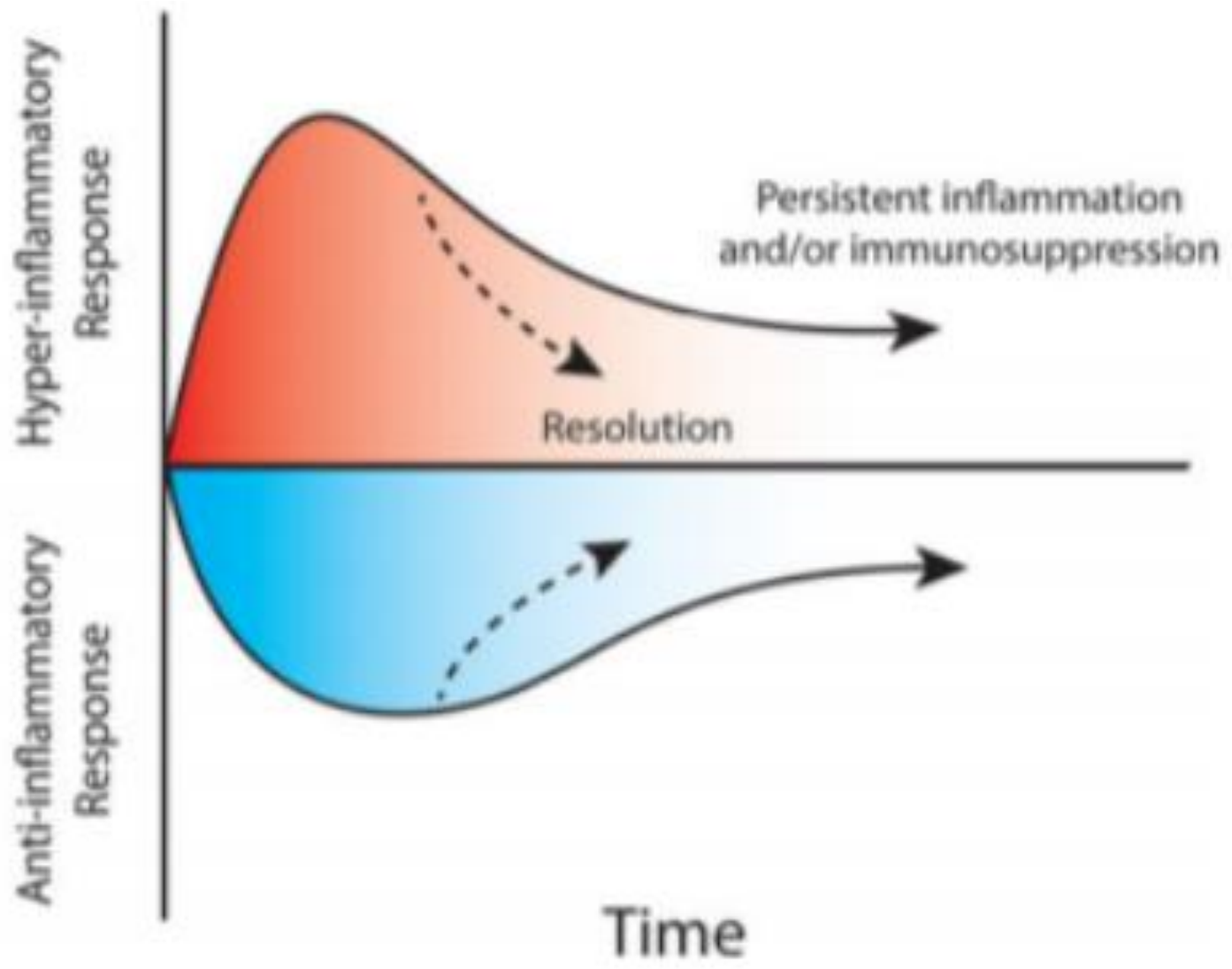
# Nörolojide IVIG

- Akut inflamatuvar demyelinizan polinöropati( GBS, Miller Fischer Sendromu)
- Multifokal motor nöropati
- Multifokal kazanılmış duysal ve motor polinöropati
- Kronik demyelinizan polinöropati
- Myasthenia Gravis
- Lambert-Eaton Sendromu
- Dermatomyozit, polimiyozit
- Stiff-Pearson sendromu

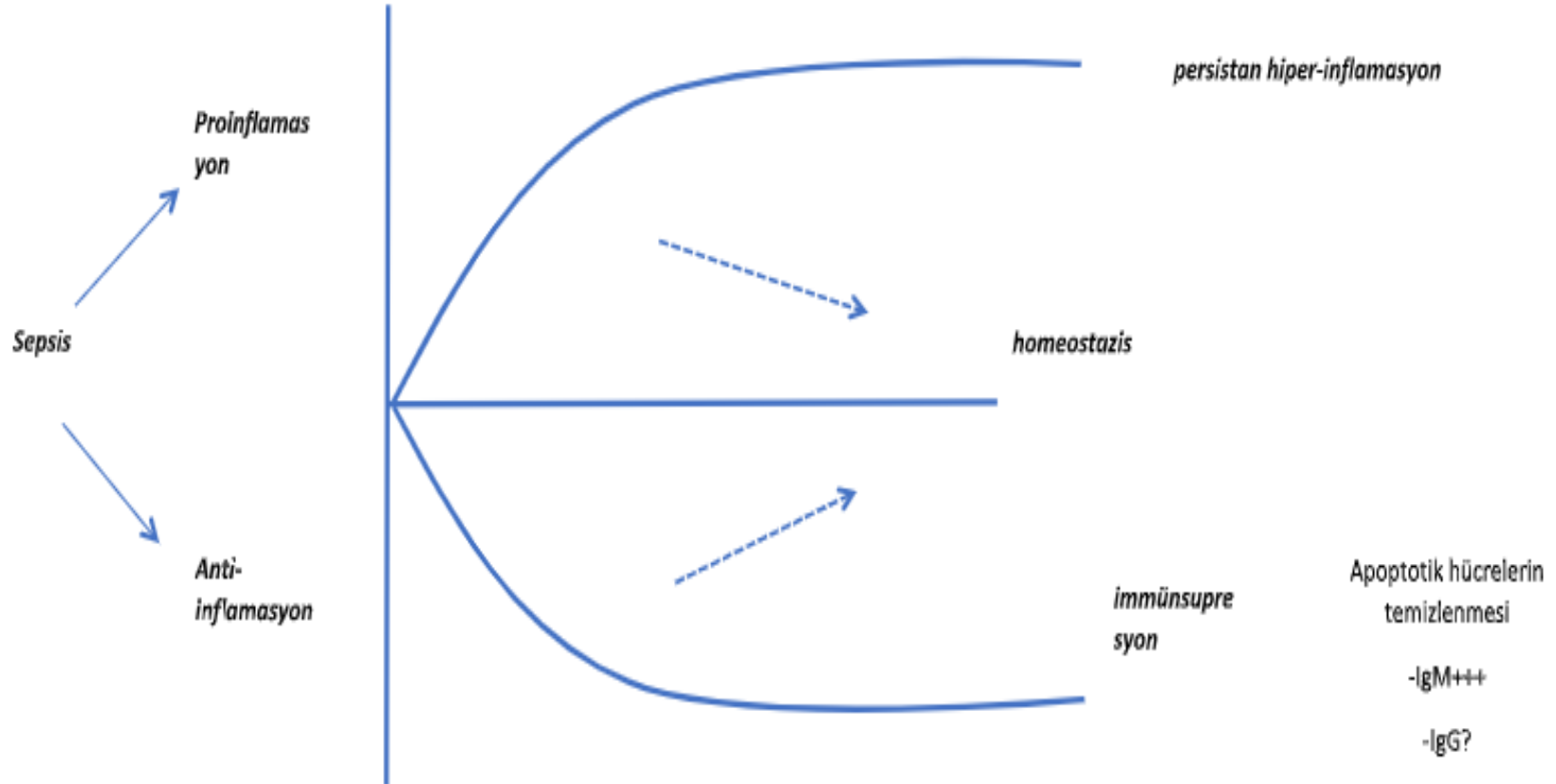


# Sepsis ve IVIG

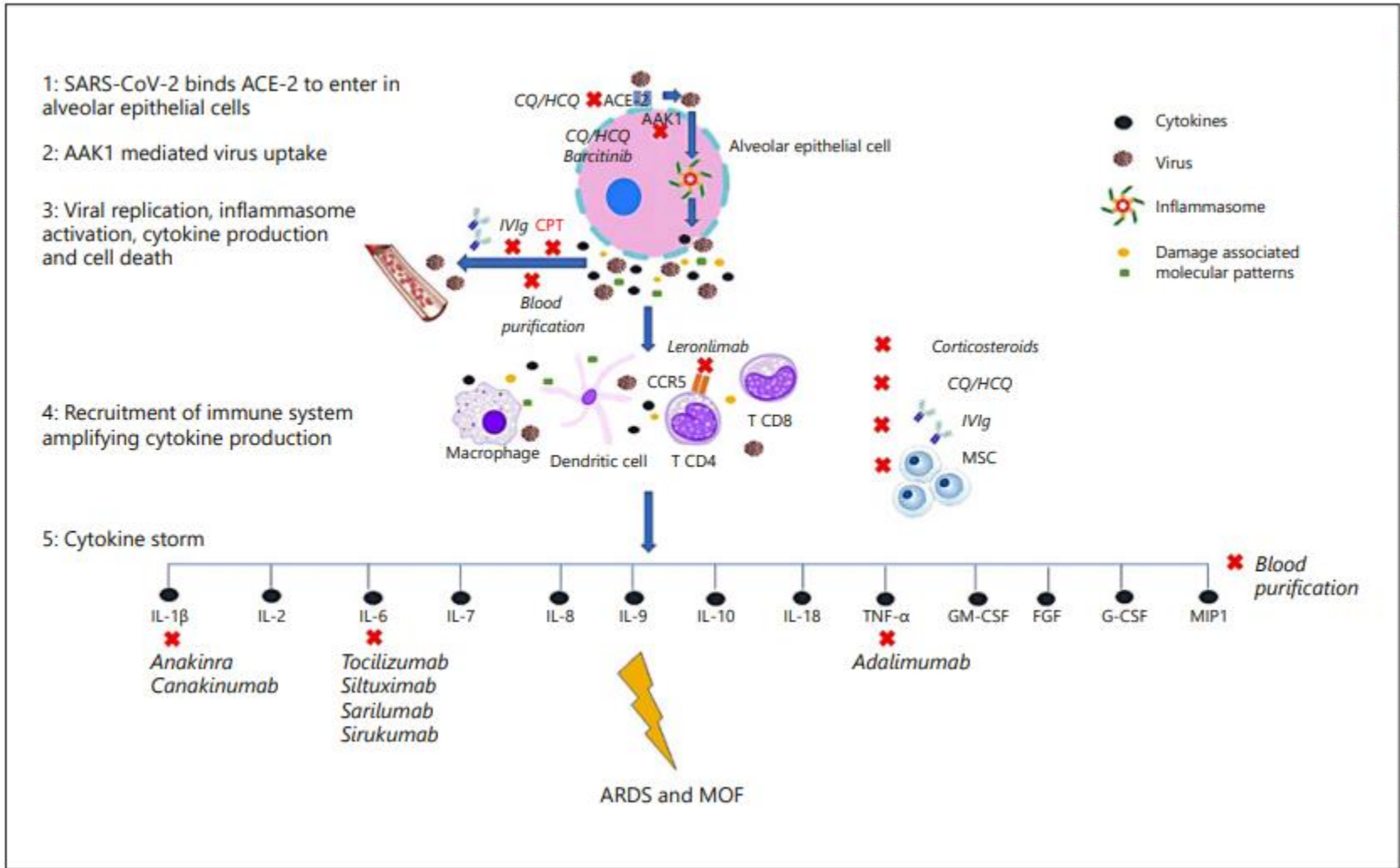
- Sepsis; enfeksiyöz bir etkene karşı vücudun oluşturduğu disregüle immün yanıt sonucu oluşan yüksek mortaliteye sahip çoklu organ yetmezliği tablosudur.



NF-κB aktivasyonunun inhibe edilmesi	Patojen temizlenmesi	Toksin uzaklaştırılması	Mediatorlerin uzaklaştırılması	Direk anti-inflamatuar etki (Fcγ reseptör üzerinden)	C3a ve C5a ile etkileşime girerek kompleman sisteminin inhibisyonu
mononükleer hücrelerdeki aktivatör reseptörlerin FcγRIIIA inhibisyonu	-IgM+++ -IgG++	-IgM+ -IgG++	-IgM+ -IgG+++	-IgM+? IgG++ Anti-apoptotik etkiler -IgM++ -IgG?	



# Covid ve IVIG



Review Article

---

## **Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications**

Giulia Iannaccone<sup>a</sup> Roberto Scacciavillani<sup>a</sup> Marco Giuseppe Del Buono<sup>a</sup>  
Massimiliano Camilli<sup>a</sup> Claudio Ronco<sup>b, c</sup> Carl J. Lavie<sup>d</sup> Antonio Abbate<sup>e</sup>  
Filippo Crea<sup>a, f</sup> Massimo Massetti<sup>a, f</sup> Nadia Aspromonte<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Department of Cardiovascular and Thoracic Sciences, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy; <sup>b</sup>Department of Medicine, University of Padova, Padua, Italy; <sup>c</sup>Department of Nephrology, Dialysis and Kidney Transplant, International Renal Research Institute, San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy; <sup>d</sup>Department of Cardiovascular Diseases, John Ochsner Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School, University of Queensland School of Medicine, New Orleans, LA, USA; <sup>e</sup>Pauley Heart Center, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; <sup>f</sup>Department of Cardiovascular and Thoracic Sciences, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy

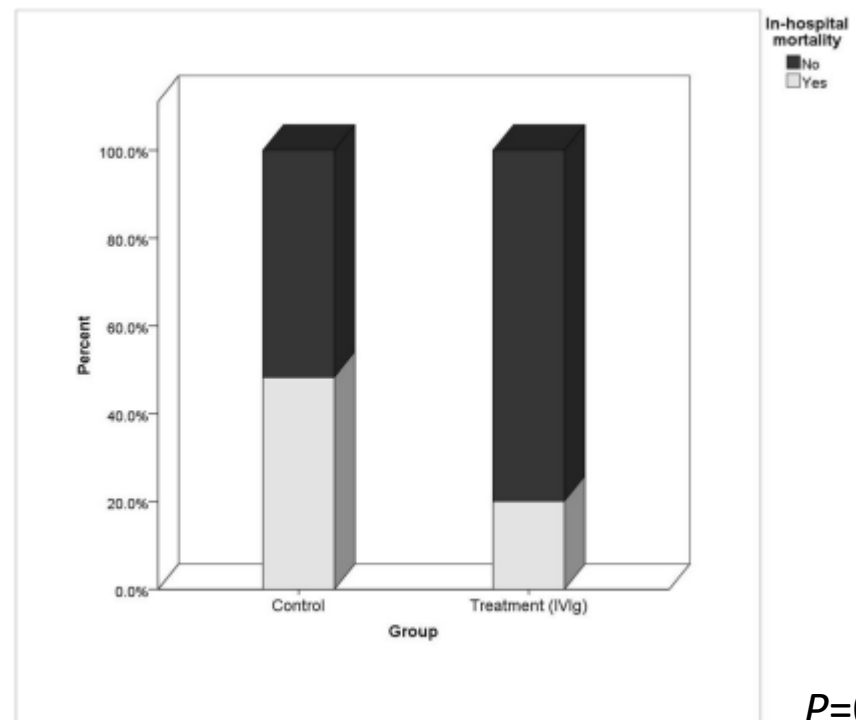
RESEARCH ARTICLE

Open Access

# The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial



Naser Gharebaghi<sup>1</sup>, Rahim Nejadrahim<sup>1</sup>, Seyed Jalil Mousavi<sup>1</sup>, Seyyed-Reza Sadat-Ebrahimi<sup>2\*</sup> and Reza Hajizadeh<sup>3\*</sup>



P=0.02

DOI: 10.1002/jmv.26465

LETTER TO THE EDITOR

JOURNAL OF  
MEDICAL VIROLOGY WILEY

# The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage?

# SUT

## 4.2.12.B - Spesifik olmayan/gamma/polivalan immünglobulinler (IVIg ve subcutan immunglobulinler)

(1) Aşağıda yer alan endikasyonlar için;

a) Pediyatrik HIV enfeksiyonunda pediyatrik enfeksiyon hastalıkları uzman hekimi tarafından,

b) Guillan-Barre sendromunda, bulber tutulumu olan myastenia graviste nöroloji uzman hekimi tarafından,

c) **(Değişik: RG-30/08/2014-29104/ 13 md. Yürürlük: Gebeliğe sekonder immün trombositopeni veya gebelik ve ITP(Primer İmmun Trombositopeni) beraberliğinde kadın hastalıkları ve doğum uzman hekimi(Ek:RG- 25/07/2014-29071/ 25-b md. Yürürlük:07/08/2014)**ve hematoloji uzmanı tarafından,

ç) Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin nasokomiyal enfeksiyonları ile anne ve fetus arasındaki kan grubu uyumsuzluklarında hemolizin azaltılmasında, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimi tarafından,



#### 4.2.12.B - Spesifik olmayan/gamma/polivalan immünglobulinler (IVIg ve subcutan immünglobulinler)-devamı

d) Yoğun bakımda yatan hastalarda antibiotik tedavisine yardımcı olarak şiddetli bakteriyel enfeksiyonlarının (sepsis ve septik şok) tedavisinde ilgili uzman hekimi tarafından,

e) Nörolojik hastalıklardan; myastenik kriz, limbik ensefalit, opsoklonus-myoklonus, eaton lambert sendromu, rasmussen ensefaliti, stiff person sendromunda(Değişik: RG-21/03/2018- 30367/21-a md.Yürürlük:01/04/2018)-nöroloji uzman hekimleri tarafından,  
(Değişik: RG- 28/12/2018- 30639/ 15-a md. Yürürlük: 08/01/2019)

f) Kronik İnflamatuvar Polinöropati ve Multifokal Motor Nöropati endikasyonlarında;

1) Kronik İnflamatuvar Polinöropati endikasyonunda steroid tedavisine (puls ve idame tedavisine en az 6 ay) yetersiz cevap veya steroid tedavisine kanıtlanmış komplikasyon ve/veya kontrendikasyon durumlarında 2-5 ardışık günde bölünmüş dozlarda en fazla 2 g/kg/gün yükleme dozunda, yükleme dozuna yanıt alınamaması durumunda 3 haftada bir 1 g/kg total dozda 1 veya 2 günde verilir ve 2 ay sonunda yanıt alınamazsa tedavi sonlandırılır. Başlangıç tedavisine yanıt alınması halinde 3 haftada bir 0,4-1 g/kg total doz 1-2 günde uygulanır.

2) Multifokal Motor Nöropati endikasyonunda ardışık günde bölünmüş dozlarda en fazla 2g/kg/gün yükleme dozunda, yükleme tedavisine yanıt alınması durumunda 2-4 haftada bir en fazla 1g/kg/gün veya 4-8 haftada bir en fazla 2g/kg/gün idame dozunda uygulanır.

3) Kronik İnflamatuvar Polinöropati ve Multifokal Motor Nöropati endikasyonlarında yukarıda tanımlanan koşullarda nöroloji uzman hekimleri tarafından,

g) Antikor üretim bozukluğunun görüldüğü primer immün yetmezlik sendromlarında hematoloji, göğüs hastalıkları veya immünoloji ve alerji uzman hekimleri tarafından,

ğ) Profilaktik antibiyotiklerin başarısız veya kontrendike olduğu kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarındaki hipogamaglobulinemi ve rekürren bakteriyel enfeksiyonlarda veya multipl miyelom (MM) hastalarındaki hipogamaglobulinemi ve rekürren bakteriyel enfeksiyonlarda veya allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu öncesinde veya sonrasında hipogamaglobulinemi endikasyonlarında hematoloji veya çocuk hematolojisi ve onkolojisi uzman hekimleri tarafından,

Teşekkürler