

# İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklarda İntravenöz İmmünoglobulin G (İVİG) Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi\*

Salim MISIRCI, Ali EKİN, Belkis Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ,  
Yavuz PEHLİVAN, Ediz DALKILIÇ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

İntravenöz immünoglobulin G (İVİG) tedavisi verdiğimiz inflamatuvar romatizmal hastalık (İRH) tanılı hastaların özelliklerini, organ tutulumlarını ve verdiğimiz İVİG tedavisinin özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık. Üçüncü basamak romatoloji kliniğinde İRH tanısıyla takip edilen, Ocak 2014-Aralık 2022 tarihleri arasında en az 1 defa İVİG tedavisi almış, >18 yaş hastalar, hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen toplam 33 hastanın %81,8'i (n=27) kadındı. Ortalama yaş 44,5±14,8 olarak saptandı. En sık İVİG tedavisi kullanılan hastalık grupları sistemik lupus eritematozus (SLE) (n=13, %39,4), idiyopatik inflamatuvar miyopatiler (İİM) (n=8, %24,2) ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit (n=6, %18,2). İVİG tedavisi endikasyonu oluşturan en sık nedenler ise hematolojik tutulum (n= 9, %27,3) ve proksimal dirençli kas zayıflığıydı (n=8, %24,2). Sadece 2 (%6,1) hastada yan etki gelişmişti. Hastaların %48,5 (n=16)'inde kısmi yanıt, %27,3 (n=9)'ünde de tam yanıt mevcuttu. İVİG tedavisi sonrası metotreksat, azatiopürin ve siklofosamid kullanımında azalma mevcutken (sırasıyla p değerleri=0,022, 0,04, 0,03), rituksimab kullanımında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte artış mevcuttu. İVİG tedavisi, İRH hastalarında özellikle SLE, İİM ve ANCA ilişkili vaskülit gibi hastalıkların seyirindeki dirençli tutulumlarda güvenli bir tedavi olarak görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dermatomiyozit. İnflamatuvar romatizmal hastalık, İntravenöz immünoglobulin. Polimiyozit. Sistemik lupus eritematozus.

## Intravenous Immunoglobulin G (IVIG) Use in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Single Center Experience

### ABSTRACT

We aimed to evaluate the characteristics of patients with inflammatory rheumatic disease (IRD) who received intravenous immunoglobulin G (IVIG) treatment, their organ involvement, and the characteristics of the IVIG treatment we gave. Patients aged >18 years who were followed up in a tertiary rheumatology clinic with a diagnosis of IRD, who received at least 1 course of IVIG treatment between January 2014 and December 2022, were reviewed retrospectively from the hospital registration system. Of the 33 patients included in the study, 81.8% (n=27) were female. The mean age was 44.5±14.8 years. The most common disease groups for which IVIG therapy was used were systemic lupus erythematosus (SLE) (n=13, 39.4%), idiopathic inflammatory myopathies (IIM) (n=8, 24.2%) and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (n=6, 18.2%). The most common causes of IVIG treatment indication were hematological involvement (n= 9, 27.3%) and proximal resistant muscle weakness (n=8, 24.2%). Only 2 (6.1%) patients developed side effects. Partial response was observed in 48.5% (n=16) and complete response in 27.3% (n=9) of the patients. There was a decrease in the use of methotrexate, azathiopurine and cyclophosphamide after IVIG treatment (p values=0.022, 0.04, 0.03, respectively), while there was an increase in rituximab use, although there was no statistically significant difference. IVIG treatment seems to be a safe treatment in IRH patients, especially in refractory involvement in the course of diseases such as SLE, IIM and ANCA-associated vasculitis.

**Keywords:** Dermatomyositis. Inflammatory rheumatic disease. Intravenous immunoglobulin. Polymyositis. Systemic lupus erythematosus.

**Geliş Tarihi:** 18 Nisan 2023  
**Kabul Tarihi:** 05 Temmuz 2023

\* 19. Uludağ İç Hastalıkları Kış Kongresi'nde (02-05 Mart 2023, Grand Yazıcı Otel Uludağ/Bursa) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Salim MISIRCI  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Romatoloji Bilim Dalı,  
Görükle/Nilüfer/BURSA  
Tel.: 0541 910 63 15 / 0224 295 15 42  
E-posta: dr.salim-misirci@hotmail.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Salim MISIRCI: 0000-0002-9362-1855  
Ali EKİN: 0000-0003-3692-1293  
Belkis Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157  
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986  
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351  
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670

İntravenöz immünoglobulin G (İVİG), çok sayıda sağlıklı donör serumundan hazırlanan bir kan ürünüdür. Üretici firmaya bağlı olarak farklılıklar olabilmekte birlikte, sıklıkla %95'ten fazla IgG ve çok az miktarlarda IgA veya IgM içerir. İVİG etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İVİG'in antijen bağlayıcı fragmanlar olarak bilinen Fab bölgesi üzerinden etkilerine baktığımızda; adezyon molekülü ve hücre yüzeyi reseptörü aracılı etkileşimleri etkileyerek, çeşitli proinflamatuvar sitokinleri ve aktive edilmiş kompleman protein yollarını nötralize ederek kompleman ve otoantikör aracılı doku hasarının azaltılmasını sağlamaktadır. Sabit fragmanı olarak bilinen Fc ile Fc-reseptörlerinin kompetitif blokajı ve doygunluğunun yanı sıra doğal immün efektör hücreler ve B-hücreleri üzerinde Fcy-reseptör ekspresyonunun modülasyonu diğer etki mekanizması gibi görünmektedir<sup>1,2</sup>.

İVİG tedavisi, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından immün yetmezlik, idiyoatik trombositopenik purpura, B hücreli kronik lenfositik lösemi ile ilişkili tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve multifokal motor nöropati hastalarında kas gücünü iyileştirilmesinde idame tedavi gibi endikasyonlarda onaylıdır<sup>3</sup>. Romatoloji pratiğinde ise, özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE) ile ilişkili Guillian-Barre sendromu (GBS), kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), immün trombositopenik purpura (İTP), otoimmün hemolitik anemi, diğer tedavilere yanıtız SLE organ tutulumları, gebe SLE hastalarında ise özellikle gebelik nedeniyle diğer tedavilerle ilgili kontrendikasyon durumlarında ve anti-Ro(SSA), anti-La(SSB) antikörlerine bağlı olarak fetüslerde gelişebilen atriyoventriküler kalp bloğunun tedavisinde etkili olup kullanılabilir. Bunların yanında kutanöz lupus eritematozus hastalarında da etkin görünmektedir. Kawasaki hastalığı, ANCA (Anti-nötrofil sitoplazmik antikör) ilişkili vaskülit, dermatomyozit (DM) ve polimiyozit (PM) gibi idiyoatik inflamatuvar miyopatiler (İİM) İVİG tedavisinin etkinliğinin gösterildiği ve kullanıldığı diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklardır (İRH)<sup>1,4,5</sup>.

İVİG, genel olarak tedaviye dirençli İRH tutulumlarında ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan birinci sırada kullanılacak olan steroid veya hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARDs) kontrendike olduğu durumlarda da ilk sırada tedavi seçeneği olarak ön plana çıkabilmektedir<sup>6</sup>.

Bu çalışmamızda, kliniğimizde İVİG tedavisi verdiğimiz İRH'lerin özelliklerini, tedavi endikasyonu oluşturan organ tutulumlarını, kullanılan İVİG dozlarını, tedavi sonrası yan etki ve nüks oranlarını, İVİG tedavisi öncesi ve sonrası kullanılan steroid ve DMARDs tedavilerindeki değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğinde İRH tanısıyla takip edilen, Ocak 2014-Aralık 2022 tarihleri arasında en az 1 defa İVİG tedavisi almış, >18 yaş hastalar, yerel etik kurul onayı (11.04.2023, 2023-7/7) alındıktan sonra, hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, komorbiditeleri, hangi İRH tanısıyla takip edildiği, İVİG endikasyonu oluşturan organ tutulumları ve tedavi sonrası yanıtları, yan etkiler ve nüks gelişimi, aldıkları İVİG dozları, İVİG tedavisinin kaçınıcı sırada kullanıldığı, İVİG tedavisi öncesi ve sonrası kullandıkları diğer medikal tedaviler kaydedildi.

Hastaların komorbiditeleri değerlendirilirken sık görülen koroner arter hastalığı, diyabetes melitus ve hipertansiyonu olanların sayıları belirlendi. Ek farklı komorbiditeler ise diğer olarak kategorize edildi.

İVİG tedavisi öncesi ve sonrasındaki tam kan sayımı, tam idrar tahlili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarını içeren laboratuvar sonuçları kaydedildi.

Hastaların tedavi öncesi endikasyon oluşturan ilgili organ tutulumları hematolojik tutulum, proksimal dirençli kas zayıflığı, pulmoner tutulum, santral sinir sistemi tutulumu, periferik sinir sistemi tutulumu, renal tutulum ve disfaji olarak kategorize edildi. Retrospektif kayıtlardan İVİG için endikasyon oluşturan nedenin belirlenemediği hastalar, bilinmeyen olarak kategorize edildi.

Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi, İVİG tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar ve fizik muayene bulgularıyla birlikte romatoloji uzman hekim görüşüne göre belirlendi. Tedavi sonrası yanıtlar; tam yanıt, kısmi yanıt ve yanıtız olarak kategorize edildi. İVİG tedavisi sonrası klinik ve laboratuvar bulgularında tam düzelme hali, tam yanıt olarak değerlendirildi. Kısmi yanıt; İVİG tedavisi sonrası klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olan ancak klinik ve laboratuvar olarak belli bir seviyede organ tutulum bulgularının devam etmesi olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası, herhangi bir düzelme saptanmayan hastalar ise yanıtız olarak kabul edildi.

Tedavi sonrası nüksler için, İVİG verildikten sonra tam veya kısmi yanıt olarak değerlendirilen hastalarda, mevcut organ tutulumlarının tekrarlaması halinde nüks var, tekrarlama olmaması halinde ise nüks yok olarak kategorize edilerek kaydedildi.

İVİG tedavisi kaynaklı gelişen yan etkiler için, infüzyon sırasındaki hemşire gözlemlerindeki kayıtlar ve infüzyon sonrası ve sonrasındaki doktor kontrollerindeki hastane kayıtları tarandı ve kaydedildi.

## Romatizmal Hastalıklarda İmmünooglobulin G

Hastaların İVİG dışındaki kullandıkları diğer medikal tedaviler, doktor kontrollerindeki kayıtlar ve Türkiye Cumhuriyeti Sosyal Güvenlik Kurumu ilaç muafiyet rapor sistemleri taranarak kaydedildi. İVİG öncesi ve sonrası idame steroid dozları, prednizolon ve eş değeri olarak kaydedildi.

### İstatistiksel analiz

Hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tanımlayıcı istatistikle değerlendirildikten sonra, nicel değişkenlerin dağılımları Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle saptandı. Yaş normal dağılım gösterdiğinden ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerle gösterildi. Nitel verilerin analizinde McNemar testi kullanıldı. İstatistiksel veri hesaplamaları için SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver.28) paket programı kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

### Bulgular

Hastaların toplam %81,8'i (n=27) kadındı. Ortalama yaş  $44.5 \pm 14.8$  olarak saptandı. İRH dışında ek komorbidite olarak en sık hipertansiyon (n=17, %51,5) saptanırken, 3 (%9,1) hastada diyabetes melitus ve 1 (%3) hastada da koroner arter hastalığı mevcuttu.

Hastaların tanılarına bakıldığında en sık İVİG tedavisi kullanılan hastalık grubu SLE (n=13, %39,4) olarak saptandı. Diğer en sık İVİG tedavisi kullanılan hastalık grupları ise İİM (DM/PM) (n=8, %24,2) ve ANCA ilişkili vaskülit (n=6, %18,2).

İVİG tedavisi endikasyonu oluşturan en sık nedenler ise hematolojik tutulum (n= 9, %27,3) ve proksimal dirençli kas zayıflığıydı (n=8, %24,2). SLE (n=13) hastalarındaki en sık İVİG endikasyonu nedeni hematolojik tutulum (n=5) olup, ikinci en sık neden ise pulmoner tutulum (alveoler hemoraji) (n=4)'du. İİM (n=8) hastalarında tedavi endikasyonu oluşturan en sık nedenin, proksimal dirençli kas zayıflığı (n=6) olduğunu belirledik.

Kullandığımız İVİG dozlarına baktığımızda, hastaların tamamında (n=33, %100) 0,4 gr/kg/gün ardışık toplam 5 gün şeklinde uygulama yapılmıştı.

İVİG tedavisi, hastaların %72,7 (n=24)'sinde mevcut organ tutulumu için birinci basamak olarak steroid ve DMARDs tedavilerini kullanmış ancak yanıt alınmamış hastalarda, ikinci basamak olarak tercih edilmişti. Hastaların %21,2 (n=7)'sinde ise eşlik eden enfeksiyonlar nedeniyle immunsupresif tedavi verilmesinden çekinildiğinden, ilk planda İVİG tedavisi uygun görülmüştü.

Hastaların %48,5 (n=16)'inde kısmi yanıt alınırken, %27,3 (n=9)'ünde tam yanıt mevcuttu. Tedaviye yanıt alınamayan hastaların oranı %21,2 (n=7) olup, % 3 (n=1) hastada ise yanıt değerlendirmesi yapılmamıştır. İVİG tedavisi sonrası nüks, hastaların %15,2

(n=5)'sinde saptanmış ve yeniden İVİG tedavisi verilmiştir.

Tedaviye bağlı toplam 2 (%6,1) hastada yan etki gelişmiş olup, hastalardan birinde hipervolemi bulguları nedeniyle tedavi sonlandırılırken, diğer hastada ise bulantı ve baş dönmesi gibi şikayetler nedeniyle tedaviye ara verilip semptomatik tedavi sonrası infüzyona devam edilmişti. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, romatolojik hastalıklarının özellikleri ve ilgili organ tutulumları, İVİG tedavi dozları, yanıt, nüks ve yan etki gibi klinik özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I.** İVİG tedavisi alan hastaların demografik özellikleri, romatolojik hastalıklarının özellikleri ve İVİG tedavisinin klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

Yaş, Ort. $\pm$ Std. Sap. ( Min.: Maks.)	44.5 $\pm$ 14.8 (19, 76)
	<b>n (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>	
- Kadın	27 (81,8)
- Erkek	6 (18,2)
<b>Komorbiditeler</b>	
- Koroner arter hastalığı	1 (3)
- Diyabetes melitus	3 (9,1)
- Hipertansiyon	17 (51,5)
- Diğer	16 (48,5)
<b>Romatolojik hastalıkların özellikleri</b>	
<b>İnflamatuvar romatizmal hastalık tanısı</b>	<b>n (%)</b>
- Sistemik lupus eritematozus (SLE)	13 (39,4)
- İdiopatik inflamatuvar miyozit (Dermatomyozit/Polimiyozit)	8 (24,2)
- ANCA ilişkili vaskülit	6 (18,2)
- Diğer	6 (18,2)
<b>İVİG tedavisi endikasyonu için ilgili organ tutulumları</b>	
- Hematolojik tutulum	9 (27,3)
- Proksimal dirençli kas zayıflığı	8 (24,2)
- Pulmoner tutulum	5 (15,2)
- Santral sinir sistemi tutulumu	4 (12,1)
- Periferik sinir sistemi tutulumu	2 (6,1)
- Renal tutulum	2 (6,1)
- Disfaji	1 (3)
- Bilinmeyen	2 (6,1)
<b>İVİG dozu</b>	<b>n (%)</b>
- 0,4 gr/kg/gün/5 gün	33 (100)
<b>İVİG endikasyonları</b>	<b>n (%)</b>
- Birinci sıra	2 (6,1)
- İkinci sıra	24 (72,7)
- Enfeksiyon	7 (21,2)
<b>Tedavi yanıtı</b>	<b>n (%)</b>
- Tam yanıt	9 (27,3)
- Kısmi yanıt	16 (48,5)
- Yanıtsız	7 (21,2)
- Değerlendirme yok	1 (3)
<b>İVİG tedavisine bağlı yan etki</b>	<b>n (%)</b>
- Var	2 (6,1)
- Yok	31 (93,9)
<b>Yan etki nedeniyle İVİG tedavisinin kesilmesi</b>	<b>n (%)</b>
- Var	1 (3)
- Yok	32 (97)
<b>İVİG tedavisi sonrası nüks</b>	<b>n (%)</b>
- Var	5 (15,2)
- Yok	28 (84,8)
<i>ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor İVİG: İntravenöz immünooglobulin Maks.:Maksimum Min.: Minimum Ort.: Ortalama Std.Sap.:Standart sapma</i>	

İVİG tedavisi öncesi hastaların %97 (n=32)'sinde steroid kullanımı mevcuttu. İVİG tedavisi sonrası steroid kullanımına baktığımızda, ortalama steroid dozlarında azalma mevcut, ancak en az 5 mg/gün dozunda, hastaların %87,9 (n=29)'unda kullanılmaya devam etmekteydi (p>0.05). İVİG tedavisi sonrası hastaların aldıkları immüsupresif tedavi sayılarında azalma mevcut olup, metotreksat, azatiopürin ve siklofosfamid kullanım sayısının azalması istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p değerleri=0.022, 0.04, 0.03). Ritüksimab kullanımında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla (p>0.05) birlikte artış mevcuttu. İVİG tedavisi öncesi ve sonrası kullanılan medikal tedaviler Tablo II'de belirtilmiştir.

**Tablo II.** İVİG tedavisi öncesi ve sonrası kullanılan medikal tedaviler

	İVİG tedavisi öncesi verilen medikal tedaviler	İVİG tedavisi sonrası verilen medikal tedaviler	
	n (%)	n (%)	p*
Steroid	32 (97)	29 (87,9)	0.250
Hidroksiklorokin	23 (69,7)	20 (60,6)	0.453
Metotreksat	15 (45,5)	6 (18,2)	<b>0.022</b>
Azatiopürin	19 (57,6)	7 (21,2)	<b>0.040</b>
Mikofenalat mofetil	12 (36,4)	7 (21,2)	0.227
Siklofosfamid	17 (51,5)	6 (18,2)	<b>0.030</b>
Ritüksimab	14 (42,4)	18 (54,5)	0.344

**İVİG:** İntravenöz immünoglobulin  $p<0.05$  istatistiksel anlamlılık düzeyindedir.  
\*McNemar ile değerlendirildi

## Tartışma ve Sonuç

Kliniğimizde takip edilen İVİG tedavisi alan hastaların çoğunluğunu SLE ve diğer İRH hastalarında görülen dirençli hematolojik tutulumu olan hastalar oluşturmaktaydı. DM/PM hastalarında görülen proksimal dirençli kas zayıflığı, ikinci en sık tedavi endikasyonuydu. ANCA ilişkili vaskülit ise üçüncü en sık İVİG endikasyonu oluşturan hastalık grubuydu. İVİG tedavisi sıklıkla tedaviye dirençli organ tutulumu olan hastalarda ikinci sıra olarak kullanılmış ve İVİG dozları bütün hastalarda 0,4 gr/kg/gün ardışık 5 gün şeklinde uygulanmıştı.

SLE hastalarında yapılan bir çalışmada, 20 hastanın 17 (%85)'sinde ateş, artrit, trombositopeni ve nöropsikiyatrik belirtiler açısından İVİG tedavisinin etkili olduğu ifade edilmiştir<sup>7</sup>. Kutanoz lupus eritematozus tanısı olan 12 hastayla yapılan başka bir çalışmada, İVİG tedavisi sonrası, 5 hastada tam, 2 hastada kısmi ve 3 hastada sınırlı bir yanıt olduğu ve sonuç olarak İVİG tedavisinin kutanoz hastalık için yararlı olabileceği ifade edilmiştir<sup>8</sup>. Camara ve ark.<sup>9</sup>

tek merkezli, retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarında 52 SLE hastasının 13'ünde hematolojik tutulum nedeniyle İVİG tedavisi verilmiş olup, cilt tutulumu (n=16)'ndan sonra en sık İVİG endikasyonu oluşturan tutulum olarak saptanmıştır. Cilt tutulumu için uygulanan İVİG tedavisinden belirgin fayda sağlanamazken, hematolojik tutulumda etkili olduğu ifade edilmiştir. Hastalara doz olarak, çalışmamızla aynı şekilde, 0,4 gr/kg/gün ardışık 5 gün şeklinde uygulama yapılmıştır. Çalışmamızda 13 SLE hastamızın 5'inde hematolojik tutulum nedeniyle İVİG tedavisi uygulanmış ve bunların da 4'ünde (%80) tam veya kısmi yanıt alınarak Camara ve ark. çalışmasına benzer şekilde etkili olduğunu gördük.

Miyozit hastalarında birinci basamak tedavi olarak sıklıkla steroidler kullanılmakta ancak steroid kontrendikasyonu olanlarda İVİG de birinci basamak seçenekler arasındadır. Birinci basamak ajanlarla tedaviye dirençli miyozit hastalarında İVİG ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır<sup>6</sup>. Kliniğimizde takip edilen hastaların tamamına bakıldığında; 24 hastada (%72,7), 8 İİM hastasının da yine çoğunluğunda (n=6,%75) literatürle uyumlu olarak ikinci basamak tedavi olarak kullanılmıştı. Farklı immüsupresif ajanlara dirençli DM'li 15 hastanın yer aldığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 hastanın 9'unda (%75) kas gücü ve nöromusküler semptomlarda belirgin iyileşme saptanmıştır<sup>10</sup>. 35 PM hastasının dahil edildiği bir çalışmada İVİG tedavisi ile hastaların 25 (%71,4)'inde kas gücünde önemli klinik iyileşme ve disfajisi olan 11 hastanın 8'inde tam düzelmeye olduğu ifade edilmiştir<sup>11</sup>. Steroidlere rağmen aktif miyoziti olan 26 DM ve PM hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, İVİG ile plaseboya karşı kas gücünde anlamlı bir fayda olmadığı ancak İVİG alan hastaların kreatinin kinaz değerlerinin normalleşmesi ve hastaneden taburcu olma sürelerinin daha kısa olduğu ifade edilmiştir<sup>12</sup>. Çalışmamızda 8 İİM tanılı hastamızın 6 (%75)'sında proksimal dirençli kas zayıflığı olup tedavi sonrası hepsinde tam veya kısmi yanıt alınmıştı. Disfajisi olan 1 hastamızda ise kısmi yanıt mevcuttu. İVİG, İİM (DM/PM) hastalarında diğer İRH tutulumlarında olduğu gibi endikasyon dışı olarak kullanılmaktaydı. Ancak DM hastalarında yapılan prospektif randomize kontrollü ProDERM çalışmasına<sup>13</sup> istinaden İVİG tedavisi DM hastalarında FDA tarafından onaylanmıştır<sup>14</sup>.

ANCA ilişkili vaskülitlerde, tedavinin hızlı başlaması gereken acil durumlarda, özellikle ek enfeksiyonlar olduğunda veya siklofosfamid kontrendike olduğunda ve gebelik durumlarında İVİG kullanımı BSR (British Society for Rheumatology) ve BHPR (British Health Professionals in Rheumatology) tarafından önerilmektedir<sup>15</sup>. Fransa'da ülke genelinden verilerin retrospektif olarak toplandığı, ANCA ilişkili vaskülit tanısı olup İVİG kullanılan 92 hastanın dahil edildiği

## Romatizmal Hastalıklarda İmmüno globulin G

bir çalışmada, İVİG tedavisi 56 (%61) hastada üst solunum yolları tutulumu, 34 (%37) hastada ise akciğer tutulumu için kullanılmıştır. Sonuç olarak İVİG'in dirençli veya tekrarlayan hastalığı olan ANCA ilişkili vaskülit hastalarında, kabul edilebilir bir tolerans profiliyle, yardımcı tedavi olarak faydalı olduğu ifade edilmiştir<sup>16</sup>. Çalışmamızdaki ANCA ilişkili vaskülit hastalarında İVİG tedavisi 6 hastanın tamamında farklı organ tutulumları için kullanılmış ve 4 (%67,7)'ünde tam veya kısmi yanıt alınmıştır.

İVİG tedavisi için kesin bir uygulama dozu ve süresi olmamakla birlikte literatürde İRH tutulumları için 2 gr/kg 5 gün gibi yüksek dozların veya 0,4 gr/kg/gün 5 gün şeklinde düşük dozların kullanımı da mevcuttur. İRH tanısı olan 133 hastanın retrospektif olarak incelendiği Armağan ve ark. yapmış oldukları çalışmada, farklı İVİG dozları kullanılmış ancak en sık 2 gr/kg/5 gün dozunun kullanıldığı ifade edilmiştir<sup>17</sup>. Hastalarımızın tamamında uygulanan İVİG dozları bu çalışmadan farklı olarak 0,4 gr/kg/gün ardışık 5 gün şeklindeydi. Doz ve süre seçimi kliniklere göre farklılık gösterebilmektedir.

İVİG tedavisi genellikle güvenli bir tedavi yöntemi olup en sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, ateş, baş dönmesi, bulantı, hipertansiyon ve diğer nadir durumlar olup, yan etki sıklığı %0,5 ile %7,3 arasında değişmektedir. Ciddi yan etki olarak tromboemboli riski ifade edilebilir, ancak nadirdir<sup>18</sup>. Mevcut hastalığa eşlik eden klinik durumlar, yan etki riskini arttırabilmektedir. Brennan ve ark.<sup>19</sup> yaptıkları çalışmada, eşlik eden enfeksiyonu olanlarda yan etki oranlarının arttığını ifade etmişlerdir (enfeksiyonu olanlarda ve olmayanlarda sırasıyla oranlar: %5,1-%0,5). Yine infüzyon hızının yüksek olması ve infüzyon uygulama aralıklarında gecikmeler olması diğer yan etkiyle ilişkili faktörler olarak belirtilmiştir. Hastalarımızda sadece 2 (%6,1) hastada yan etki saptanmış ve bunların da sadece 1 tanesinde infüzyonun sonlandırılması gerekmiş olup literatürle uyumlu olarak yan etki oranı düşüktü. Diğer taraftan Brennan ve ark. çalışmasından farklı olarak enfeksiyon nedeniyle İVİG tedavisi uygun görülen (n=7) hastaların herhangi birinde bildirilen bir yan etki yoktu. Hasta sayımızın az olması, bu sonucu elde etmemizde etken olmuş olabilir.

İVİG tedavisi öncesi ve sonrası kullanılan ilaçlara baktığımızda, steroid dozlarında ve DMARDs kullanımında azalma olduğunu, rituksimab (RTX) kullanımında ise artma olduğunu gördük. Çalışmamızın sonuçları Armağan ve ark.<sup>17</sup> çalışmasıyla uyumludur. Hastalarımızın 25 (%75,8)'inde İVİG tedavisine tam veya kısmi yanıt alınarak fayda sağlanması, steroid dozlarının ve DMARDs kullanımının azalmasıdaki etken olabileceği düşünüldü. RTX tedavisi alanların sayısının artmasındaki etken ise, hastalarımızın çoğunluğunun SLE, İİM ve ANCA ilişkili vaskülit

hastalarından oluşması ve ciddi tutulumu olan bu hastalık gruplarında idame tedavide sıklıkla RTX kullanılmamıştır. Bununla birlikte, idame tedavinin süresi ve ne kadar İVİG dozu kullanılacağına net olmaması gibi nedenlerle olası İVİG maliyetlerinin yüksek olabileceği düşünüldüğünde, RTX tedavisi idame tedavi için daha uygun bir seçenek hale gelmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı; tek merkezde, az sayıda hasta ile retrospektif olarak yapılmasıdır. Hastalık aktivitesi ve İVİG tedavisine yanıt açısından bakıldığında, uzman görüşüne dayanarak değerlendirme yapılması ve hastaların İVİG dışında ek tedaviler alması, tedaviye yanıt değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Hastaların tamamının standart olarak aylık 0,4 gr/gün ardışık 5 gün dozunda tedavi alması, İVİG düşük ve yüksek dozlar sonrası yanıt ve yan etki değerlendirmesinin yapılamamasına neden olmuştur.

İVİG tedavisi, İRH hastalarında özellikle SLE, İİM (DM/PM), ANCA ilişkili vaskülitler gibi hastalıkların seyrindeki dirençli tutulumlarda ikinci basamakta kullanılmakta ancak enfeksiyon gibi nedenlerle birinci basamak steroid ve DMARDs tedavilerinin kullanılmadığı durumlarda ise birinci basamak tedavi olarak ön plana çıkabilmektedir. Yan etki oranları genellikle düşük olup güvenli bir tedavi olarak görülmektedir.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 11.04.2023  
Karar No: 2023-7/7

### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: S.M., A.E., B.N.C., B.Y., Y.P., E.D.; Veri toplama ve işleme: S.M., A.E., B.N.C., B.Y., Y.P., E.D.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.M., A.E., B.N.C., B.Y., Y.P., E.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.M., A.E., B.N.C., B.Y., Y.P., E.D.  
Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede herhangi bir finansman desteği alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):383-391. doi:10.1093/rheumatology/keu429
2. Gandiga PC, Ghetie D, Anderson E, Aggrawal R. Intravenous Immunoglobulin in Idiopathic Inflammatory Myopathies: a Practical Guide for Clinical Use [published online ahead of print, 2023 Jun 1]. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;10.1007/s11926-023-01105-w. doi:10.1007/s11926-023-01105-w.
3. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3S):S1-S46. doi:10.1016/j.jaci.2016.09.023
4. Ky C, Swasdibutra B, Khademi S, Desai S, Laquer V, Grando SA. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Monotherapy in Patients with Cutaneous Lupus Erythematosus: Results of

- Proof-of-Concept Study. *Dermatol Reports*. 2015;7(1):5804. Published 2015 Mar 16. doi:10.4081/dr.2015.5804
5. Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):715-723. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.044
  6. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):976-994. doi:10.1007/s13311-018-00676-2
  7. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin--clinical and serologic response. *Lupus*. 1999;8(9):705-712. doi:10.1191/096120399678841007
  8. Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *J Dermatolog Treat*. 2004;15(1):46-50. doi:10.1080/09541440042000269
  9. Camara I, Sciascia S, Simoes J, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a series of 52 patients from a single centre. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(1):41-47.
  10. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1993-2000. doi:10.1056/NEJM199312303292704
  11. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):467-474. doi:10.1002/art.10053
  12. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2012;22(3):382-393. doi:10.1007/s10165-011-0534-4
  13. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Dimachkie MM, Beckmann I, Levine T. Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and safety of octagam 10% in patients with dermatomyositis ("ProDERM Study"). *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(1):e23677. doi:10.1097/MD.00000000000023677
  14. <https://www.fda.gov/media/150814/download>
  15. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(10):1615-1616. doi:10.1093/rheumatology/kem146a
  16. Crickx E, Machelart I, Lazaro E, et al. Intravenous Immunoglobulin as an Immunomodulating Agent in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides: A French Nationwide Study of Ninety-Two Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):702-712. doi:10.1002/art.39472
  17. Armağan B, Farisoğulları B, Oral H, et al. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin G treatment in Outpatients Rheumatology Practice. *Acta Medica*, (2021), 52(4), 348–355. <https://doi.org/10.32552/2021.ActaMedica.707>
  18. Wang DX, Shu XM, Tian XL, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):801-806. doi:10.1007/s10067-012-1940-5
  19. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM. Immunology Nurses Study. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2003;133(2):247-251. doi:10.1046/j.1365-2249.2003.02199.