



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANA BİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İVİG TEDAVİSİ
ALAN HASTALARIN KLİNİK, DEMOGRAFİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali AKBAŞ

ANTALYA-2025



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANA BİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İVİG TEDAVİSİ
ALAN HASTALARIN KLİNİK, DEMOGRAFİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali AKBAŞ

TEZ DANIŞMANI:

Doç. Dr. Alper KÖKER

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA-2025

TEŞEKKÜR

Pediatric eğitimim ve tez yazma sürecimde hep yanımda olan, bilgilerini benimle paylaşan, odasına her gittiğimde bana zamanını ayırıp sabır ve özveriyle elinden gelenden fazlasını yapan ve sadece tez konusunda değil her ne konu olursa olsun desteğini hep hissettiğim kıymetli hocam Doç. Dr. Alper KÖKER'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma sürecinde gösterdiği rehberlik ve katkılarından dolayı ayrıca istatistik bilgimi geliştirdiğinden dolayı Doç. Dr. Nazan ÜLGEN TEKEREK'e ve yoğun bakımı bana sevdiren Prof. Dr. Oğuz DURSUN'a ayrıca tezime büyük katkılarından dolayı Doç. Dr. Dilara KOCACIK UYGUN hocama şükranlarımı sunarım. Bana ilk bilimsel çalışmamı yapma fırsatı veren ve ilk yayınyımda elimden tutan çok kıymetli hocam Doç. Dr. Tuğçe TURAL KARA hocama teşekkür ederim.

Bu uzun yolculukta birlikte çalıştığım ve daima desteklerini yanımda hissettiğim özellikle eş kıdemlerim olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bugünlere kadar yetiştiren, büyüten, benim için uykusuz kalan, erken kalkan geç yatan anneme ve babama, bir eğitim koçu gibi her adımında ve hamlemde yanımda olan abime teşekkür ederim.

Pediatriciyle eş zamanlı hayatıma giren, mutluluğumu artıran mutsuzluğumu paylaşan, hastalığımda ve sağlığımda güzel bakışları ve içten gülümsemesiyle hep yanımda olan canım eşime ve bizim tatlı belamız Alp Doruk'a hayatımda olduklarını için şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Ali AKBAŞ

Şubat 2024, Antalya

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. İNTRAVENÖZ İMMÜNOGLOBULİN	2
2.1. İmmünoglobulin Tarihçesi	2
2.2. İmmünoglobulin Preparatları.....	3
2.2.1 İntravenöz İmmünoglobulin.....	3
2.2.2 Subkutan İmmünoglobulin.....	3
2.3. İmmünoglobulin Etki Mekanizması.....	3
2.4. İntravenöz İmmünoglobulin Kullanımı	4
2.5. Hastalıklarda İVİG Tedavi Doz ve Süreleri.....	4
2.6. İVİG Yan Etkileri	6
2.6.1. Erken Yan Etkiler.....	7
2.6.2. Geç Yan Etkiler.....	7
2.7. Çocuk Yoğun Bakım ve İVİG.....	8
2.8. Özel Hasta Gruplarında İVİG Kullanımı.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. Çalışma Düzeni ve Hasta Seçimi.....	11
3.2. İstatistiksel Analiz	12
3.3. Tanımlar	13
3.4. Etik Kurul Onayı	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ.....	39
7. ÖZET	40
8. ABSTRACT	42
9. KAYNAKÇA	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yatış Endikasyonlarının Dağılımı	17
Şekil 2. Olguların Kronik Hastalıklarının Dağılımı	18
Şekil 4. Sepsis Nedeniyle İVİG Alan Hastaların Kronik Hastalık Dağılımı	19
Şekil 5. İVİG Verilme Şekilleri	21
Şekil 6. Hastaların Tedavi Dozlarına Göre Mortalite Oranları.....	26
Şekil 7. Ex Olan Hastaların Kronik Hastalıkları	27
Şekil 8. Hastaların Mekanik Ventilasyon İhtiyaçları	28
Şekil 9. Hastaların Organ Disfonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri	16
Tablo 2. Hastaların IgG Değerleri	19
Tablo 3. İVİG Tedavi Endikasyonlarının Dağılımı	20
Tablo 4. Dozlara Göre PRISM-3 ve PELOD-2 Skorlarının Karşılaştırılması.....	21
Tablo 5. İVİG Dozları ve Bazı Parametrelerin Karşılaştırılması.....	23
Tablo 6. İVİG Dozuna Göre CRP Değişimi	23
Tablo 7. İmmünreplasman Dozundan İVİG Alan Hastaların Laboratuvar Parametreleri	24
Tablo 8. İmmünmodülasyon Dozundan İVİG Alan Hastaların Laboratuvar Parametreleri	25
Tablo 9. Servise Devir ve Ex Grubu Arasındaki PRISM-3 ve PELOD-2 Skoru Dağılımı	26
Tablo 10. Dozlara Göre SII Endekslerinin Karşılaştırılması.....	27

KISALTMALAR

ADEM: Akut Dissemine Ensefalomyelit

AKİY: Akut Kombine İmmün Yetmezlik

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BUN: Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C-Reaktif Protein

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülopati

DRESS: İlaç Reaksiyonu ile İlişkili Eozinofili ve Sistemik Belirtiler (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

EBV: Epstein-Barr Virüsü

Fc: Kristalize Olabilen Fragment (Fragment, crystallizable)

FiO₂: Fraksiyonel İn hale Edilen Oksijen

GBS: Guillain-Barre Sendromu

GGT: Gamma Glutamil Transferaz

GvHD: Graft Versus Host Hastalığı

HLH: Hemofagositik Lenfohistiyositoz

HSV: Herpes Simpleks Virüsü

IgA: İmmünoglobulin A

IgG: İmmünoglobulin G

IgM: İmmünoglobulin M

IL-6: İnterlökin 6

INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (International Normalized Ratio)

ITP: İmmün Trombositopenik Purpura

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

MIS-C: Multisistem İnflamatuar Sendrom-Çocuk

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

OİHA: Otoimmün Hemolitik Anemi

PELOD: Pediatrik Organ Disfonksiyonu Skoru (Pediatric Logistic Organ Dysfunction)

PIY: Primer İmmün Yetmezlik

PRISM: Pediatrik Risk Ölçüm Skoru (Pediatric Risk of Mortality)

RAS: Retiküloendotelial Sistem

SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

SKİG: Subkutan İmmünoglobulin

SIMV±PS: Senkronize İntermittan Zorunlu Ventilasyon ± Basınç Desteği

TEN: Toksik Epidermal Nekroliz

VIS: Vazoaktif İnotrop Skoru

VZV: Varicella Zoster Virüsü

YANKOT: Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijen Terapisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisi ilk olarak 1960'lı yıllarda primer ve sekonder immün yetmezlik vakalarında kullanılmış ve son yıllarda birçok otoimmün, inflamatuvar ve bazı infeksiyöz hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır [1].

İVİG, immün yetmezliklerde eksik olan immünoglobulini yerine koyarak, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda dolaşımdaki oto antikorların nötralizasyonu ve makrofajlardaki Fc reseptörlerinin işlevinin inhibisyonu ile kompleman sisteminin oluşturduğu hasarın engellenmesini sağlayarak etki eder. Uzun dönemde ise B hücre ekspresyonunun azaltılması ve bu sayede antikor sentezinin baskılanması, sentezlenen sitokini değiştirerek işlevsel T ve B hücrelerin değiştirilmesini sağlayarak etki gösterir [2].

Günümüzde immünoglobulin uygulamaları iki başlık altında toplanmıştır: Yerine koyma tedavisi (immünreplasman) ve immünmodülatör tedavi [3]. İVİG tedavisi İmmün yetmezliği olan hastalarda replasman tedavisi olarak, hipogammaglobulinemisi olan hastalarda, belirli otoimmün hastalıklar, komplike Kawasaki hastalığı, Guillain-Barre sendromu (GBS), idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) tedavisinde kullanılır. Sepsis ve septik şok hastalarında, Steven-Johnson sendromu (SJS), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut miyokardit tedavisinde de kullanılabilmektedir ancak mutlak endike değildir ve FDA onayı halen yoktur [4].

Bu çalışmada Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde çeşitli otoimmün hastalıklar ve klinik prezantasyonlarla takip edilen olgular kesitsel ve retrospektif olarak incelenecektir. Çalışma kapsamında, hastaların demografik özellikleri, klinik seyirleri, laboratuvar parametreleri, tedavi yöntemleri ve ilaç yan etkileri ayrıca klinik sonuçları geriye dönük değerlendirilecek ve elde edilen veriler istatistiksel analizlere tabi tutulacaktır.

Araştırmamızın sonuçları, İVİG kullanımı hakkında mevcut bilgilere katkı sağlarken tedavinin pahalı oluşu, giderek kullanım sıklığının artması nedeniyle kanıta dayalı kılavuzların oluşması konusunda katkıda bulunabilir.

2. İNTRAVENÖZ İMMÜNOGLOBULİN

2.1. İmmünoglobulin Tarihçesi

Hastaların mikrobiyal etiyolojisi ilk kez Louis Pasteur ve Robert Koch'un çalışmaları ile ortaya konulmuştur. Kitasato, Koch'un laboratuvarında çalışırken anaerobik bakteri olan *Clostridium tetani*'nin kültürünü üretmiş ve ardından von Behring ile bu kültür filtratlarında tetanos toksini varlığını göstermiştir. Sonraki çalışmalarında, von Behring ve Kitasato immünize hayvanların serumunda 'antikor' moleküllerini tanımlamış, antikorların özgül olarak difteri ve tetanos toksinlerini nötralize edebileceğini göstermişlerdir. Behring bu alandaki çalışmaları ile 1901 yılında, Tıp ve Fizyoloji alanında ilk Nobel ödülünü almıştır [5, 6]. Antikorların ileri yöntemlerle tanımlanması İsveçli kimyagerler Heidelberger ve Pederson'un 1937 yılında antikor proteinlerini ultrasantrifüj ile moleküler ağırlıklarına göre ayırtmalarıyla olmuştur. Sedimentasyon ile elde edilen ürün, Tiselius tarafından elektroforezle globulin fraksiyonuna ayırılmış ve gamaglobulin olarak adlandırılmıştır. Tiselius ve Kabat serum proteinlerini de elektroforezle ayırma yöntemini geliştirmişlerdir [5, 6]. Cohn ve ark. 1944 yılında insan plazmasını gamaglobulin dahil olacak şekilde protein sınıflarına ayıran Cohn damıtması- 2 saflaştırmasını geliştirmişlerdir. Bu saflaştırma yöntemi ile hastalara güvenle enjekte edilecek ürün elde edilmiştir. Stokes ve ark. 1944 kızamık epidemisinde kızamık enfeksiyonu uzun süren çocuklarda bu saflaştırma sistemini kullanarak immün serum globulin adını verdikleri antikorların varlığını göstermişlerdir [5, 6]. 1952 yılında Bruton enfeksiyon ve sepsis atakları olan bir erkek çocukta elektroforez yöntemi ile gamaglobulin fraksiyonunun olmadığını göstermiş ancak subkutan infüzyon sonrasında ölçülebilir düzeye geldiğini göstermiştir. Bu gözlem sonrasında agamaglobulinemili hastalara tanı konularak tedavi başlanmıştır. Kas içi uygulama zorlukları ve görülen çeşitli yan etkiler sonrasında 1981 yılında ilk defa intravenöz olarak uygulanmıştır [6].

2.2. İmmünoglobulin Preparatları

Günümüzde kullanılan immünoglobulinlerin içeriği büyük çoğunlukta IgG içeriğinden oluşmaktadır. Çok az miktarda IgA ve IgM preparatların içerisinde bulunur. İmmünoglobulin ürünleri binlerce donörün plazma ürünlerinden elde edildiği için, tek bir bireyin sahip olacağından çok daha fazla antikor çeşitliliği içerir, bu çeşitlilik otoinflamatuar ve enfeksiyöz durumlarda etkinliğinin önemli bir sebebidir [7].

Günümüzde kullanılmakta olan immünoglobulin preparatları şunlardır: %5 ve %10 konsantrasyonlarda İV, %10-%20 konsantrasyonlarda subkutan ve %10 konsantrasyonunda kolaylaştırılmış subkutan immünoglobulin [8].

2.2.1 İntravenöz İmmünoglobulin

Subkutan immünoglobulinlere oranla daha yüksek hacimlerde verildiğinden plazma pik değerine çok daha hızlı ulaşır ve daha az sıklıkta uygulamayı mümkün kılar. Ayrıca akut enfeksiyon nedeniyle yada bazı otoinflamatuar hastalıklarda immünmodülatör etkinlik için yüksek doz gerektiren durumlarda daha avantajlıdır [9]. Periferik ya da santral yollarla verilmesi mümkündür ancak sadece İVİG için santral venöz katater yerleştirilmesi enfeksiyon riskini artırmaktadır, bu nedenle önerilmemektedir [10].

2.2.2 Subkutan İmmünoglobulin

İVİG tedavisine benzer etkinlikte olmasına rağmen daha az yan etki, daha az infüzyon süresi ve daha esnek uygulama şemasına sahiptir [11]. Özellikle obez bireyler ve infantlar gibi venöz erişim problemi olabilen hasta grubunda, tromboza eğilimi olan bireylerde, yüksek katabolizmaya neden olan ek komorbiditesi olan hasta grubunda uygun tedavi seçeneği olabilir [9]. Son çalışmalar subkutan immünoglobulin (SKİG) tedavisinin İVİG'e göre yaşam kalitesinde belirgin artışa neden olduğunu ortaya koymuştur [9].

2.3. İmmünoglobulin Etki Mekanizması

Günümüzde immünoglobulin uygulamaları iki başlık altında toplanmıştır: Yerine koyma tedavisi (immünreplasman) ve immünmodülatör tedavi [3].

Yerine koyma tedavisi (400-1000 mg/kg): Antibakteriyel ve antiviral antikorlar oluşturur. Adaptif immün sistemi harekete geçirir.

İmmünmodülatör tedavi (2 gr/kg): Dolaşımdaki patojenik otoantikorların nötralizasyonu, yüksek dozlarda kompleman kaskadının baskılanması, T hücre aktivasyonu ve çoğalmasının uyarılması, dentritik hücre ve B hücre modülasyonu sağlayarak immün sistemin düzenlenmesi, otoantikorların Fc reseptör blokajı gibi etkilere sahiptir.

2.4. İntravenöz İmmünoğlobulin Kullanımı

İVİG tedavi ve doz süresi yerine koyma ya da immunmodülatör etkisine göre değişmekle beraber standart başlangıç dozu replasman tedavisi için 400-600 mg/kg/doz, immünmodülatör etki için 1-2 gr/kg/doz' dur. Primer immün yetmezlikli hasta grubunda enfeksiyonlara karşı yeterli bağışıklık için serum vadi değeri 600-800 mg/dL olarak belirlenmiştir [11]. Yüksek dozda verilen IgG ile enfeksiyonların sayısı ve şiddeti, ayrıca özellikle solunumsal komplikasyonlarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir [12]. Başlangıç IgG değeri çok düşük olan hasta gruplarında tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve solunumsal komplikasyonların önlenmesi için daha yüksek serum IgG düzeyi gerektiği düşünülmektedir [12].

İmmunmodülatör etki için 1000-3000 mg/kg gibi daha yüksek doz İVİG doz aralıkları gerekmektedir. Hastaların bu dozda serum IgG pik düzeyinin 2500-3000 mg/dL arasında olduğu ve istenilen etkinin bu dozlarda gerçekleştiği gösterilmiştir. Yüksek doz İVİG tedavisinin dozu ve tekrar süresi; endikasyona, tedavi yanıtına, yan etkilerine ve nüks oranına göre değişmektedir [13].

Hastalara İVİG tedavisi başlandıktan sonra klinik durum değerlendirilmeli ve yaklaşık 3 ay sonra IgG değeri ölçümü yapılmalıdır. Hastanın ciddi enfeksiyonları devam ediyor ya da istenilen vadi düzeyine ulaşamıyorsa doz ve tedavi sıklığında değişim düşünülmelidir [14].

2.5. Hastalıklarda İVİG Tedavi Doz ve Süreleri

İVİG'in en çok kullanıldığı alan immünoloji bölümüdür. 10 alt grupta 430 farklı primer immün yetmezlik (PİY) tanımlanmıştır. PİY hasta grubunun en sık klinik bulguları

ciddi enfeksiyonlardır ancak hastalar malignite ya da otoinflamatuar bulgularla da prezente olabilir. En yaygın görülen ve tüm PİY'lerin %50-70'ini oluşturan grup primer antikor eksiklikleridir. Tedavide antibiyotik, immünoglobulin replasmanı, sitokin tedavileri, aşılar ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu gibi seçenekler vardır [5]. İmmün yetmezlik tanılı hastalarda genel olarak 400-600 mg/kg/ay olacak şekilde İVİG replasman tedavisi başlanır. Hastaların geçirdiği enfeksiyon ve hedef serum IgG düzeylerine göre dozların sıklık ve miktarları değişebilmektedir [11].

İTP, İVİG ile tedavi edilen ilk hastalıktır. Antikorla kaplı trombositlerin retikulo endotelial sistem (RES) de yıkım hızındaki artış nedeniyle trombositopeni gelişir. Genellikle uygulama dozu 800-1000 mg/kg tek doz şeklindedir [15]. Benzer şekilde otoimmün hemolitik anemide (OIHA) da İVİG kullanımı steroid dirençli olgularda uygulanabilir.

Hemofagositik Sendrom (HLH), uzamış ateş ve dirençli sepsiste akla gelmelidir. Sebati ateş, bisitopeni, splenomegali, hiperferritinemi, hipofibrinojenemi Hemofagositik sendromla ilişkili bulgularıdır. Sekonder olarak en sık enfeksiyonlara bağlı görülür. Bu enfeksiyöz ajanlar genellikle EBV, CMV, parvovirüs, HSV, VZV, Kızamık, HIV gibi etkenlerdir. Enfektif ajanlara sekonder gelişen olgularda tedavide İVİG kullanılabilir [16].

Guillain-Barre sendromunda (GBS), İVİG tedavisi plazma değişimi kadar etkin bulunmuştur, dozu 2 gr/kg kümülatif doz olup 5 günde verilme şeklinde uygulanır [17]. Myastenia Gravis hastalığında İVİG, myastenik krizde kullanılabilir. Cerrahi planlanan olgularda, hastaları stabil halde tutmak amacıyla verilebilir. 2 gr/kg kümülatif doz olup 5 günde verilme şeklinde uygulanır [18].

Kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropatide İVİG tedavisi ise 400 mg/kg/doz 5 gün veya 1000 mg/kg/doz 2 gün şeklindedir. Tedavi 4 haftada bir olmak üzere 1000 mg/kg tek doz şeklinde devamlılık göstermektedir [19].

Kawasaki Sendromu çocukluk çağı vaskülitidir olup bu hastalıkta bir kereye mahsus yüksek doz İVİG tedavisi ve aspirin uygulandığında iki gün içinde %85 hastada ateşin gerilediği görülmüştür. 2 g/kg dozda uygulanmalıdır [20]. Kawasaki hastalığında, yüksek

doz İVİG koroner arter anevrizmasını önlemede standart tedavi olarak görülmektedir. Kawasaki dışındaki romatolojik hastalıklarda etkisi net olarak belirlenememiştir [21].

Neonatal Lupusta SSA- SSB antikorları olan anneden doğan bebeklerde %1-2 konjenital kalp bloğu riski görülebilmektedir. Bu hasta grubunda yüksek doz İVİG'le doğum sonrası kardiyomiyopati riskinin azaldığı gösterilmiştir [22].

Çocuklarda COVID-19 ile olası ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C), Kawasaki hastalığına benzeyen ancak sık görülüp daha fazla kardiyak tutulum yapmaya meyilli hastaların ortaya çıkması ile fark edilmiştir. İmmünolojik çalışmalar Kawasaki hastalığından farklı ve daha şiddetli, akut COVID-19'da görülen sitokin fırtınasından farklı bir hiperinflamatuvar sendrom olduğunu ortaya koydu. Bu inflamatuvar süreç COVID enfeksiyonundan sonra yaklaşık 4-8 hafta içerisinde oluşmaktadır. Kesin tanı kriterleri ateş ve en az 2 farklı grup organ tutulumu, inflamasyon kanıtı, akut faz belirteçlerinin artışı, vakaların SARS-CoV-2 ile ilişkili olması ve bu hastalık durumunun başka bir hastalık ile açıklanamamasıdır [23]. Tedavisinde aynı Kawasaki hastalığında olduğu gibi İVİG tedavisi kullanılmaktadır.

Steven-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz nadir ancak yüksek ölüm oranına sahip hastalıklardır. Yapılan çalışmalar yüksek doz İVİG'in erken uygulanmasının hastalığın ilerlemesinin durmasına ve ölüm oranının azalmasına katkı sağladığını göstermektedir [24].

Sepsis, enfeksiyona karşı oluşan şiddetli immün yanıttır. Sepsiste proinflamatuvar ve antienflamatuvar yolların remodellinge uğrayarak kompleman aktivasyonu gerçekleşir. Bazı pediatrik sepsis kılavuzlarında İVİG tedavisinin faydalı olabileceği düşünülmüştür ancak kesin olarak bir sonuca varılamamıştır. Sepsiste İVİG kullanımı hasta bazlı düşünülüp karar verilmelidir.

2.6. İVİG Yan Etkileri

İVİG uygulamaları genellikle güvenlidir ancak değişen oranlarda yan etki görüldüğü durumlar mevcuttur. Bu yan etkilerin çoğu hafif ve geçicidir ancak ciddi yan etki oranı %2-6 oranında değişmektedir. Yan etkiler erken ve gecikmiş tip olarak ayrılır.

2.6.1. Erken Yan Etkiler

İnfüzyon süresinin başladığından itibaren 6 saat geçmemiş olgular için bu tanım geçerlidir. Genellikle hafif yan etkiler olup pediatrik hasta grubunda daha sık karşılaşılr. Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla beraber ürünlerin içerisindeki farklı stabilizör maddelerin varlığı bu yan etkileri oluşturmaktadır [8]. Diğer nedenler arasında infüzyon hızı, ürünler içerisinde kallikrein varlığı ve artmış IL-6 gösterilebilir.

Ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, eritem, ürtiker, bulantı, kaygı, taşikardi, infüzyon yerinde ağrı ve hassasiyet, nefes darlığı, transfüzyon ilişkili akciğer hastalığı, anafilaksi erken yan etkilere örnek verilebilir.

Transfüzyon ilişkili akciğer hastalığı ve anafilaksi hayatı tehdit edici ve çok hızlı gelişen yan etkiler olup, en erken şekilde etkin müdahale gerektirmektedir.

Uygun tedavilere ve infüzyon süresinin uzatılmasına rağmen halen yan etkiler devam ediyorsa uygulama yolunda değişikliğe gitmek düşünülmelidir [25].

2.6.2. Geç Yan Etkiler

İmmünoglobulin infüzyonunun başlamasından saatler ya da günler sonrasında ortaya çıkan etkilere Erken yan etkilere göre daha az görülmekle beraber hayatı tehdit edici olabilmektedir. Migren tipi baş ağrısı, aseptik menenjit, akut böbrek yetmezliği, tromboembolik olaylar ve bazı ek hematolojik bozukluklar geç tip yan etkilere örnek verilebilir.

Böbrek yetmezliğinin İVİG infüzyonunu takiben ilk bir haftada gerçekleşmesi beklenir. İVİG içeriğinde bulunan komplekslerin tübül ve glomerüllerde çökmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Çoğu böbrek yetmezliği gelişen olguda infüzyon kesiminden 4 hafta sonra kliniğin gerilediği gözlenmiştir. Stabilizör olarak sükroz kullanılan ürünlerin böbrek yetmezliğine daha çok sebep olduğu düşünülmektedir [8].

Migren tipi baş ağrısı infüzyonu takiben ilk 12 saatte başlar ve 24 saate kadar devam edebilir. Ense sertliği, fotofobi gibi semptomlar 5 güne kadar devam edebilir. Tüm alınacak önlemlere rağmen aseptik menenjit geliştiği durumlarda subkutan immünoglobulin uygulamasına geçiş düşünülebilir [26].

Tromboembolik olayların plazma viskozitesindeki artış, trombosit sayısında artış, ve artmış vazospazm etkileri sonrasında geliştiği düşünülmekte olan yan etkilerdir [8].

Hemolitik anemi, nötropeni ve pozitif Coomb's testi hematolojik yan etkiler arasındadır. Nötropenin nütrofiller üzerindeki CD16 reseptörü ile monomerik IgG'nin etkileşimi sonrası geliştiği düşünülmektedir, yaklaşık 1 hafta içinde kendiliğinden düzelmesi beklenir [27].

Hemolizin, İVİG preparatının içerisinde bulunan anti-A ve anti-B yapılarının yüksek hızlı verilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durum hafif, orta, ciddi olarak ayrılmakta ve bu ayrıma göre tedavi yaklaşımı değişmektedir. Hafif ve orta düzeyde olan hemoliz vakalarının kendiliğinden düzelebildiği, ciddi vakalarda ise kan transfüzyonu gerektirdiği görülmüştür [28].

İVİG tedavisi sırasında enfeksiyon riski diğer kan ürünlerine göre düşük oranlarda olsa da, hepatit B, hepatit C ve HIV bulaşları bildirilmiştir [25].

İVİG kullanımı sonrası ellerde, ayaklarda küçük veziküler ve egzematöz döküntüler görülebilmekte olup topikal steroidlerle genellikle kontrol altına alınabilmektedir [8].

2.7. Çocuk Yoğun Bakım ve İVİG

Çocuk yoğun bakım ünitelerinde (ÇYBÜ), İVİG kullanımı hem immünmodülatör hem de immünreplasman etkileri sayesinde çeşitli kritik durumlarda önemli bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. İVİG, immün yetmezlik, otoimmün hastalıklar ve bazı enfeksiyöz durumlarda tedavi amacıyla kullanılmakta, aynı zamanda hayatı tehdit eden durumlarda inflamasyonun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır.

Sepsis, ÇYBÜ'de İVİG kullanımının sık nedenlerinden biridir. İVİG'in proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri sayesinde, sepsis hastalarında bağışıklık yanıtının düzenlenmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir [29]. Ancak literatürde, sepsiste İVİG kullanımının etkinliği konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir.

ÇYBÜ'deki çocuklarda otoimmün hastalıklar, İVİG tedavisinin bir diğer önemli endikasyonudur. Guillain-Barré sendromu, Kawasaki hastalığı, MIS-C ve İTP gibi durumlarda İVİG kullanımı, inflamatuvar süreçleri baskılayarak klinik iyileşme

sağlamaktadır. Özellikle MIS-C, COVID-19 pandemisi sonrasında ÇYBÜ'de İVİG kullanımının artmasına neden olmuştur.

Literatürde ÇYBÜ'de İVİG tedavisi alan hastaların demografik ve klinik sonuçlarına ilişkin çeşitli bulgular yer almaktadır. İVİG alan çocuk hastalarda mekanik ventilasyon süresinin ve yatış süresinin, tedavi almayanlara kıyasla daha uzun olduğu gösterilmiştir [30]. ÇYBÜ'de hematolojik hastalıklar, otoimmün durumlar ve septik şok gibi tanılarla İVİG tedavisi alan çocuklarda mortalite oranlarının alta yatan hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [31].

Çocuk yoğun bakımda İVİG kullanımı, çeşitli endikasyonlarda etkili bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Ancak, tedavi kararları bireyselleştirilerek, alta yatan hastalık, hastanın klinik durumu ve olası yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Literatür, İVİG'in birçok durumda klinik iyileşmeyi desteklediğini ve ÇYBÜ'deki çocuklarda mortalite oranlarını azaltma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

2.8. Özel Hasta Gruplarında İVİG Kullanımı

Özel hasta gruplarında İVİG kullanımı, bağışıklık sistemini düzenleyici etkisi ve farklı patolojik durumlarda gösterdiği klinik yararlar nedeniyle giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Kronik renal hastalığı olan olgularda İVİG kullanımı nadiren de olsa akut böbrek yetmezliği kliniğine sebep olabilir. En çok ilişkilendirilen madde ise İVİG içinde stabilizatör olarak kullanılan süktrozdur. Özellikle yüksek doz İVİG alan hastalarda, proksimal tübül düzeyinde süktroz birikimi olur ve osmotik etki ile vakuolizasyona ve şişmeye sonrasında ise tübül lümeninde daralmaya sebep olur [32]. Böbrek komplikasyonları genellikle infüzyon sonrası ilk 10 günde başlar ve 4 hafta içinde kendi kendine geriler, bazı olgularda hemodiyaliz ihtiyacı gelişebilir. Böbrek hasarını en aza indirmek için infüzyon hızının azaltılması, uygun hidrasyon sağlanması, tüm komorbiditelerin dikkatli şekilde izlenmesi ve değerlendirilmesi önemlidir [33].

İVİG ve tromboembolik yan etki insidansı yapılan çalışmalarda %1 ile %17 arasında gösterilmiştir. Arteriyel trombotik olaylar (inme, miyokard infarktüsü, pulmoner

emboli) en yaygın olanlarıdır [25]. Çeşitli komorbiditelere ek olarak hipergamaglobinemi, hiperfibrinojenemi, yüksek doz ve hızlı İVİG infüzyonları tromboemboli riskini artıran faktörlerdir. İVİG infüzyonu sırasında plazma viskozitesinin geçici olarak yükselmesinin özellikle risk faktörü olan olgularda tromboembolik olayları tetikleyebileceği öne sürülmüştür [34]. İVİG geniş bir antikor çeşitliliği içeren Ig ürünüdür, içinde tespit edilebilir düzeyde antifosfolipid antikorları mevcut olabilir. Pıhtılaşmaya eğilimi olan hasta gruplarında bu durum tromboza sebep olabilir [35]. Tromboembolik olaylar için riskli olan grupta , başka tedavinin mümkün olmadığı durumlarda yan etkileri azaltmak için antitrombosit ve antikoagülan profilaksisi önerilmektedir [36].

Hereditör fruktoz intoleransı olan olgularda eğer İVİG tedavisi verilecek bir durum gelişmişse sorbitol içeren preparatlardan kaçınılmalıdır. 0- 2 yaş grubunda kalıtsal fruktoz intoleransı tespit edilemeyebilir bu sebeple reçete yazarken bu durum dikkatlice sorgulanmalıdır. Non- ketotik hiperglisinemi olgularında da glisin içeriği olan İVİG preparatları tercih edilmemelidir. Glikoz metabolizması bozukluğu yada diabetes mellitusu olan olgularda ise glikoz içeriği göz önünde bulundurularak preparat tercih edilmelidir [37].

Hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, obezite, derin ven trombozu öyküsü olan hastalarda konsantrasyon olarak <5'lik ürünler ve yavaş infüzyon hızı (<0,5 cc/kg/saat) tercih edilmelidir.

Kardiyovasküler hastalıklarda preparat seçiminde ürünün volüm yükü, sodyum içeriği, osmolaritesi açısından dikkatli olunmalıdır [38]. Kawasaki hastalığında farklı olarak uygulanan immünmodülasyon dozunun kesintisiz tek doz şeklinde 10-12 saatte verilmesinin morbidite ve mortalite üzerine etkisi kanıtlanmıştır [38]. İVİG tedavisi altında etyolojisi aydınlatılamayan bradikardi ve disritmiler gözlemlenmiştir, bu nedenle kardiyak problemi olan hastalarda İVİG tedavisi öncesinde elektrokardiyografi kontrolü önerilmektedir [39].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Düzeni ve Hasta Seçimi

Çalışma kapsamında, 01.01.2020- 31.12.2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan ve ÇYBÜ yatışı devam ederken İVİG tedavisi alan 1 ay- 18 yaş arasındaki hastaların demografik özellikleri, klinik seyirleri, laboratuvar parametreleri, tedavi yöntemleri, ilaç yan etkileri ve klinik sonuçları geriye dönük değerlendirilmiştir.

İVİG tedavisi alan 158 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta verileri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin kullandığı MIA-MED® sisteminden geriye yönelik taranıp kaydedilmiştir.

Hastaların cinsiyet, yaş, yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonu, yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi, hastanede toplam yatış süresi, altta yatan kronik hastalık, kronik hastalık için kullanılan ilaçlar, kan ürünü ihtiyacı, immünsupresif tedavi öyküsü, kemik iliği transplantasyonu (KİT) yada organ nakli öyküsü varlığı, mekanik ventilatör desteği uygulamaları, İVİG tedavi alma endikasyonu, daha önce İVİG tedavisi alıp almadığı, İVİG tedavisini ne kadar süre ve dozda aldığı, İVİG tedavi sırasında yan etki gelişip gelişmediği, plazmaferez ihtiyacı, yoğun bakım ünitesine yatış anındaki mortalite skorları, inotrop skoru, organ yetmezlik skorları ve mortalite gelişip gelişmediği kaydedildi.

İVİG tedavisinin dozlarının sınıflanması güncel literatüre [3] dayanarak İmmünmodülatör ve İmmünreplasman dozları olarak gruplandırıldı. İmmünmodülatör İVİG dozları 0,4 gr/kg/gün 5 gün olarak ve 1 gr/kg/gün 2 gün olarak toplamda 2 gr/kg/gün şeklinde ayrıldı. İmmünreplasman olarak verilen İVİG dozları ise tekrarlayan dozlarda 0,5 gr/kg/gün ve tek doz verilen 0,5g r/kg/gün olarak toplamda 0,5- 1 gr/kg/gün şeklinde verildi.

Laboratuvar parametreleri olarak hemoglobin, hematokrit, absolü lenfosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, absolü eozinofil sayısı, trombosit sayısı, CRP, prokalsitonin, BUN, kreatinin, ALT, AST, GGT, retikülosit yüzdesi ve sedimentasyon değerlerinin İVİG tedavisi verildiği gün ve sonrasındaki üçüncü gün değerlerini kapsadı. Ayrıca ulaşılabilen

hastaların İVİG tedavisi öncesi IgG ve sonrası IgG değerleri karşılaştırıldı. Yine ulaşılabilen hastaların diğer immünoglobulin değerleri de araştırma kapsamında not edildi.

Mortalite skoru sistemi olarak PRISM-3 ve PELOD-2 skoru sistemi kullanıldı. Organ disfonksiyonu belirlenmesi için Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensus' unun belirlediği parametreler kullanıldı [40]. Kardiyak, solunumsal, nörolojik, hematolojik, renal, hepatolojik disfonksiyon olarak sınıflandırıldı.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), basitçe nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı olarak hesaplanmaktadır. Bağışıklık sisteminin iki ayrı ancak birbiri ile ilişkili olan innate ve adaptif kollarını yansıtır. Böylelikle hastalıkların ve hastanın klinik seyri hakkında bize bilgi verebilmektedir [40].

SII (Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi), periferik trombosit sayısı, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle tanımlanır: $SII = (P * N) / L$, burada P, N, L sırasıyla periferik trombosit sayısını, nötrofil sayısını ve lenfosit sayısını temsil eder [41]. Bazı çalışmalarda , SII'nin artan nötrofil ve trombosit sayıları ve azalan lenfosit sayıları ile gösterilen kronik inflamasyonun bir belirteci olduğunu göstermiştir [42, 43].

3.2. İstatistiksel Analiz

Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, altta yatan klinik durumlarının istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences), Jamovi (version 2.3.28.0) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edilirken numerik değişkenler için ortalama, standart sapma (SD), çeyrekler arası açıklık (IQR %25-%75) ve ortanca olarak verildi. Bağımsız grupların oranları karşılaştırılırken Ki Kare Testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları için normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin analizinde Bağımsız İki Örneklem T Testi, normal dağılım koşulu sağlamadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.3. Tanımlar

Toplam yatış süresi, İVİG alınan ÇYBÜ yatışı ve bu yatışın öncesi ve/veya sonrasındaki servis yatışının toplamı olarak hesaplandı.

Anemi, lenfopeni, nötropeni ve trombositopeni tanımları ‘Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology’ kitabında belirtilen yaşa uygun sınırlar esas alınarak belirlenmiştir [44].

Hastaların son bir ay içerisinde aldığı steroid tedavisi ve solid organ nakillerinde kullanılan takrolimus ve siklosporin gibi anti-rejeksiyon tedaviler immünsupresif tedavi olarak kabul edildi.

Vazoaktif inotrop skor; VIS= 100 x Adrenalin dozu (mcg/kg/dk) + Dopamin dozu (mcg/kg/dk) + Dobutamin dozu (mcg/kg/dk) + 100 x Noradrenalin dozu (mcg/kg/dk) 10 x Milrinon dozu (mcg/kg/dk) + 10.000 x Vazopressin dozu (U/kg/dk) formülü ile hesaplanmış olup, hastanın izlemi sırasında aldığı en yüksek doz kaydedildi.

PRISM skoru, üç farklı versiyonu yayınlanmıştır. İlk versiyon olan PSI, fizyolojik stabilite indeksi olarak da isimlendirilir. PSI hastalığın ciddiyetinin tedavi gereksinimlerine göre belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Yedi farklı fizyolojik sistemden 34 farklı değişken kullanılarak geliştirilmiştir [45]. Ancak bu skora sisteminin çok sayıda değişkene bağımlı olması nedeniyle; 1988 yılında değişken sayısı 23’e düşürülerek PRISM-2 skoru yayınlanmıştır [46]. PRISM-2 skorunun, PSI skoruna göre mortaliteyi daha iyi öngördüğü gösterilmiştir. Ancak PRISM-2 skorunun da kısıtlılıkları bulunmaktadır. PRISM-3 skoru ise 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde 32 Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 11.165 hastanın verileri toplanarak oluşturulmuştur [47]. PRISM-3 skoruna PRISM 2’ye ek olarak beyaz küre sayısı ve trombosit sayısı eklenmiş olup, 0-1 ay (yenidoğan), 1-12 ay (infant), 12-144 ay (çocuk), >144 ay (adolesan) olarak 4 yaş grubu ayrılarak incelenmiştir. Kardiyovasküler sistem ve nörolojik sistemde; sistolik kan basıncı, kalp hızı, vücut ısı, glasgow koma skoru, pupil refleksi; asit- baz dengesinde; asidoz, pH, pCO₂, pO₂, total CO₂, biyokimyasal testlerde; serum glukoz, potasyum, kalsiyum, kreatinin, kan üre azotu; hematolojik testlerde, beyaz

küre sayısı, trombosit sayısı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı değerlendirilir.

PELOD skoru, multiorgan yetmezliğini tespit etmek amacıyla Ocak ve Mayıs 1997 arasında Fransa'daki üç ve Kanada'daki bir yoğun bakımdaki 594 hastada çalışma yapılarak geliştirilmiştir. PELOD altı organ fonksiyon bozukluğu ve 12 değişken içerir ve bu değişkenler günlük olarak toplamda 5 gün olacak şekilde kayıt altına alınır [48]. PELODS-2 ise 3671 hastadan veri toplanarak PELOD'u geliştirmek için revize edilmiştir. PELOD'a kıyasla yapılan değişiklikler kardiyovasküler disfonksiyona ortalama arter basıncı ve laktatemi eklenmesi, hepatik disfonksiyonun ise çıkarılmasıdır [49].

Organ disfonksiyonu ve sınıflaması için Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensusu'nun belirlediği parametreler kullanıldı [40].

Kardiyak disfonksiyon için 1 saat içinde 40 cc/kg izotonik intravenöz sıvı bolus uygulanmasına rağmen kan basıncının yaşıya göre 5 persentil altında ya da sistolik kan basıncının normal sınırın 2 standart deviasyon altında olması ya da normal kan basıncının sağlanması için vazodilatör ilaç gereksinimi ya da beklenmeyen metabolik asidoz, arteriyel kan gazında laktat değerinin sınırın üzerinde 2 kez ölçülmesi, oligüri (idrar çıkışı <0,5 cc/kg/saat), kapiller dolum zamanının 5 saniyenin üzerinde olması, merkez ve periferik vücut sıcaklıkları arasında 3 santigrat dereceden fazla olması parametrelerinden 2'sinin olması kabul edildi.

Solunumsal disfonksiyon için, siyanotik kalp hastalığı ya da önceden akciğer hasarı olmayan olgularda $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg olması ya da arteriyel kan gazında $PaCO_2 > 65$ mmHg olması ya da saturasyonu %92 üzerinde tutmak için $FiO_2 > 50$ üzerine çıkması ya da elektif olmayan noninvaziv ya da invaziv mekanik ventilasyon gerekliliği kabul edildi.

Nörolojik disfonksiyon için, Glasgow Koma Skoru'nun <11 olması ya da akut mental durum değişikliğine ek olarak Glasgow Koma Skoru'nda üç veya daha çok düşüş olması kabul edildi.

Hematolojik disfonksiyon için, trombosit sayısının $<80.000/\text{mm}^3$ olması ya da hematolojik onkolojik hasta grubunda son üç gün içinde trombosit sayısının %50 üzerinde azalması ya da INR değerinin 2 üzerinde olması kabul edildi.

Renal disfonksiyon için, serum kreatinin değerinin yaşa göre üst sınırının 2 katı üzerine çıkması ya da bazal kreatinin değerinin 2 katından daha çok artması kabul edildi.

Hepatolojik disfonksiyon için, yenidoğan hasta grubu hariç total bilirubin düzeyinin 4mg/dL ve üzerinde olması ya da ALT'nin yaşa göre normal üst sınırının 2 katının üstüne çıkması kabul edildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nda onaylandıktan (Tarih: 30.05.2024, Protokol No: 339, Karar No: TBAEK-359) sonra başlatıldı.

4. BULGULAR

1 Ocak 2020- 31 Aralık 2023 arasında çocuk yoğun bakım ünitesine yatan 1557 hastadan toplamda 158 (%10,1)'i İVİG tedavisi almıştır. Bu hastaların 68 (%43)'ini kız, 90 (%57)'ini erkek hastalar oluşturmaktadır. Hastaların kilo ortanca değeri 18 kg (8,8-38,5 kg), yaş ortanca değeri ise 85 ay (14,5-140,7 ay) olarak bulunmuştur. (Tablo 1)

Hastaların PRISM-3 ortanca değeri 5,5 (1-11), PELOD-2 ortanca değeri 11 (2-21), inotrop desteği alan hasta grubunun vazoaktif inotrop skoru (VİS) ortanca değeri ise 50 (30-100) olarak bulunmuştur. (Tablo 1)

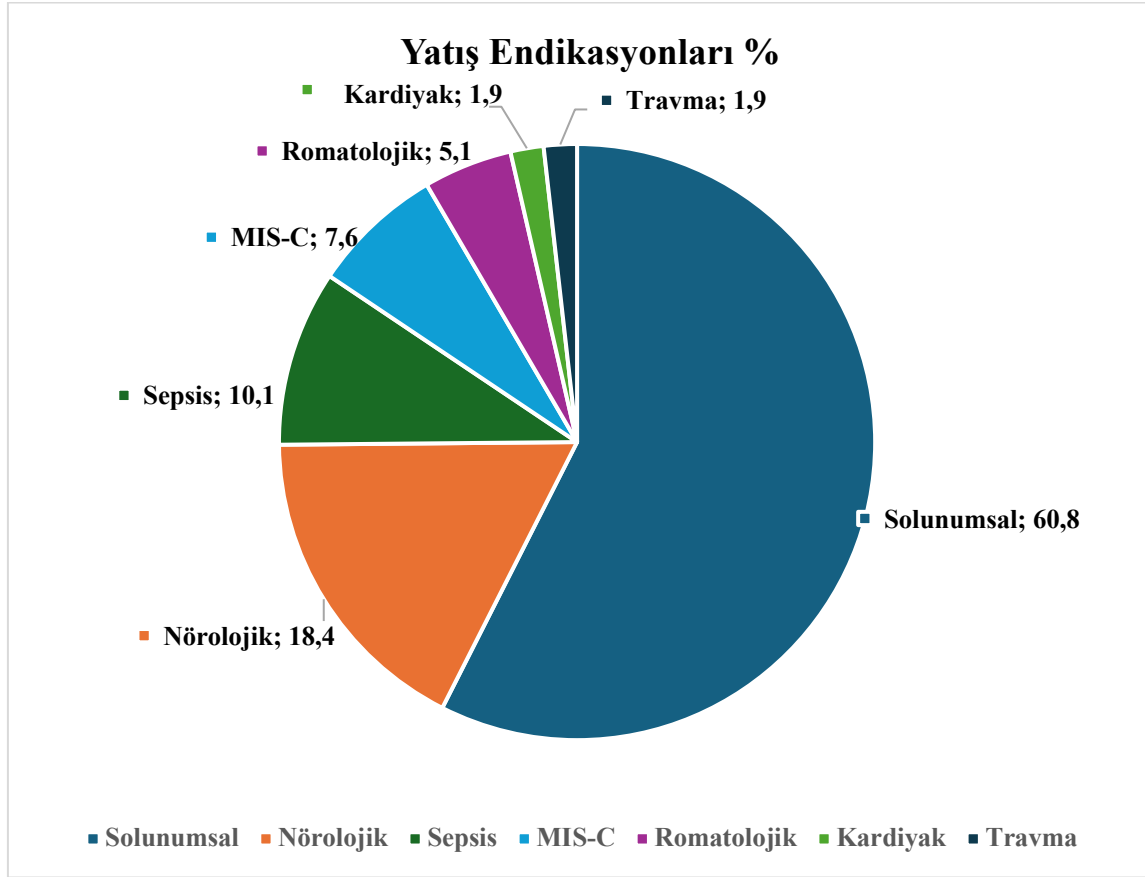
Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatış günü ortanca değeri 11gün (5-26 gün), hastanede toplam yatış günü ortanca değeri ise 26 gün (14-42 gün) olarak bulunmuştur. (Tablo 1)

Tablo 1.Hastaların Demografik Verileri

Veri	Median(IQR)
Kilo (kg)	18 (8,8-38,5)
Yaş (ay)	85 (14,5-140,7)
PRISM-3	5,5 (1-11)
ÇYBÜ yatış (gün)	11 (5-26)
Toplam yatış (gün)	26 (14-42,7)
PELOD-2	11 (2-21)
VİS	50 (30-100)

PRISM: Pediatric Risk of Mortality, ÇYBÜ:Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction, VİS:Vazoaktif İnotrop Skoru

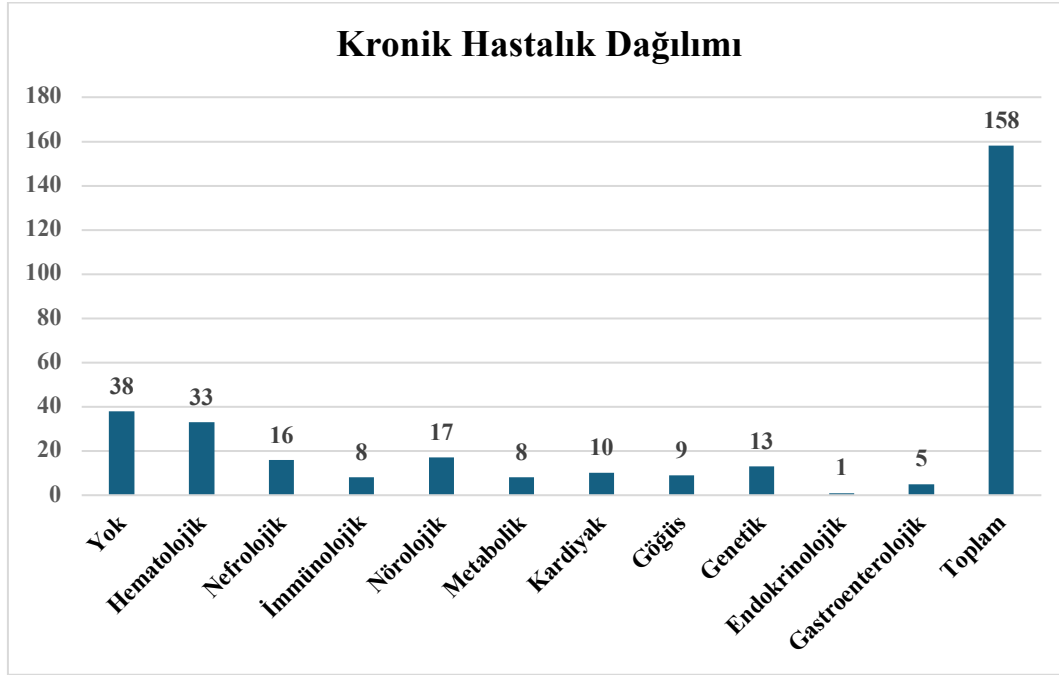
Yoğun bakım yatış endikasyonu en sık solunumsal (%60,8) hastalıklar nedeniyleydi, bunu sırasıyla nörolojik sebepler (%18,4), sepsis (%10,1), MİS-C (%7,6), romatolojik sebepler (%5,1), kardiyak sebepler (%1,9) travma (%1,9) izledi. (Şekil 1)



Şekil 1. Yatış Endikasyonlarının Dağılımı

Olguların altta yatan kronik hastalıkları değerlendirildiğinde 38 (%24,1) hastanın kronik hastalığı yoktu. Olguların 33'ü (%20,9) hematolojik hastalık, 17'si (%10,8) nörolojik hastalık, 16'sı (%10,1) nefrolojik hastalık, 13'ü (%8,2) genetik hastalık , 10'u (%6,3) kardiyak hastalık, 9'u (%5,7) pulmoner hastalık, 8'i (%5,1) metabolik ve 8'i (%5,1) immünolojik hastalık, 5'i (%3,2) gastroenterolojik hastalık ve 1'i(%0,6) endokrinolojik hastalığa sahipti. (Şekil 2)

Olguların daha öncesinden immünsupresif tedavi öyküsü değerlendirildiğinde %58,2'sinin yoğun bakıma yatmadan önce herhangi bir zamanda immünsupresif tedavi aldığı tespit edilmiştir. Ayrıca olguların %15,8'inin KİT ya da solid organ nakli olan hastalar grubunu oluşturmaktadır.



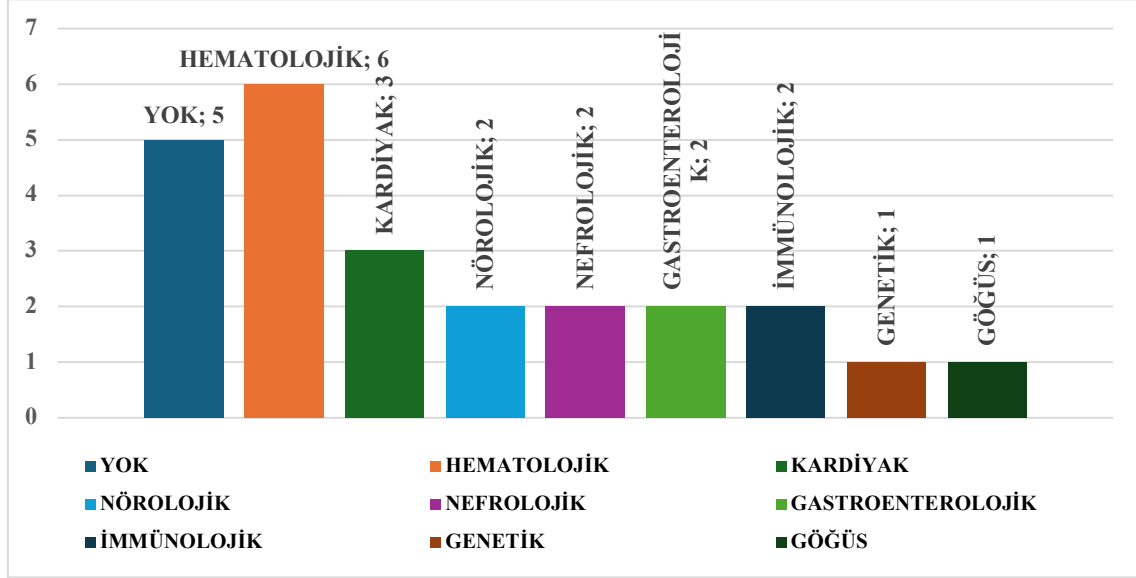
Şekil 2. Olguların Kronik Hastalıklarının Dağılımı

Hastaların 111'i (%70,2) daha önce İVİG tedavisi almamış olup çocuk yoğun bakım ünitesinde ilk kez almıştır. Bu gruptan iki olgu ilk kez immün yetmezlik tanısı almıştır.

Olguların İVİG tedavi endikasyonları değerlendirildiğinde en sık neden, IgG değerinin düşüklüğü (primer/sekonder) olmuştur, 51 (%32,3) hastada IgG düşüklüğü tespit edilip sonrasında replasmanı planlanmıştır. Hastaların 24'ü (%15,2) sepsis, 20'si (%12,7) MIS-C, 15'i (%9,5) HLH, 13'ü (%8,2) otoimmün ensefalit, 9'u (%5,7) miyokardit, 8'i (%5,1) İTP, 6'sı (%3,8) Akut Kombine İmmün Yetmezlik (AKİY), 3'ü (%1,9) İlaç Reaksiyonu ile ilişkili Eozinofili ve Sistemik Bulgular (DRESS), 3'ü (%1,9) GBS, 2'si (%1,3) Graft versus Host Hastalığı (GvHD), 2'si (%1,3) OİHA, 1'i (%0,7) Miyastenia Gravis, 1'i (%0,7) Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM) nedeniyle İVİG replasmanı almıştır. (Tablo 3)

Sepsis nedeniyle İVİG replasmanı yapılan 24 hastanın var olan kronik hastalıkları değerlendirildi. Sepsis nedeniyle İVİG alan olguların 5'inde kronik hastalık yoktu, 6 olguda hematolojik, 3 olguda kardiyak hastalık mevcuttu. Olguların 2'sinde nefrolojik, 2'sinde nörolojik, 2'sinde immünolojik, 2'sinde gastroenterolojik hastalık mevcuttu.

Genetik hastalığa sahip 1 olgu ve pulmoner hastalığa sahip 1 olgu yine sepsis nedeniyle İVİG replasmanı almıştır. (Şekil 4)



Şekil 3. Sepsis Nedeniyle İVİG Alan Hastaların Kronik Hastalık Dağılımı

Olguların %32'sinde İVİG replasmanı yapılmadan önce bazal IgG değeri bakılmıştır, takibinde yoğun bakım ya da serviste yatışı devam eden hastalara ortalama 21 gün sonra kontrol IgG düzeylerine bakılmıştır. İVİG tedavisi öncesi bakılan IgG değeri ortalaması 500,8 ($\pm 320,1$), İVİG sonrası bakılan IgG değeri ise 786,9 ($\pm 400,1$) saptanmıştır. IgG değerindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). (Tablo 2)

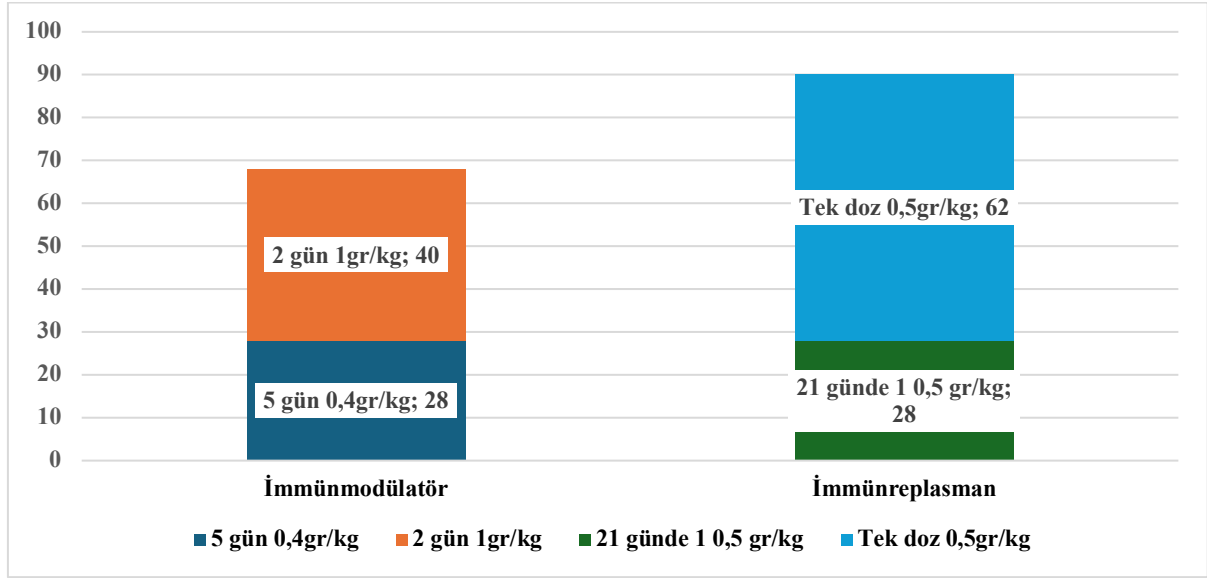
Tablo 2. Hastaların IgG Değerleri

Parametreler	Mean,(SD)	n(%)	p değeri
İVİG öncesi IgG değeri	500,8 ($\pm 320,1$)	50 (32)	<0,001
İVİG sonrası IgG değeri	786,9 ($\pm 400,1$)	50 (32)	

Tablo 3. İVİG Tedavi Endikasyonlarının Dağılımı

IVIG tedavi endikasyonu	n (%)
IgG düşüklüğü	51 (32,3)
Sepsis	24 (15,2)
MİS-C	20 (12,7)
Ensefalit	13 (8,2)
HLH-MAS	15 (9,5)
GvHD	2 (1,3)
Miyokardit	9 (5,7)
DRESS	3 (1,9)
GBS	3 (1,9)
ADEM	1 (0,6)
AKİY	6 (3,8)
İTP	8 (5,1)
OİHA	2 (1,3)
Miyastenia Gravis	1 (0,6)

MİS-C: Multisistem İnflamatuvar Sendrom-Çocuk, HLH: Hemofagositik Lenfhistiyositoz, MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu, GvHD: Graft versus Host Disease, DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, GBS: Guillain-Barre Sendromu, ADEM: Akut Dissemine Ensefalomyelit, AKİY: Ağır Kombine İmmünyetmezlik, İTP: İmmün Trombositopenik Purpura, OİHA: Otoimmün Hemolitik Anemi



Şekil 4. İVİG Verilme Şekilleri

Olguların İVİG verilme dozları ve tedavi süreleri değerlendirildiğinde 90 (%57) hasta immünreplasman dozdan ve 68 (%43) hasta immünmodülatör dozdan tedavi almıştır. İmmünmodülatör dozundan İVİG tedavisi alan olguların 40'ı 1 gr/kg/g dozda 2 gün, 28'i ise 0,4 gr/kg/g dozda 5 gün şeklinde tedavilerini aldı. İmmünreplasman dozundan İVİG tedavisi alan olguların 62'si tek doz 0,5 gr/kg, 28'i ise 0,5 gr/kg dozda ancak çocuk yoğun bakım ünitesi yatışı öncesinde ya da sonrasında tekrarlı dozda almıştır. (Şekil 5)

İmmünmodülasyon dozunda İVİG alan hastaların PELOD-2 ortanca değeri 11 (1,25- 22), immünreplasman dozda İVİG alanların PELOD-2 ortanca değeri 11 (2- 18,5) saptandı. Dozlara göre PELOD-2 skoru karşılaştırıldığında $p=0,804$ bulunmuştur ve anlamlı değildir. İki doz arasında PRISM-3 skorları ortanca değeri immünmodülasyon dozunda 5 (1-11,75), immünreplasman dozunda ise 6 (1-10,75) saptandı. Dozlara göre PRISM-3 skorları karşılaştırıldığında $p=0,489$ bulunmuştur ve anlamlı değildir. (Tablo 4)

Tablo 4. Dozlara Göre PRISM-3 ve PELOD-2 Skorlarının Karşılaştırılması

Skor	İmmünreplasman, (IQR)	İmmünmodülasyon, (IQR)	P değeri
PELOD-2	11 (2-18,5)	11 (1,25-22)	0,804
PRISM-3	6 (1-10,75)	5 (1-11,75)	0,489

Çocuk yoğun bakım ünitesinde İVİG tedavisi alan hastaların 26 (%16,5)'sına plazmaferez yapılmıştır.

Hastalar immünreplasman ve immünmodülasyon dozlarına göre sınıflandırıldığında immünmodülasyon dozdan İVİG alan hastaların vazoaktif inotrop skoru ortalaması 84,4 ($\pm 77,1$), immünreplasman dozundan İVİG alan hastaların vazoaktif inotrop skoru ortalaması 77,9 ($\pm 69,9$) saptanmıştır. Yatış günleri karşılaştırıldığında immünreplasman dozda İVİG alan hastaların çocuk yoğun bakım yatış ortalaması 21,8 gün ($\pm 20,1$) toplam hastane yatış günü ortalaması ise 36,2 ($\pm 25,3$) gündür. İmmünmodülasyon dozundan İVİG alan hastaların ise çocuk yoğun bakım yatış ortalaması 12,8 ($\pm 11,1$) gün ve toplam hastane yatış günü ortalaması 25,5 ($\pm 19,5$) gün olmuştur. İmmünreplasman dozu alan hastalarda yoğun bakım yatış günü ($p=0,007$) ve toplam yatış günü ($p=0,005$) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha uzun saptanmıştır. (Tablo 5)

Hastaların yaşları karşılaştırıldığında ise immünreplasman dozdan İVİG alan hastaların yaş ortalaması 61 ($\pm 65,1$) ay immünmodülatör dozdan İVİG alan hastaların ise 111($\pm 66,2$) aydır. Enfektif parametreler karşılaştırıldığında ise immünreplasman dozundan İVİG alan grubun CRP ortalaması 81,9 ($\pm 79,1$) mg/dL ve prokalsitonin ortalaması 16,6 ($\pm 28,5$) $\mu\text{g/L}$ hesaplanmıştır. İmmünmodülasyon dozda İVİG alan grupta ise CRP ortalaması 71,9 ($\pm 80,1$) mg/dL ve prokalsitonin ortalaması 14,1 ($\pm 23,1$) $\mu\text{g/L}$ hesaplanmıştır. Enfektif parametreler immünreplasman dozda yüksektir ama bu yükseklik hem CRP ($p=0,9$) hem de prokalsitonin ($p=0,13$) için istatistiksel açıdan anlamlı sonuç vermemiştir.

Tablo 5. İVİG Dozları ve Bazı Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametreler	İVİG Dozları	Ortalama, (SD)	p değeri
Vazoaktif İnotrop Skoru	İR İM	77,98 (±69,9) 84,46 (±77,1)	0,07
ÇYBÜ yatış (gün)	İR İM	21,79 (±20,1) 12,81 (±11,1)	0,007*
Toplam yatış (gün)	İR İM	36,22 (±25,3) 25,54 (±19,5)	0,005*
Yaş (ay)	İR İM	61,04 (±65,1) 111,81 (±66,2)	0,14
CRP (mg/dL)	İR İM	81,90 (±79,1) 71,91 (±80,1)	0,9
Prokalsitonin(µg/L)	İR İM	16,68 (±28,5) 14,11 (±23,1)	0,13

İR:İmmünreplasman,İM:İmmünmodülasyon

İmmünreplasman ve immünmodülatör dozdan İVİG alan hastaların İVİG aldığı gündeki ve aldıktan sonra üçüncü gündeki laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında, immünreplasman dozdan İVİG alan hastaların CRP'si ortalama 72 (±81,1) mg/dL den 59 (±72,2) mg/dL ye gerilemiştir ancak bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0,054). İmmünmodülasyon dozundan İVİG alan hastalarda ise 85 (±80,5) mg/dL den 57 (±77,2) mg/dL ye gerilemiştir bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,006). (Tablo 6)

Tablo 6. İVİG Dozuna Göre CRP Değişimi

İVİG Dozu	CRP (mg/dL), ortalama (SD)		p değeri
İmmünreplasman	0.gün	72 (±81,1)	0,054
	3.gün	59 (±72,2)	
İmmünmodülasyon	0.gün	85 (±80,5)	0,006*
	3.gün	57 (±77,2)	

İmmünreplasman dozundan İVİG alan hastaların BUN sıfıncı gün değeri 17,4 ($\pm 17,2$) mg/dL ve üçüncü gün değeri 21,3 ($\pm 19,6$) mg/dL bulundu. BUN değeriindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,003$). Kreatinin sıfıncı gün değeri 0,49 ($\pm 0,51$) mg/dL ve üçüncü gün değeri 0,59 ($\pm 0,56$) mg/dL bulundu. Kreatinin değeriindeki artış istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,007$). İmmünmodülasyon dozunda ise bu parametrelerde anlamlı değışiklik olmamıştır. (Tablo 7)

Tablo 7. İmmünreplasman Dozundan İVİG Alan Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Laboratuvar Parametresi	0. gün, ortalama (SD)	3. gün, ortalama (SD)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	8,7 ($\pm 1,9$)	8,77 ($\pm 1,6$)	0,74
Hematokrit (%)	26,86 ($\pm 5,9$)	26,75 ($\pm 5,0$)	0,85
Absolü nütrofil (hücre/mm ³)	5900 (± 4840)	5700 (± 5138)	0,11
Absolü lenfosit (hücre/mm ³)	2100 (± 2021)	2500 (± 2749)	0,65
Absolü eozinofil (hücre/mm ³)	160 (± 447)	180 (± 375)	0,52
Trombosit sayısı (bin/mm ³)	189 (± 161)	205 (± 181)	0,23
CRP (mg/dL)	72 ($\pm 81,1$)	59 ($\pm 72,2$)	0,054
Prokalsitonin (μ g/L)	17 ($\pm 29,8$)	12 ($\pm 23,8$)	0,2
BUN (mg/dL)	17 ($\pm 17,2$)	21 ($\pm 19,6$)	0,003*
Kreatinin (mg/dL)	0,49 ($\pm 0,51$)	0,59 ($\pm 0,56$)	0,007*
ALT (U/L)	49 (± 108)	69 (± 139)	0,19
AST (U/L)	88 (± 156)	182 (± 679)	0,26

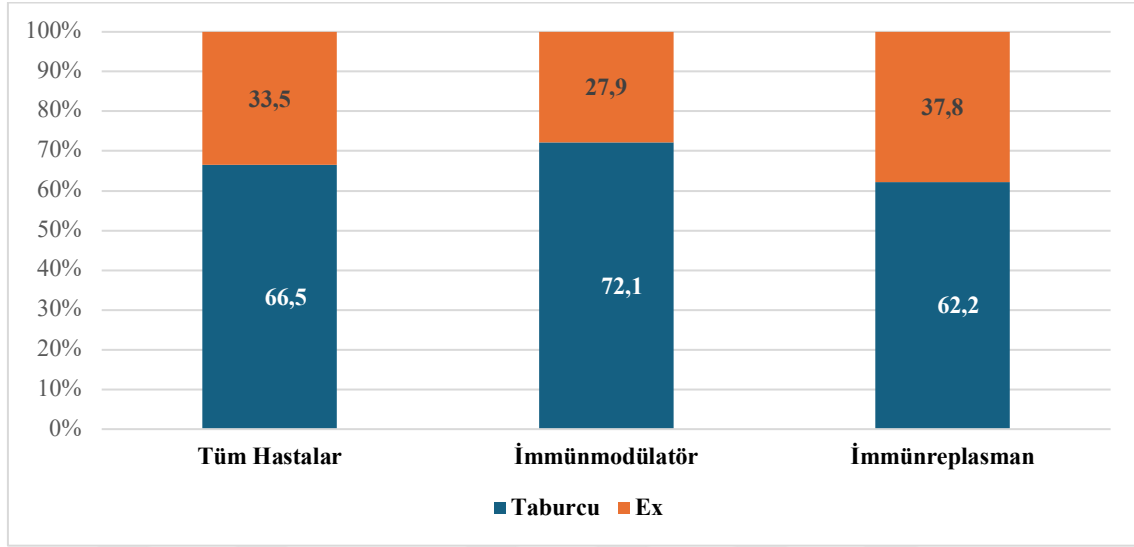
İmmünmodülasyon dozundan İVİG alan hastaların CRP değeri 85 ($\pm 80,5$) mg/dL den 57 ($\pm 77,2$) mg/dL ye gerilemiştir ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$), ve absolü nütrofil sayısı ortalama değeri 8141 (± 7475) hücre/mm³ den 5901 (± 5820) hücre/mm³ e gerilemiştir ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$). Absolü lenfosit sayısında 1675 (± 1448) hücre/mm³ den 1705 (± 1561) hücre/mm³ e artış vardır ancak istatistiksel açıdan değışiklik olmamıştır ($p=0,9$). (Tablo 8)

Tablo 8. İmmünmodülasyon Dozundan İVİG Alan Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Laboratuvar Parametresi	0.gün, ortalama (SD)	3.gün,ortalama (SD)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	9,93 ($\pm 2,23$)	9,13 ($\pm 1,74$)	0,08
Hematokrit (%)	30,16 ($\pm 7,16$)	27,69 ($\pm 5,24$)	0,12
Absolü nötrofil (hücre/mm ³)	8141 (± 7475)	5901 (± 5820)	0,006*
Absolü lenfosit (hücre/mm ³)	1685 (± 1448)	1705 (± 1561)	0,90
Absolü eozinofil (hücre/mm ³)	142 (± 437)	141 (± 356)	0,99
Trombosit sayısı (bin/mm ³)	237 (± 537)	167 (± 125)	0,25
CRP (mg/dL)	85 ($\pm 80,5$)	57 ($\pm 77,2$)	0,006*
Prokalsitonin (μ g/L)	14,1 ($\pm 24,1$)	10 ($\pm 21,5$)	0,33
BUN (mg/dL)	23 ($\pm 19,6$)	23 ($\pm 19,5$)	0,75
Kreatinin (mg/dL)	1,13 ($\pm 1,48$)	1,07 ($\pm 1,18$)	0,48
ALT (U/L)	68 (± 703)	108 (± 408)	0,17
AST (U/L)	72 (± 2555)	295 (± 1313)	0,64

İmmünreplasman ve immünmodülasyon dozundan İVİG alan hastaların NLR oranları hesaplanmıştır. İmmünmodülasyon dozunda İVİG alan hastalarda NLR oranı 0. gün 7,6 ($\pm 8,1$) ve 3. gün 6,8 ($\pm 10,1$) olarak saptanmıştır. İmmünreplasman dozunda İVİG alan hasta grubunun NLR oranı 0. gün 8,3 ($\pm 22,2$) ve 3. gün 9,9 ($\pm 33,1$) saptanmıştır. İki farklı doz için bu değerler karşılaştırıldığında ise immünreplasman dozundaki bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0,39)

Çocuk yoğun bakım ünitesinde İVİG tedavisi alan hastaların 105 (%66,5)'i tedavileri tamamlandıktan sonra servise devri yapılmıştır ancak 53 (%33,5) olgu mortalite ile sonuçlanmıştır. İmmünmodülatör dozda İVİG tedavisi alan hastaların 19 (%27,9)'u ve immünreplasman dozundan İVİG tedavisi alan hastaların 34 (%37,8)'ü ex olmuştur. (Şekil 6)



Şekil 5. Hastaların Tedavi Dozlarına Göre Mortalite Oranları

Hastalar servise devir olan ve ex olan olgular olarak iki gruba ayrılıp PRİSM-3 skorları karşılaştırıldığında, servise devir olan grubun PRİSM-3 ortanca değeri 4 (1-10), exitus grubunda ise PRİSM-3 ortanca değeri 7 (3-15) olarak saptandı. Ex olan grubun PRİSM-3 değeri servise devir olan gruptan istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,005$). Bu iki grup arasında PELOD-2 skorları karşılaştırıldığında servise devir olan grubun PELOD-2 ortanca değeri 10 (1-21), ex olan grubun PELOD-2 ortanca değeri ise 16 (5-24) olarak saptandı. Ex olan grubun PELOD-2 skoru ortanca değeri servise devir olan gruptan istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,006$). (Tablo 9)

Tablo 9. Servise Devir ve Ex Grubu Arasındaki PRİSM-3 ve PELOD-2 Skoru Dağılımı

Skor	Ex, median (IQR)	Servise devir, median (IQR)	p değeri
PRİSM-3	7 (3-15)	4 (1-10)	0,005*
PELOD-2	16 (5-24)	10 (1-21)	0,006*

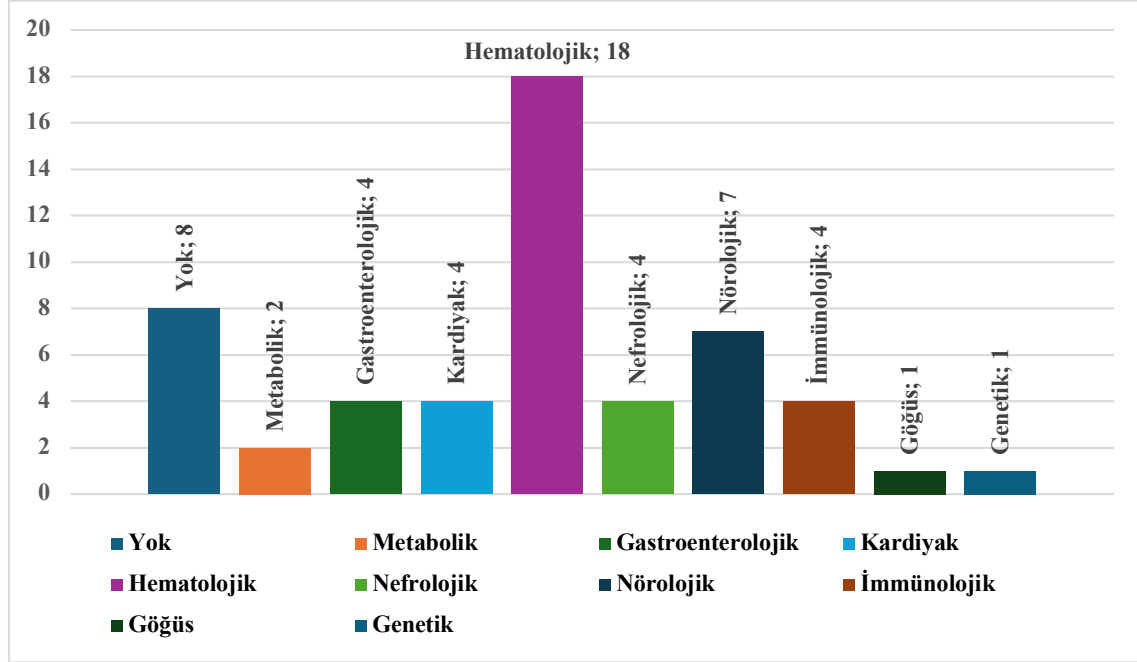
İmmünreplasman ve immünmodülasyon dozundan İVİG alan hastaların ayrı ayrı olarak sıfıncı ve üçüncü gün SII indeksleri karşılaştırıldığında modülatör dozda İVİG alan hastaların sıfıncı gün SII indeks ortalaması 1352,8 (± 1450) iken üçüncü gün SII indeks ortalaması 945,3 (± 1373)’e gerilemiştir ve bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,014$). Replasman dozunda ise sıfıncı gün ortalaması 1102,1 (± 2118)’iken üçüncü

gün ortalaması 1195 (± 2330) ölçülmüştür ve bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,651$). (Tablo 10)

Tablo 10. Dozlara Göre SII Endekslerinin Karşılaştırılması

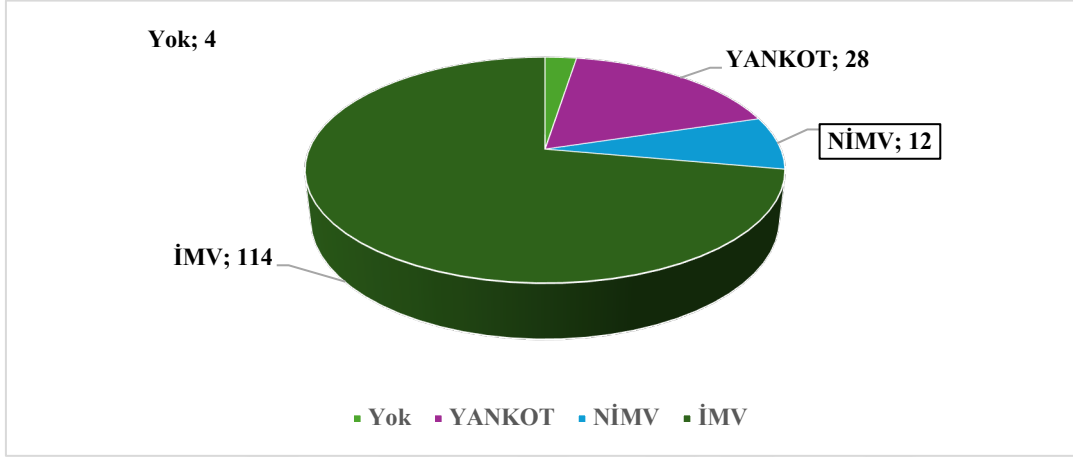
Doz	Parametre	Ortalama, (SD)	p değeri
İmmünreplasman	SII, 0. gün	1102,1 (± 2118)	0,651
	SII, 3. gün	1195,0 (± 2330)	
İmmünmodülasyon	SII, 0. gün	1352,8 (± 1450)	0,014*
	SII, 3. gün	945,3 (± 1373)	

Kronik hastalıklar ve mortalite oranları karşılaştırıldığında en çok hematolojik hastalığı olan grupta mortalite gelişmiştir ve oranı %33 (18)'tür. Ex olan hastaların %13 (7)'ü nörolojik, %7 (4)'si nefrolojik, %7 (4)'si gastroenterolojik, %7 (4)'si immünolojik, %7 (4)'si kardiyak, %3 (2)'ü metabolik, %1,5 (1)'u genetik, %1,5 (1)'u göğüs hastalığına sahipti. Ex olan hastaların %15 (8)'inin herhangi bir kronik hastalığı bulunmamaktaydı. (Şekil 7)



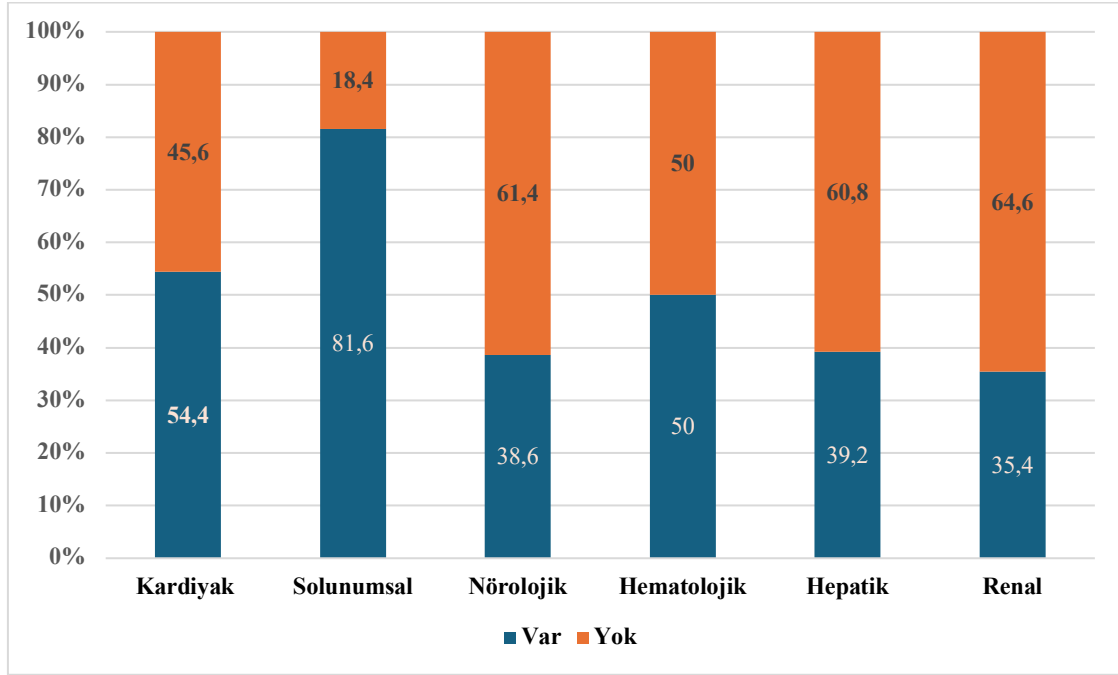
Şekil 6. Ex Olan Hastaların Kronik Hastalıkları

Hastaların mekanik ventilatör destekleri karşılaştırıldığında 114 (%72,1) hasta invaziv mekanik ventilasyon, 12 (%7,6) hasta non-invaziv mekanik ventilasyon ve 28 (%17,7) hasta yüksek akış nazal kanül oksijen desteğine ihtiyaç duymuştur. Yalnızca 4 (%2,6) hasta solunum desteğine ihtiyacı duymamıştır. (Şekil 8)



Şekil 7. Hastaların Mekanik Ventilasyon İhtiyaçları

Organ disfonksiyonu belirlenmesi için Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensus'unun belirlediği parametreler kullanıldı. Olguların 86 (%54,4)'sında kardiyak, 129 (%81,6)'unda solunumsal, 61 (%38,6)'inde nörolojik, 79 (%50)'unda hematolojik, 62 (%39,2)'sinde hepatik ve 56 (%35,4)'sında renal disfonksiyon gelişmiştir (Şekil 9).



Şekil 8. Hastaların Organ Disfonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Sepsis nedeniyle yatışı olan hasta grubu ve akut faz reaktanları artmış olan hasta grubu çıkarıldığında, kalan grupta ateş yan etkisi görülmemiştir.

Toplamda İVİG alan 8 hastadan 4 (%2,5)'ünde infüzyon sırasında ürtikeryal döküntü gelişmiştir. Hastaların İVİG infüzyon süreleri uzatıldıktan sonra antihistaminik tedavi ile ürtikeryal döküntülerin gerilediği gözlemlenmiştir.

Öncesinde nötropeni olmayan 5 hastada tedavinin 3. gününde nötropeni gelişmiştir ancak kontrollerinde hastaların nötropeni gerilemiştir. Bu hastalardan biri kronik böbrek yetmezliği sonrası böbrek nakli olan bir hastadır.

Yatış esnasında nötropenik olan 4 olgunun nötropenisinde derinleşme saptanmıştır. Bu hastaların ortak özelliği immünsupresif tedavi almalarıdır. 3 hasta KİT sonrası ve 1 hasta böbrek nakli sonrasında immünsupresif tedavilerine devam etmektedir.

5. TARTIŞMA

İntravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisi ilk olarak 1960'lı yıllarda primer ve sekonder immün yetmezlik vakalarında kullanılmış ve son yıllarda birçok otoimmün, inflamatuvar ve bazı infeksiyöz hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır [1]. İVİG, immün yetmezliklerde eksik olan immünoglobulinin yerine konulması amacıyla kullanılır. İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda ise dolaşımdaki oto antikorların nötralizasyonu, makrofajlardaki Fc reseptörlerinin işlevinin inhibisyonu ve kompleman sisteminin oluşturduğu hasarın engellenmesini sağlayarak etki eder. Uzun dönemde ise B hücre fonksiyonunun azaltılması ve antikor sentezinin baskılanması, sitokin sentezini değiştirerek işlevsel T ve B hücrelerini etkiler [2].

Çalışmamızda çocuk yoğun bakım ünitesine yatan 1557 hastanın toplamda 158 tanesi İVİG tedavisi almıştır. Bu hastaların 68 (%43)'ini kız, 90 (%57)'ini erkek hastalar oluşturmaktadır. Literatürde de benzer şekilde erkek çocukların İVİG tedavisi alma oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Güvenir Aydın ve ark. [50] yaptığı bir çalışmada, İVİG tedavisi uygulanan 277 hastanın %40,2'sinin kız, %59,8'inin erkek olduğu rapor edilmiştir. Hastaların kilo ortanca değeri 18 (8,8-38,5 kg), yaş ortanca değeri ise 85 (14,5-140,7 ay) ay olarak bulunmuştur. Çalışmalarda kilo ve yaş ile ilgili veriye rastlanmamıştır ancak, hastaların kilolarının yaş gruplarına uygun olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda tüm hastaların PRISM-3 ortanca değeri 5,5 (1-11), servise devir olan grubun PRISM-3 ortanca değeri 4 (1-10), exitus grubunda ise PRISM-3 ortanca değeri 7 (3-15) olarak saptandı. Ex olan grubun PRISM-3 skoru servise devir olan gruptan istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. Abdullayev ve ark. [44], çalışmasında PRISM skoru değerlendirilmiş ve ortalama 18 (1-46) olarak bulunmuştur, PRISM-3 skoru yükseldikçe mortalitenin arttığını göstermiştir. Ünitimizde ex olan olguların daha yüksek PRISM-3 değerine sahip olması literatürdeki bilgileri desteklemektedir. Hastaların büyük çoğunluğu ağır klinik tablolara sahip olmasına karşın, PRISM-3 skorunun ortanca değeri 5,5 gibi görece düşük düzeyde bulunmuştur. Bu durumun önemli

etkenlerinden biri, post-operatif dönemde sık izlem gerektiren hastaların yoğun bakımımızda sıklıkla takip edilmesi olabilir. Zira bu hasta grubu genellikle ek organ desteğine minimal oranda gereksinim duymakta veya yalnızca yakın gözlem amacıyla yoğun bakıma kabul edilmektedir. Dolayısıyla başlangıç PRISM-3 skorlarının yüksek olmaması, ortanca değerin düşük çıkmasına katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda tüm hastaların PELOD-2 skoru ortanca değeri 11 (1-21), servise devir olan grubun PELOD-2 ortanca değeri 10 (1-21), ex olan grubun PELOD-2 ortanca değeri ise 16 (5-24) olarak saptandı. Ex olan grubun PELOD-2 skoru ortanca değeri servise devir olan gruptan istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,006$). Alakaya ve ark. [51] yaptıkları çalışmada çocuk yoğun bakımdaki PRISM ve PELOD skorlarıyla mortalite karşılaştırılmıştır ve bu çalışmadan olguların % 7.8'si ex olmuştur. Alakaya ve ark. [51], PRISM-3 ve PELOD-2 değerleri ex olan hastalarda anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$) iken ortanca değeri PRISM-3 ve PELOD-2 için ex olan olgularda 12 olarak saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında çalışmamız literatürü desteklemektedir.

Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatış süresi hem hastalık durumunun ciddiyetinin hem de ÇYBÜ kalite ve performansının göstergesidir [52]. Olgularımızın yoğun bakım ünitesinde yatış günü ortanca değeri 11 (5-26 gün), hastanede toplam yatış günü ortanca değeri ise 26 (14-42 gün) olarak bulunmuştur. İmmünreplasman dozunda İVİG alan hastalarda yoğun bakım yatış günü ($p=0,07$) ve toplam yatış günü ($p=0,05$) immünmodülasyon dozunda İVİG alan hasta grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır. James ve ark. [53], yaptıkları çalışmada 32 çocuk yoğun bakım ünitesinde hastaların ortalama yatış süresini 3,5 gün olarak bulmuştur. Yeğin ve ark. [54] yaptıkları çalışmada ortalama yoğun bakım yatış süreleri 8,47 gün olarak bulmuştur. Çalışmamızda, özellikle İVİG tedavisi alan hastaların klinik şiddeti ve tedaviye yanıt ile ilişkilendirildiğinde, literatürde belirtilen sürelerden farklı olarak daha uzun saptanmıştır. Çocuk hastaların çoğunda ek immün destek ihtiyacı, mekanik ventilasyon süresi veya ek enfeksiyonlar gibi faktörlerin bu süreleri uzatmış olabileceği düşünülmektedir. İmmünreplasman dozunda İVİG alan hastalarda yoğun bakım yatış süresi ve toplam yatış süresinin uzaması, bu hasta grubunun altta yatan immün yetmezlik veya kronik hastalık yükü nedeniyle daha kompleks bir klinik seyir izliyor olabileceğini

düşündürmektedir. İmmünreplasman endikasyonu, genellikle primer veya sekonder immün yetmezliği bulunan, dolayısıyla ek organ destek ihtiyacı ya da sekonder enfeksiyon riski daha yüksek olan hastaları kapsamaktadır. Bu durum yoğun bakımda daha uzun süreli gözetimi gerektirebilir ve genel yatış süresini uzatabilir. Ek olarak, immün yetmezliği bulunan hastaların tedavi protokolleri (örneğin sık tekrar doz ihtiyacı, ek antibiyotik veya antifungal tedaviler, multidisipliner yaklaşım gereksinimi) standart hasta gruplarına kıyasla daha kapsamlı olabilir.

Yoğun bakım yatış endikasyonu değerlendirildiğinde en sık solunumsal (%60,8) nedenler, daha sonra sırasıyla nörolojik sebepler (%18,4), sepsis (%10,1), MİS-C (%7,6), romatolojik sebepler (%5,1), kardiyak sebepler (%1,9) travma (%1,9) olduğu gözlemlendi. Namachivayam ve ark [55], 30 yıllık verileri incelediği bir çalışmada, pediatrik yoğun ünitelerine yatışların önemli bir kısmının solunumsal ve dolaşım sal kaynaklı nedenlerde kaynaklandığı bildirilmiştir. Nörolojik sebepler, sepsis, travma gibi diğer endikasyonlar da benzer oranlarda vurgulanmaktadır. Söğütü ve ark. [56] yaptığı çalışmada pediatrik hastaların en sık solunum sistemi (%37,14), nörolojik sistem (%20,35) ve zehirlenme (%12,5) tanıları ile yoğun bakıma yatırıldığı tespit edilmiştir. Aritmiler, sıvı-elektrolit bozuklukları ve asit-baz dengesi bozuklukları da diğer yatış endikasyonları olmuştur. Bunun yanında dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), sepsis ve septik şok hastaları da yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilmesi gerekli hastalardır [56].

Hacıosmanoğlu ve ark. [57], yaptıkları çalışmada çocuk yoğun bakıma yatan 91 hastanın 85'inde (%93,4) daha önceden tanı konulmuş kronik hastalık varlığını göstermiştir ve bunların içinde en sık görülenler sırasıyla; nörolojik hastalık, kronik renal hastalık ve konjenital kalp hastalığıdır. Topçu ve ark. [58], çalışmasında hastaların %69'unda altta yatan kronik hastalık varlığını göstermiştir. Santral sinir sistemi patolojisi %22 ile en sık saptanan kronik hastalık olmuştur. Çalışmamızdaki olguların kronik hastalıkları değerlendirildiğinde 38 (%24,1) hastada herhangi bir kronik hastalık bulunmamaktaydı. Olguların 33 (%20,9)'ünde hematolojik hastalık, 17 (%10,8) olguda nörolojik hastalık, 16 (%10,1) olguda nefrolojik hastalık, 13 (%8,2) olguda genetik hastalık, 10 (%6,3) olguda kardiyak hastalık, 9 (%5,7) olguda pulmoner hastalık, 8 (%5,1)

oranları daha iyi bulunmuş, ancak hastane içi mortalite oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gurbanov ve ark. [31] çalışmasında çocuk yoğun bakımda İVİG alıp ex olan hasta oranını %30 olarak bulmuştur. Ahmed ve ark. [63] yaptıkları benzer bir çalışmada mortalite oranını %16,9 olarak bulmuşlardır ve en sık ölüm nedeninin akut miyokardit nedeniyle İVİG tedavisi alan hastalar olduğunu tespit etmişlerdir. Sarı ve ark. [29] çalışmalarında mortalite oranını %12 bulmuştur ve en çok sepsis nedeniyle ex saptanmıştır. Çalışmamızda çocuk yoğun bakım ünitesinde İVİG tedavisi alan hastaların %66,5'i tedavileri tamamlandıktan sonra kliniğe devri yapılmıştır, olguların %33,5'i ex olmuştur. İmmünmodülatör dozda İVİG tedavisi alan hastaların %27,9'u ve immünreplasman dozundan İVİG tedavisi alan hastaların %37,8'inin mortalite ile sonuçlandığı saptanmıştır. İmmünreplasman dozundan İVİG alan hastaların daha çok mortaliteye sahip olması bu grubun genellikle immün eksikliğe bağlı daha ağır klinik tablolara sahip olmasıyla ilişkilendirilebilir. Kronik hastalıklar ve ölüm oranları karşılaştırıldığında en çok hematolojik-onkolojik hasta grubunda ölüm gözlenmiştir. Yeğin ve ark. [62] çalışmasında ÇYBÜ'ye yatırılan 349 hastanın %12,9'unun hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Ölen hastalarda altta yatan onkolojik hastalık ve lösemi varlığının, yatış süresinin uzun olmasının ve mekanik ventilatörde kalış süresinin uzun olmasının sağ kalan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu bulunmuştur. Yine Hamring ve Eksborg [64], kronik hastalığı olan çocukların ÇYBÜ sonrası mortalite riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle tekrarlayan ÇYBÜ yatışları, artan mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamız hem kronik hastaların daha çok oranda yatışı ve yine mortalite oranlarının kronik hastalığa sahip olan grupta fazla oluşu nedeniyle literatürü desteklemektedir.

Olgulara İVİG verilme dozları ve tedavi süreleri değerlendirildiğinde 90 (%57) hasta immünreplasman dozdan ve 68 (%43) hasta immünmodülatör dozundan tedavi almıştır. Literatürde, İVİG dozajı ve uygulama süresi, tedavi edilen hastalığın türü, hastanın klinik durumu ve tedavi protokolüne bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Özellikle MIS-C ve Kawasaki hastalığı gibi durumlarda yüksek doz İVİG tercih edilirken, primer immün yetmezliklerde daha düşük dozlar düzenli aralıklarla uygulanmaktadır [63, 65]. Bu nedenle, İVİG tedavisinin dozajı ve süresi, altta yatan hastalığın özellikleri, hastanın klinik durumu ve güncel tedavi protokolleri dikkate alınarak belirlenmelidir. Literatürdeki

veriler, farklı doz ve uygulama sürelerinin etkinliği ve güvenliği konusunda rehberlik sağlamaktadır. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızdaki İVİG uygulama protokollerinin literatürle uyumlu olduğu ve klinik uygulamalarda benzer yaklaşımların benimsendiği söylenebilir.

Ancak literatürde immünmodülasyon ve immünreplasman dozundan İVİG alan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri gibi birçok parametre ile değerlendirildiği, karşılaştırıldığı çalışma yoktur. Çalışmamızın bu yönüyle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

MIS-C ve Kawasaki hastalığında sitokin fırtınası ve vasküler inflamasyon, miyokardiyal depresyona neden olabilir. Bu durum, kardiyak çıkışı desteklemek için inotropik ajanların kullanımını gerektirebilir [62]. Hastalar immünreplasman ve immünmodülasyon dozlarına göre sınıflandırıldığında immünmodülasyon dozdan İVİG alan hastaların vazoaktif inotrop skoru daha yüksek saptanmıştır. Yatış günleri karşılaştırıldığında hem çocuk yoğun bakım hem de toplam servis yatış günü immünreplasman dozdan İVİG alan hastalarda daha uzun olmuştur. Yüksek doz İVİG tedavisi, özellikle otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda kullanıldığından, bu hastaların klinik durumları genellikle daha ağırdır ve inotrop desteğe ihtiyaç duyabilirler [66]. Çalışmamızdaki bulgular da bu nedenlere bağlanabilir. Bu sonuçlar, İVİG tedavisi sırasında hemodinamik izlem ve destek tedavilerinin dikkatle planlanması gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda immünmodülasyon dozundan İVİG tedavi alan olguların yaş ortalaması immünreplasman dozundan alanlara göre daha yüksektir. Yaş arttıkça immün regülasyon bozuklukları daha sık görüldüğünden sonuçlarımız bu durumu desteklemektedir. Aynı zamanda immünreplasman dozundan İVİG alan hasta grubunun çoğunda PİY olduğundan daha erken yaşta tanı alması da verilerimizi doğrulamaktadır.

Enfektif parametreler immünmodülatör ve immünreplasman dozları ile karşılaştırıldığında hem CRP hem de prokalsitonin değeri immünreplasman dozdan İVİG alan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Bu durum immünreplasman dozdan İVİG alan hastaların genellikle immün yetmezlik tanısı ile takip edilmekte olup enfeksiyonlara daha

yatkın olmasıyla ve immünmodölatör dozdan İVİG alan hastaların ise genellikle otoinflamatuvar süreçler sonrasında İVİG almasına ikincil geliştiği düşünülmektedir.

Mısırcı ve ark. [67] yaptıkları çalışmada, inflamatuvar romatizmal hastalıklarda İVİG tedavisi alan hastaların özellikleri ve tedavi sonrası laboratuvar sonuçları değerlendirmiştir. İVİG tedavisi öncesi ve sonrasındaki tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları incelenmiştir. Sonuçlar, İVİG tedavisinin inflamatuvar belirteçlerde düzelme sağladığını göstermektedir. Yine başka bir çalışmada [68], Kawasaki hastalığı ve MIS-C tanılı hastalarda İVİG tedavisinin immün yanıt üzerindeki etkilerini araştırılmıştır. İVİG tedavisi sonrası inflamatuvar belirteçlerde ve akut faz reaktanlarında azalma gözlemlenmiştir. Çalışmamızda, immünreplasman dozdan ve immünmodölatör dozdan İVİG alan hastaların CRP'si gerilemiştir ancak bu düşüş sadece immünmodülasyon dozundan İVİG alan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,006$). Yine diğer akut faz reaktanlarından absölu nötrofil sayıları hastalarda azalmış ve absölu lenfosit sayıları artmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Uysal ve Yalçın [69], İVİG preparatlarının özellikleri ve uygulama sırasında dikkat edilmesi gereken noktaları ele almıştır. Yüksek doz İVİG tedavisinin, özellikle renal risk faktörleri bulunan hastalarda böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilere yol açabileceği vurgulanmaktadır. Mingogna ve ark. [70] İVİG infüzyonları sonrasında hemoglobin ve albümin seviyelerinde hafif düşüşler, elektrolit seviyelerinde ise klinik olarak önemsiz değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu bulgular, İVİG tedavisinin bazı laboratuvar parametrelerinde geçici değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir. İmmünreplasman ve immünmodülasyon dozundan İVİG alan hastaların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde immünreplasman grubunda BUN ($p=0,003$) ve kreatinin ($p=0,007$) artışı anlamlı saptanmıştır.

İVİG tedavisi sırasında laboratuvar parametrelerinde meydana gelebilecek değişikliklerin farkında olmak, olası yan etkilerin erken tespiti ve yönetimi açısından önemlidir. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin düzenli olarak izlenmesi, hasta güvenliği ve tedavi etkinliği için kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızda immünreplasman ve immünmodülasyon dozundan İVİG alan hastaların sıfırıncı ve üçüncü gün SII indeksleri karşılaştırıldığında immünmodülatör dozda İVİG alanlarda üçüncü gün SII indeksleri anlamlı olarak düşmüştür ($p=0,014$). İVİG dozlarının SII üzerindeki spesifik etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada [71] İVİG dirençli Kawasaki olgularının SII indekslerinin İVİG yanıtı grubtan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak İVİG dozlarıyla SII indekslerinin değerlendirildiği bir çalışma henüz literatürde yoktur. Teorik olarak, İVİG'in inflamasyonu azaltıcı etkisi nedeniyle SII değerlerinde düşüş beklenebilir. Ancak, bu ilişkinin doğrulanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. SII'nin tedavi öncesi ve sonrası izlenmesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde potansiyel bir araç olabilir.

Huang ve ark. [30] pediatrik yoğun bakımda İVİG alan hastaların retrospektif kohort çalışmasında İVİG tedavisi alan çocukların mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve hastane yatış süresinin, İVİG almayanlara göre daha uzun olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca bu çalışmada, İVİG alan çocukların %43'ünün sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) desteğine ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir. Yapılan bir araştırmada [58], pediatrik yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan hastaların en sık %50 oranla pnömoni olduğu ve en fazla kullanılan mekanik ventilasyon modunun %76,6 oranıyla basınç kontrollü senkronize aralıklı ventilasyon ve basınç desteği (SIMV±PS) olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızdaki hastaların mekanik ventilatör destekleri değerlendirildiğinde %72,2 hasta invaziv mekanik ventilasyon, %7,6 hasta non-invaziv mekanik ventilasyon ve %17,7 hasta YANKOT desteğine ihtiyaç duymuştur. Sonuç olarak, İVİG tedavisi alan pediatrik hastaların mekanik ventilasyon ihtiyaçları, altta yatan hastalıkların ciddiyeti ve yoğun bakım gereksinimleri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Bu alanda daha fazla araştırma yapılması, hasta yönetiminde optimal stratejilerin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Organ disfonksiyonlarının sayısı arttıkça mortalite oranları da artmaktadır. Örneğin, tek organ yetmezliği olan çocuklarda mortalite %1 iken, iki organ yetmezliğinde %11, üç organ yetmezliğinde %50 ve dört organ yetmezliğinde %75'e yükselmektedir [72]. Pediatrik yoğun bakım ünitelerinde çoklu organ yetmezlik, hastaların yaklaşık %25'inde görülmektedir [73]. Sepsis, çocuklarda çoklu organ disfonksiyonunun önde gelen

nedenlerinden biridir ve dünya genelinde çocuk ölümlerinin önemli bir kısmından sorumludur [74]. Çalışmamızda organ disfonksiyonu belirlenmesi için Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensus 'unun belirlediği parametreler kullanıldı. Bu parametreler doğrultusunda olguların 129 (%81,6)'unda solunumsal, 86 (%54,4)'sında kardiyak, 79 (%50)'unda hematolojik, 62 (%39,2)'sinde hepatik, 61 (%38,6)'inde nörolojik ve 56 (%35,4)'sında renal disfonksiyon gelişmiştir. Özellikle solunumsal disfonksiyonun en yüksek oranda (%81,6) görülmesi, sepsis ve çoklu organ yetmezlik vakalarında solunum sisteminin sıklıkla etkilendiğini göstermektedir. Sonuç olarak, çalışmamızdaki bulgular, pediatrik yoğun bakım hastalarında organ disfonksiyonlarının yaygınlığını ve ciddiyetini vurgulamaktadır.

İVİG tedavisi sırasında görülen ürtikeryal döküntüler, infüzyonla ilişkili akut yan etkiler arasında yer alır ve genellikle hafif- orta şiddette seyreder. Bu tür deri reaksiyonları, infüzyon hızının yavaşlatılması veya geçici olarak durdurulmasıyla kontrol altına alınabilir. Gerekirse antihistaminikler veya kortikosteroidler kullanılabilir [75]. Nötropeni, İVİG'in immünmodülatör etkileri veya preparatın içeriğindeki stabilizatörlere karşı gelişen reaksiyonlar nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu durumun klinik önemi ve yönetimi, nötropenin şiddetine ve hastanın genel durumuna bağlıdır. Toplamda İVİG alan 158 hastadan 4'ünde infüzyon sırasında ürtikeryal döküntü gelişmiştir. Nötropenisi olmayan 5 hasta, İVİG replasmanı sonrası üçüncü gün nötropenik saptanmıştır. Nötropenisi olan hastaların 4'ünde ise nötropeni derinleşmiştir. Hastaların çoğunluğunun entübe ve sedatize olmasından dolayı ayrıca çalışmamız retrospektif olduğundan nörolojik yan etkiler değerlendirilememiştir. Çalışmamızda tespit edilen yan etki oranları, literatürde bildirilen verilerle uyumludur [8]. İVİG tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek yan etkilerin farkında olunması, tedavi sürecinin güvenliği açısından kritik öneme sahiptir. Hastaların düzenli izlenmesi ve yan etki geliştiğinde uygun müdahalelerin yapılması, tedavi başarısını artıracaktır.

6. SONUÇ

1. Çalışma süresince İVİG tedavisi alan 158 hastanın %43'ü kız, %57'si erkekti. Literatürde de benzer şekilde erkek hastaların İVİG tedavisi alma oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir.
2. Yoğun bakım yatış süresi ortanca değeri 11 (5-26) gün, toplam yatış süresi ortanca değeri ise 26 (14-42) gün olarak bulundu. İmmünreplasman dozunda İVİG alan hastalarda hem yoğun bakım yatış günü (21,79 ($\pm 20,1$)) hem de toplam hastane yatış günü (36,22 ($\pm 25,3$)) daha uzun bulundu ($p=0,05$).
3. En sık endikasyon IgG eksikliği (%32,3) idi. MIS-C (%12,7), sepsis (%15,2), ve HLH-MAS (%9,5) diğer yaygın endikasyonlar olarak saptandı.
4. İVİG tedavisi alan hastaların %33,5'i ex oldu. İmmünreplasman dozunda İVİG alan hastalarda mortalite oranı daha yüksekti (%37,8), bu durum daha ağır klinik seyirle ilişkilendirildi.
6. İmmünreplasman dozunda İVİG alan hastalarda BUN ($p=0,003$) ve kreatinin ($p=0,007$) artışı anlamlıydı. CRP ve prokalsitonin değerleri immünreplasman grubunda daha yüksek bulundu.
7. İmmünmodülasyon dozunda İVİG alan hastalarda 3. gün SII indekslerinde anlamlı düşüş gözlemlendi ($p=0,014$).
8. İmmünmodülasyon dozunda İVİG alan hastalarda CRP ($p=0,006$) ve absolü nötrofil sayısındaki ($p=0,006$) düşüş anlamlıydı.
9. İVİG alan 158 hastadan 4 (%2,5)'ünde ürtikeryal döküntü, 5 (%3,1)'inde nötropeni gözlemlendi. Mevcut nötropenisi olan 4 (%2,5) hastada nötropeni derinleşti.

7. ÖZET

Giriş: İntravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisi, 1960’larda immün yetmezliklerin tedavisinde replasman amacıyla kullanılmaya başlanmış ve ilerleyen yıllarda otoimmün, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde immünmodülasyon amacıyla da uygulanmıştır. Tedavinin mekanizmaları; otoantikörlerin nötralizasyonu, B ve T hücre aktivitelerinin düzenlenmesi, Fc reseptörlerinin inhibisyonu ve kompleman sisteminin baskılanması gibi çok yönlü etkilere dayanmaktadır. Ancak, İVİG tedavisinin dozları, endikasyonları ve yan etkileri klinik özelliklere göre farklılık gösterebilmekte ve bu konuda daha fazla kanıta dayalı veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma, çocuk yoğun bakım ünitesinde İVİG tedavisi alan hastaların demografik özelliklerini, klinik seyrini, laboratuvar sonuçlarını, tedaviye yanıtlarını ve yan etkilerini retrospektif olarak değerlendirmeyi hedeflemiştir. Çalışma, aynı zamanda literatürdeki bilgilerle karşılaştırma yaparak tedavi protokollerine yönelik öneriler sunmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Çalışmaya, 01.01.2020- 31.12.2023 tarihleri arasında çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılan ve İVİG tedavisi alan toplam 158 hasta dahil edilmiştir. Veriler hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak toplanmıştır. Hastaların demografik özellikleri, İVİG endikasyonları, tedavi dozları, laboratuvar parametreleri, mekanik ventilasyon gereksinimi, mortalite oranları ve yan etkiler kaydedilmiştir. İVİG dozları immünreplasman ve immünmodülasyon olarak iki gruba ayrılmıştır. Laboratuvar parametreleri: CRP, prokalsitonin, BUN, kreatinin, hemoglobin, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) gibi değerler incelenmiştir. PRISM-3 ve PELOD-2 skorları ile hastalık ciddiyeti ve mortalite riski değerlendirilmiştir. Organ disfonksiyonu, uluslararası pediatrik sepsis konsensusu kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Veriler SPSS 23.0 ve Jamovi 2.3.28.0 programları ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler (ortalama, medyan, yüzde), bağımsız gruplar arasındaki farklar (t testi, Mann-Whitney U testi) ve kategorik değişkenler için Ki-kare testi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 158 hastanın %57’si erkek, %43’ü kızdı. Yaş ortanca değeri 85 ay (IQR: 14.5-140.7), kilo ortanca değeri ise 18 kg (IQR: 8.8-38.5) idi. En sık yatış nedeni solunumsal problemlerdi (%60,8), bunu nörolojik nedenler (%18,4) ve sepsis

(%10,1) izledi. Yoğun bakım yatış süresi medyanı 11 gün (IQR: 5-26), toplam yatış süresi medyanı ise 26 gün (IQR: 14-42) olarak bulundu. İmmünreplasman dozunda tedavi alan hastalarda yoğun bakım yatış süresi ve toplam yatış süresi anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0.007$, $p=0.005$). Hastaların %75,9'unda kronik hastalık mevcuttu. En sık görülen kronik hastalık hematolojik (%20,9) hastalıklardı. CRP ve prokalsitonin değerleri immünreplasman dozunda daha yüksek saptandı. İmmünreplasman grubunda CRP değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.054$), ancak immünmodülasyon grubunda CRP'de anlamlı düşüş gözlemlendi ($p=0.006$). SII indeksleri, immünmodülasyon grubunda anlamlı bir şekilde düştü ($p=0.014$). İmmünreplasman dozunda sadece BUN ($p=0.003$) ve kreatinin ($p=0.007$) değerlerinde anlamlı artış bulundu. NLR oranı, immünmodülasyon grubunda daha düşük olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlılık göstermedi ($p=0.39$). Hastaların %72,2'si invaziv mekanik ventilasyon desteği aldı, %17,7'sinde YANKOT uygulandı. Organ yetmezlikleri değerlendirildiğinde sık solunum yetmezliği (%81,6), sonrasında da kardiyak yetmezlik saptandı. Hastaların %33,5'i hayatını kaybetti. İmmünreplasman dozunda mortalite oranı %37,8, immünmodülasyon dozunda ise %27,9 olarak bulundu. 4 (%2,5) hastada ürtikeryal döküntü, 5 (%3,1) hastada nötropeni tespit edildi. Nötropeni, özellikle immünsupresif tedavi alan hastalarda derinleşti.

Sonuç: Çalışmada İVİG'in en yaygın kullanım nedeni IgG eksikliği (%32,3) idi. Sepsis (%15,2) ve MIS-C (%12,7) diğer sık endikasyonlardı. İmmünreplasman dozunda İVİG alan hastalar, daha uzun yatış süreleri, daha yüksek CRP ve prokalsitonin değerleri ile immünmodülasyon grubuna kıyasla daha ağır klinik tablo sergiledi. İmmünmodülasyon dozunda İVİG alan hastalar, SII ve CRP değerlerinde anlamlı iyileşme gösterdi. Mortalite oranı immünreplasman grubunda daha yüksekti. Bunun daha ağır klinik tablolarla ilişkili olduğu düşünüldü. Tedavi sırasında görülen yan etkiler hafif ve yönetilebilir düzeydeydi. Bu çalışma, çocuk yoğun bakım ünitesinde intravenöz immünoglobulin tedavisinin klinik uygulamalardaki yerini daha iyi anlamamızı sağlayarak, gelecekte hasta yönetimine yönelik bilimsel rehberlerin şekillenmesine ışık tutacak değerli bir kaynak oluşturmuştur.

8. ABSTRACT

Introduction: Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy, initially introduced in the 1960s' for immunodeficiency replacement therapy, has since been applied for immunomodulation in autoimmune, inflammatory, and infectious diseases. The mechanisms of IVIG include neutralization of autoantibodies, regulation of B and T cell activities, inhibition of Fc receptors, and suppression of the complement system. However, the doses, indications, and side effects of IVIG therapy vary depending on clinical characteristics, highlighting the need for more evidence-based data. This study aims to retrospectively evaluate the demographic characteristics, clinical course, laboratory outcomes, treatment responses, and side effects of pediatric intensive care unit (PICU) patients receiving IVIG therapy. Additionally, it seeks to compare findings with existing literature and offer recommendations for treatment protocols.

Methods: The study included 158 pediatric patients who received IVIG therapy in the PICU between January 1, 2020, and December 31, 2023. Data were collected retrospectively from the hospital's information system. Parameters such as demographic characteristics, IVIG indications, therapy doses, laboratory findings, mechanical ventilation requirements, mortality rates, and side effects were recorded. IVIG doses were categorized into immunotherapy and immunomodulation groups. Laboratory parameters included CRP, procalcitonin, BUN, creatinine, hemoglobin, platelets, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and systemic immune-inflammation index (SII). Disease severity and mortality risk were assessed using PRISM and PELOD scores. Organ dysfunctions were classified based on the international pediatric sepsis consensus criteria. Data were analyzed using SPSS 23.0 and Jamovi 2.3.28.0. Statistical methods included descriptive statistics (mean, median, percentage), group comparisons (t-test, Mann-Whitney U test), and categorical variable analyses (Chi-square test). A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Of the 158 patients included, 57% were male, and 43% were female. The median age was 85 months (IQR: 14.5-140.7), and the median weight was 18 kg (IQR: 8.8-38.5). The most common admission reason was respiratory issues (60.8%), followed by neurological causes (18.4%) and sepsis (10.1%). The median PICU stay was 11 days

(IQR: 5-26), and the median total hospital stay was 26 days (IQR: 14-42). Patients receiving immunotherapy doses had significantly longer PICU and total hospital stays ($p=0.07$, $p=0.05$). Chronic illnesses were present in 75.9% of patients, with hematologic (20.9%), neurologic (10.8%), and nephrologic (10.1%) diseases being the most common. CRP and procalcitonin levels were higher in the immunotherapy group. While CRP reduction in the immunotherapy group was not statistically significant ($p=0.054$), it was significant in the immunomodulation group ($p=0.006$). SII indices showed a significant reduction in the immunomodulation group ($p=0.014$). Only BUN ($p=0.003$) and creatinine ($p=0.007$) levels exhibited significant increases in the immunotherapy group. Although NLR ratios were lower in the immunomodulation group, the difference between the groups was not statistically significant ($p=0.39$). In 72.2% of patients mechanic ventilation was required and 17.7% required high-frequency oscillatory ventilation (HFOV). Organ dysfunction distribution included respiratory dysfunction (81.6%), cardiac dysfunction (54.4%), and neurological dysfunction (38.6%). Mortality was observed in 33.5% of patients, with higher rates in the immunotherapy group (37.8%) compared to the immunomodulation group (27.9%). Four patients developed an urticarial rash, and neutropenia was observed in five patients, primarily those receiving immunosuppressive therapy.

Conclusion: The most common indication for IVIG therapy was IgG deficiency (32.3%), followed by sepsis (15.2%) and MIS-C (12.7%). Patients in the immunotherapy group had more extended hospital stays, higher CRP and procalcitonin levels, and more severe clinical presentations compared to the immunomodulation group. The immunomodulation group demonstrated significant improvements in SII and CRP levels. Mortality rates were higher in the immunotherapy group, likely reflecting the severity of clinical conditions. Side effects observed during therapy were mild and manageable. This study provides valuable insights into the clinical application of intravenous immunoglobulin in the PICU, contributing to developing evidence-based guidelines for future patient management.

9. KAYNAKÇA

1. Fontan, G., et al., *New indications for gamma globulins*. Anales Espanoles de Pediatria, 1992. 36: p. 135-138.
2. Berkman, S.A., M.L. Lee, and R.P. Gale, *Clinical uses of intravenous immunoglobulins*. Annals of internal medicine, 1990. 112(4): p. 278-292.
3. Chaigne, B. and L. Mouthon, *Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin*. Transfusion and Apheresis Science, 2017. 56(1): p. 45-49.
4. Prasad, A. and S. Chaudhary, *Intravenous immunoglobulin in pediatrics: A review*. medical journal armed forces india, 2014. 70(3): p. 277-280.
5. Eibl, M.M., *History of immunoglobulin replacement*. Immunology and allergy clinics of North America, 2008. 28(4): p. 737-764.
6. Hooper, J.A., *The history and evolution of immunoglobulin products and their clinical indications*. LymphoSign Journal, 2015. 2(4): p. 181-194.
7. Baris, S., et al., *3 Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Treatment in Children with Common Variable Immunodeficiency*. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 2011. 21(7): p. 514.
8. Özen, A., et al., *Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi: Güncel Durum Raporu 2019*. 2020.
9. Perez, E.E., et al., *Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017. 139(3): p. S1-S46.
10. Barahona Afonso, A.F. and C.M.P. João, *The production processes and biological effects of intravenous immunoglobulin*. Biomolecules, 2016. 6(1): p. 15.
11. Sriaroon, P. and M. Ballow, *Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency*. Immunology and Allergy Clinics, 2015. 35(4): p. 713-730.
12. Eijkhout, H.W., et al., *The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia: a randomized, double-blind, multicenter crossover trial*. Annals of internal medicine, 2001. 135(3): p. 165-174.
13. Kumar, A., J. Sidhu, and A.S. Goyal, *StatPearls Publishing*. Treasure Island, FL, USA, 2020.
14. Albin, S. and C. Cunningham-Rundles, *An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders*. Immunotherapy, 2014. 6(10): p. 1113-1126.
15. Neunert, C., et al., *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2011. 117(16): p. 4190-4207.
16. Balch, A., et al., *Changing trends in IVIG use in pediatric patients: a retrospective review of practices in a network of major USA pediatric hospitals*. International Immunopharmacology, 2019. 76: p. 105868.
17. Jolles, S., W. Sewell, and S. Misbah, *Clinical uses of intravenous immunoglobulin*. Clinical & Experimental Immunology, 2005. 142(1): p. 1-11.

18. Feasby, T., et al., *Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions*. Transfusion medicine reviews, 2007. 21: p. S57-S107.
19. Mendell, J., et al., *Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Neurology, 2001. 56(4): p. 445-449.
20. Yu, Z. and V.A. Lennon, *Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases*. New England Journal of Medicine, 1999. 340(3): p. 227-228.
21. Yen, C.-Y., et al., *Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: A systematic review and meta-analysis*. Scientific reports, 2019. 9(1): p. 10459.
22. Tangye, S.G., et al., *Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee*. Journal of clinical immunology, 2020. 40: p. 24-64.
23. Henderson, L.A., et al., *American College of rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 2*. Arthritis & rheumatology, 2021. 73(4): p. e13-e29.
24. Huang, Y.C., Y.C. Li, and T.J. Chen, *The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis*. British Journal of Dermatology, 2012. 167(2): p. 424-432.
25. Guo, Y., et al., *Adverse effects of immunoglobulin therapy*. Frontiers in immunology, 2018. 9: p. 1299.
26. Zülfiyar, B. and B. Koç, *Use of intravenous immunoglobulin in pediatric practice*. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi, 2014. 49(4): p. 282.
27. Ansari, S., et al., *Neutropenia following intravenous immunoglobulin therapy in pediatric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Iranian Journal of Blood and Cancer, 2014. 6(2): p. 81-85.
28. Wilson, J.R., N. Bhoopalam, and M. Fisher, *Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin*. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1997. 20(9): p. 1142-1145.
29. Sarı, F., et al., *Assessment of Intravenous Immunoglobulin Indications in Pediatric Intensive Care*. Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital, 2022. 12(1).
30. Huang, H., et al., *Effect of intravenous immunoglobulin on the outcome of children with septic shock in a PICU: a retrospective cohort study*. European Journal of Pediatrics, 2023. 182(12): p. 5315-5323.
31. Gurbanov, A., et al., *Intravenous Immunoglobulin Use in Pediatric Intensive Care: A Single-Center Experience*. 2023.
32. Dantal, J., *Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk*. American journal of nephrology, 2013. 38(4): p. 275-284.
33. Levy, J. and C. Pusey, *Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin*. Qjm, 2000. 93(11): p. 751-755.
34. Vucic, S., et al., *Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin treatment*. European neurology, 2004. 52(3): p. 141-144.

35. Sakem, B., et al., *Anti-red blood cell antibodies, free light chains, and antiphospholipid antibodies in intravenous immunoglobulin preparations*. Isr Med Assoc J, 2013. 15(10): p. 617-621.
36. Arcani, R., et al., *Should we prevent thrombosis related to intravenous immunoglobulin infusions with systematic anticoagulant prophylaxis?* Revue Neurologique, 2021. 177(1-2): p. 100-106.
37. Tada, K., *Nonketotic hyperglycinemia: clinical and metabolic aspects*. Enzyme, 1987. 38(1-4): p. 27-35.
38. Nydegger, U.E. and M. Sturzenegger, *Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy*. Drug safety, 1999. 21: p. 171-185.
39. Tufekci, S., et al., *Cardiac rhythm abnormalities during intravenous immunoglobulin G (IVIG) infusion in two newborn infants: coincidence or association?* Clinical Case Reports, 2015. 3(9): p. 731.
40. Goldstein, B., B. Giroir, and A. Randolph, *International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. Pediatric critical care medicine, 2005. 6(1): p. 2-8.
41. Ye, C., et al., *Association between systemic immune-inflammation index and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study*. BMC pulmonary medicine, 2023. 23(1): p. 295.
42. Zhong, J.-H., D.-H. Huang, and Z.-Y. Chen, *Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2017. 8(43): p. 75381.
43. Wang, R.-H., et al., *The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage*. Frontiers in Immunology, 2023. 14: p. 1115031.
44. Abdullayev, E., et al., *Clinical, laboratory features and prognosis of children receiving IgM-enriched immunoglobulin (3 days vs. 5 days) as adjuvant treatment for serious infectious disease in pediatric intensive care unit: a retrospective single-center experience (PIGMENT study)*. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2020. 16(8): p. 1997-2002.
45. Yeh, T.S., et al., *Validation of a physiologic stability index for use in critically ill infants and children*. Pediatric research, 1984. 18(5): p. 445-451.
46. Pollack, M., *Clinical scoring systems in pediatric intensive care*. Pediatric critical care, 1992: p. 153-162.
47. Pollack, M.M., K.M. Patel, and U.E. Ruttimann, *PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score*. Critical care medicine, 1996. 24(5): p. 743-752.
48. Leteurtre, S., et al., *Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies*. Medical Decision Making, 1999. 19(4): p. 399-410.
49. Leteurtre, S., et al., *PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score*. Critical care medicine, 2013. 41(7): p. 1761-1773.
50. Aydın, Z.G.G. and G. Tanır, *Clinical indications of intravenous immunoglobulin use in Pediatric Infectious Diseases Clinic*. Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 2017. 11(4): p. E148-E153.

51. Alakaya, M. and A.E. Arslanköylü, *Çocuk yoğun bakım ünitesi'nde Pediatric Risk of Mortality Score III (PRISM III) ve Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) skorlarının değerlendirilmesi*. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2020. 13(1): p. 55-62.
52. Thompson, D.R., et al., *Guidelines for intensive care unit design*. Critical care medicine, 2012. 40(5): p. 1586-1600.
53. Marcin, J.P., et al., *Long-stay patients in the pediatric intensive care unit*. Critical care medicine, 2001. 29(3): p. 652-657.
54. Yeğin, L.N., et al., *Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastaların Değerlendirilmesi Evaluation Of The Patients Admitted To The Pediatric Intensive Care Unit*. Güncel pediatri, 2017. 15(2): p. 1-10.
55. Namachivayam, S., et al., *Paediatric Study Group and Australian and New Zealand Intensive Care Society: five-year survival of children with chronic critical illness in Australia and New Zealand*. Crit Care Med, 2015. 43(09): p. 1978-1985.
56. Söğütü, Y., *Çocuk Acil Servisten Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılan veya Dış Merkeze Sevk Edilen Kritik Hastaların İncelenmesi: 5 Yıllık Tek Merkez Deneyimi*. Pediatric Practice and Research, 2023.11(3): p. 220-223.
57. Hacımustafaoğlu, M., et al., *Nosocomial infection incidence in pediatric clinic and pediatric intensive care unit*. 2009, 3: 112-7.
58. Topçu, Y., *Türkiye'deki yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon uygulamalarının değerlendirilmesi*. 2009, 30855744. Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey).
59. Toh, C.C., et al., *Intravenous immunoglobulin therapy among pediatric patients: labeled and off-labeled indications*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018. 54(01): p. e00008.
60. Ouldali, N., et al., *Immunomodulatory therapy for MIS-C*. Pediatrics, 2023. 152(1): e2022061173.
61. Kangin, M., et al., *Multisystem inflammatory syndrome in children treated with intravenous immunoglobulin monotherapy: a single-center retrospective study*. Egyptian Pediatric Association Gazette, 2024. 72(1): p. 69.
62. Feldstein, L.R., et al., *Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents*. New England Journal of Medicine, 2020. 383(4): p. 334-346.
63. Ahmed, M., et al., *Study of use of intravenous immunoglobulin in pediatric intensive care unit in a tertiary care center: An audit and review of evidence*. Journal of Pediatric Critical Care, 2020. 7(1): p. 1-6.
64. Hannegård Hamrin, T. and S. Eksborg, *Risks for death after admission to pediatric intensive care (PICU)—A comparison with the general population*. Plos one, 2022. 17(10): p. e0265792.
65. Sahoo, B., et al., *The shifting paradigm of clinical uses of immunoglobulin in the Paediatric Intensive Care Unit of a developing country*. Sri Lanka Journal of Child Health, 2019. 48(4): p. 334-337.
66. Muşabak, U., et al., *İntravenöz İmmünglobulin (İVİG) Tedavisi*. Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Rheumatology, 2003. 3(2): p. 107-116.
67. Mısırcı, S., et al., *İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklarda İntravenöz İmmünoglobulin G (İVİG) Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi*. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2023. 49(2): p. 155-160.

68. Zhu, Y.P., et al., *Immune response to intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease and MIS-C*. The Journal of clinical investigation, 2021. 131(20). :e147076.
69. Uysal, P.İ. and B. Yalçın, *İntravenöz immünglobulinlerin özellikleri ve uygulamada dikkat edilecek hususlar*. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics, 2018. 11(2): p. 61-7.
70. Mignogna, M.D., et al., *Variations in serum hemoglobin, albumin, and electrolytes in patients receiving intravenous immunoglobulin therapy: a real clinical threat?* American journal of clinical dermatology, 2007. 8: p. 291-299.
71. Liu, X., et al., *Predictive value of the systemic immune-inflammation index for intravenous immunoglobulin resistance and cardiovascular complications in Kawasaki disease*. Frontiers in cardiovascular medicine, 2021. 8: p. 711007.
72. Gourd, N.M. and N. Nikitas, *Multiple organ dysfunction syndrome*. Journal of intensive care medicine, 2020. 35(12): p. 1564-1575.
73. Bose, S.N., et al., *Early prediction of multiple organ dysfunction in the pediatric intensive care unit*. Frontiers in pediatrics, 2021. 9: p. 711104.
74. Bracken, A., et al., *The Aetiology and global impact of Paediatric sepsis*. Current Pediatrics Reports, 2023. 11(4): p. 204-213.
75. Cherin, P., et al., *Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: a review of evidence*. Autoimmunity Reviews, 2016. 15(1): p. 71-81.