

# Demyelinizan Polinöropatilerde İntravenöz İmmünglobulin G'nin Etkinliği

Buket OFLAZOĞLU \*, Hulki FORTA \*\*, Çağatay ÖNCEL \*, Gülsen BABACAN YILDIZ \*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** İntravenöz immünglobulinin (İVİG) demiyelinizan polinöropatilerdeki etkinliğinin gösterilmesi.

**Yöntem:** 29 Guillain-Barré Sendromu (GBS), 6 Kronik İnflamatuar Demyelinizan Polinöropati (KİDP) hastasının İVİG verilmeden önce ve verildikten sonra fonksiyonel skala puanlarının karşılaştırılması yöntemi kullanılmıştır. 29 GBS hastasının 23'ünde tedaviden sonra ilk 1 ay içinde fonksiyonel skalada bir puan düzelmeye gözlemlendi. 6 KİDP hastasının birinin puanında düzelmeye gözlenirken, diğerleri subjektif olarak iyileşme ifade etmiştir.

**Sonuç:** İVİG'in özellikle GBS'de etkin ve güvenli olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Guillain-Barré sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, intravenöz immünglobulin

Düşünen Adam; 2005, 18(4):196-204

## ABSTRACT

### Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin G in Demyelinating Polyneuropathies

**Objective:** The objective of this study is to show the effectiveness of intravenous immunoglobulin (IVIG) in demyelinating polyneuropathies.

**Method:** 29 Guillain-Barré Syndrome (GBS) and 6 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) patients participated in this study. 23 of 29 GBS patients were observed to have recovered one point in functional scale after the treatment. Recovery was observed in one of the 6 CIDP patients.

**Results:** We suggest IVIG is effective and safe in GBS.

**Key words:** Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, intravenous immunoglobulin

## GİRİŞ

Guillain-Barre Sendromu (GBS), tüm dünyada, her iki cinsten ve her yaşta görülebilen, hızla iler-

leyen ekstremitelerdeki zayıflık, derin tendon reflekslerinde kayıp ya da azalma ile karakterize, duyu-sal bozukluğun eşlik ettiği (bazen etmediği), bazen otonom bozukluğun da eklendiği klinik tab-

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Nöroloji Kliniği, Uzm. Dr.\*, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Nöroloji Kliniği, Doç. Dr.\*\*\*, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Nöroloji Kliniği, Ass. Dr.\*\*\*

lodur. Nöropati bakteriyel ya da viral enfeksiyonlarla tetiklenebilir. Paralizi akut (günler içinde) ya da subakut (haftalar içinde) gelişir, plato seviyesine eriştikten sonra spontan iyileşebilir. Patogenezi tam anlaşılmasa da, GBS anormal organ spesifik immün cevap sonucu gelişir (1).

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP) de otoimmün etyoloji ile oluşan edinsel periferik sinir hastalığıdır. GBS'ye benzese de, ağrı, otonomik disfonksiyon ve kranial sinir tutulumunun çok seyrek olması, hastaların ender olarak ventilatuvar desteğe ihtiyaç duymaları gibi özelliklerle GBS'den ayrılır. Ayrıca KİDP'de hastalığın progresyon zamanının daha uzun olması (4 haftadan fazla), seyirin kronik oluşu, relapsların olması da GBS'den ayıran özelliklerdir (2).

Her iki tabloda da otoimmün mekanizmaların söz konusu olması, tedavide de immün sistemi etkileyen ilaçların kullanılmasını gündeme getirmiştir. Bu ilaçlardan biri, sağlıklı donörlerin plazmasından hazırlanan intravenöz immünglobulin (İVİG)'dir. Yaklaşık iki dekattan beri çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizması tam bilinmese de immünkompleks veya patojenik otoantikörlerle meydana gelen hastalıkların tedavisinde uygun ve etkili olarak kabul edilmektedir ve gün geçtikçe artan bir şekilde inflamatuvar demiyelinizan polinöropatilerde, inflamatuvar miyopati ve miyastenia gravis gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Etkinliğini açıklamak için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmektedir. Örneğin; IgG'nin terapötik konsantrasyonlarının fagositik hücreler üzerindeki üzerindeki Fc reseptörlerini ve antikora bağlı sitotoksik sitenin sellüler efektörlerini bloke ettiği gösterilmiştir. Fc reseptörlerinin bloke edilmesi GBS'deki miyelin dekstrüksiyonunun iyileşmesini açıklayabilir (3). İVİG çok sayıda insan donöründen elde edildiği için aralarında yabancı antijenlere karşı oluşmuş antikör-

lar, otoreaktif, anti-idiotipik, anti-allotipik antikörlerin da bulunduğu genç IgG kapasitesine sahiptir. Tek donördeki IgG monomerik olmasına rağmen, buradakilerin % 40'ı dimeriktir. İVİG'deki anti-idiotipik antikörler patojenik otoantikörleri nötralize eder. Anti-idiotipik antikörler aynı zamanda B hücrelerini etkileyerek antikör üretimini de engellerler. İVİG'nin diğer etkisi endotoksik veziküllerde bulunan FcRn'nin geniş ölçüde doymasına yol açmasıdır. Bu FcRn'ye bağlanma protektif mekanizmadır; çünkü bu doyma patojenik IgG'nin yıkımını artırır. Diğer mekanizma interlökin 1, tümör nekroz faktörü, interlökin -1β gibi sitokinlerde azalmaya yol açmasıdır. İVİG komplemana bağlı doku hasarında azalmaya yol açtığı gibi ayrıca relapslarda rol oynayan putatif süperantijenleri de nötralize eder. Ayrıca, T hücrelerinin modülasyonu ve demiyelinizasyonunu etkilemesi de İVİG'in etkileri arasındadır (1,4-9).

Bu etki mekanizmalarını da göz önüne alarak biz de kliniğimizde GBS ve KİDP hastalarında kullandığımız İVİG'nin etkinliği konusundaki tecrübemizi bildirmeyi amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Kliniğimizde 1993-2004 yılları arasında yatarak tedavi gören ve GBS ve KİDP tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Hastalara tam koyarken klinik olarak GBS ve KİDP kriterlerini doldurması, BOS tetkikinde albümino-sitolojik disosiyasyon saptanması ve elektrofizyolojik inceleme esas alındı (10-11). Bütün hastalarda rutin biyokimya tetkikleri dışında ayırıcı tanı için, serum B12-folik asit düzeyleri, protein ve immün elektroforez, porfiri tetkikleri yapıldı. Hastaların yattıkları süre içinde her gün nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların tedaviden sonra 8 gün-4 yıl süreyle takipleri yapıldı. Tedavi etkinliği elektrofizyolojik olarak değil klinik olarak de-

ğerlendirildi. Motor fonksiyon 7 puanlı fonksiyonel skala ile değerlendirildi (12). Buna göre:

0: Sağlıklı hasta.

1: Minör semptom ve belirti (günlük işlerini yapabilir)

2: 10 m veya daha fazla yardımsız yürüyebilir.

3: 10 m veya daha fazla destekle yürüyebilir.

4: Yatağa veya sandalyeye bağımlı.

5: Günün en azından bir kısmında yardımcı ventilasyona ihtiyaç duyulması.

6: Ölüm.

Hastalara İVİG 0.4 gr/kg/gün dozunda 5 günlük kür halinde verildi. Bazı hastalara kür tekrarlandı, bazı hastalara kürden sonra aylık ya da haftalık doz olarak devam edildi. Fonksiyonel skalada bir ay içinde en azından 1 puanlık azalma iyileşme olarak kabul edildi. Hastalar İVİG'in yan etkisi açısından da gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası puanlar karşılaştırılarak nonparamet-

rik bir test olan Wilcoxon ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 35 hasta katıldı. Hastaların yaşları 2-84 (ort:41.3) arasında değişmekteydi. 29'u GBS, 6'sı KİDP hastasıydı (Tablo 1 ve 2). GBS hastalarının 13'ü kadın, 16'sı erkekti. İVİG, GBS'li hastalara hastalığın en erken 3. gününde en geç 41. gününde verildi. Hastaların 21'inde antesedan tetikleyici olay vardı. Bu olaylardan 2'si kabakulak, 6'sı diyare, 1'i safra kesesi operasyonu, 8'i üst solunum yolu enfeksiyonu, 1'ide suçüçeği. Hastaların 3'ünde ise antesedan olay olarak hem diyare hem de üst solunum yolu enfeksiyonu vardı. Hastalığın progresyonunu tamamlamak için geçen süre 1-30 (ortalama 8.25) gün arasında değişmekteydi. 3 hastada elektrofizyolojik olarak da doğrulanan Akut Motor Aksonal Nöropati (AMAN) vardı. 2 has-

Tablo 1. GBS'li hastalar.

Hasta	Yaş/Cins	Antesedan olay	Progesyon süresi (gün)	Biyopsi	EMG
C.G	26 E	Diyare	10	Yok	Dem.pnp
E.T	11 E	ÜSYE	2	Yok	Dem.pnp
H.A	5 E	Yok	5	Yok	Dem.pnp
C.A	7 E	ÜSYE	2	Yok	Dem.pnp
B.Y	2 K	Suçüçeği	3	Yok	Dem.pnp
H.K	84 K	-	15	Yok	Dem.pnp
A.Y	57 E	ÜSYE	15	Yok	Dem.pnp
G.G	18 K	Diyare	7	Yok	Dem.pnp
H.A	61 E	Diyare	5	Yok	Dem.pnp
E.T	47 K	-	11	Yok	Dem.pnp
B.Ö	24 E	ÜSYE	25	Yok	Dem.pnp
İ.B	75 E	-	20	Yok	Dem.pnp
E.B	38 K	ÜSYE, gebelik	5	Yok	Dem.pnp
Ş.D	58 K	ÜSYE	4	Yok	Dem.pnp
A.A	60 K	ÜSYE, Diyare	4	Yok	Dem.pnp
H.S	72 E	ÜSYE, Diyare	3	Yok	Dem.pnp
E.Ö	66 K	Diyare	3	Var	AMAN
A.Ç	24 E	ÜSYE	4	Yok	AMAN
G.G	36 K	ÜSYE	2	Yok	Dem.pnp
M.K	70 K	S.K operasyonu	3	Yok	Dem.pnp
S.S	7 K	Kabakulak	30	Yok	Dem.pnp
A.T	53 E	Diyare	4	Var	AMAN
İ.O	13 E	Kabakulak	15	Yok	Dem.pnp
V.Y	27 K	ÜSYE	7	Yok	Dem.pnp
D.Ö	34 E	-	13	Yok	Dem.pnp
S.E	60 E	ÜSYE, Diyare	5	Yok	Dem.pnp
A.A	62 E	-	2	Yok	Dem.pnp
Z.Ç	43 K	-	3	Yok	Dem.pnp
A.R.Ş	16 E	Diyare	10. gün	Tok	Dem.pnp

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu Dem.pnp: demiyelinizan polinöropati SK: Safra kesesi AMAN: Akut motor aksonal polinöropati.

Tablo 2. KIDP'li hastalar.

Hasta	Yaş/Cins	Antesedan olay	Hastalık süresi	Biyopsi	EMG
A.K	60 K	Yok	1 yıl	Yok	Dem.pnp
M.A	67 E	Yok	1.5 ay	Var	Dem.pnp
M.D	6 E	Yok	1 yıl	Yok	Dem.pnp
N.C	47 E	Yok	2 yıl	Yok	Dem.pnp
H.D	41 E	Yok	3 ay	Yok	Dem.pnp
M.A	69 E	Yok	1.5 yıl	Var	Dem.pnp

K: Kadın E: Erkek

Tablo 3. GBS'li hastalarda İVİG'in etkileri.

Hasta	Yaş/Cins	Tedavi öncesi puanı	İVİG başlama zamanı	İyileşme süresi (İlk İVİG dozundan sonra)	Tedavi sonrası puanı	Takipler
C.G	26 E	3	11. gün	6.gün	2	Takip yok
E.T	11 E	4	5. gün 3 hafta sonra 2. kür	-	4	5 ay sonra 3
H.A	5 E	2	7. gün	11 gün	1	Takip yok
C.E	7 E	3	5. gün	10 gün	2	Takip yok
B.Y	2 K	5	22. gün 24. gün sonra 2. kür	3 gün	4	2 ay sonra 3
H.K	84 K	4	7. gün	-	4	3 yıl sonra 3
A.Y	57 E	3	21. gün	13 gün	2	Takip yok
G.G	18 K	3	15. gün	Tedaviden 4 gün önce	6 gün sonra 2	2 ay sonra 1
H.A	61 E	5	6. gün	4 gün	4	11 gün sonra 3
E.T	47 K	4	7. gün	12 gün	3	4 yıl sonra 0
B.Ö	24 E	2	29. gün	5 gün	1	1 yıl sonra 0
İ.B	75 E	4	20. gün	15 gün	3	14 ay sonra 0
E.B	38 K	2	10. gün	8 gün	1	Takip yok
Ş.D	58 K	3	6. gün	5 gün	2	2 ay sonra 1
A.A	60 K	3	16. gün	12 gün	2	53 gün sonra 2
H.S	72 E	4	5. gün	20 gün	3	1.5 ay sonra 2
E.Ö	66 K	4	3. gün	-	4	8 ay sonra 4
A.Ç	24 E	4	7. gün	12 gün	2	1 ay sonra 1
G.G	36 K	4	3. gün	7 gün	3	12 gün sonra 2
M.K	70 K	4	7. gün	20 gün	3	3 ay sonra 2
A.T	53 E	4	3. gün 1 ay sonra 2. kür	-	2 ay sonra 4	7 ay sonra 3
S.S	7 K	2	32. gün	18 gün	1	3 ay sonra 0
İ.Ö	13 E	3	41. gün	-	3	22 gün sonra 3
V.Y	27 K	4	15. gün	10 gün	3	24 gün sonra 2
D.Ö	34 E	3	20. gün	4.gün	2	1 ay sonra 1
S.E	60 E	2	11. gün	5	1	2 ay sonra 1
A.A	62 E	4	7	9gün	3	2 ay sonra 1
Z.Ç	43 K	3	19. gün	5gün	2	Takip yok
A.R.Ş	16 E	2	10. gün	5 gün	2	3 aay sonra 2

tada biyopsi yapıldı. Hastalar İVİG etkisi açısından 8 gün-4 yıl arasında takip edildi. İyileşme belirtileri bir aylık süre içinde en erken 3 gün en geç 20 (ortalama 10.8) gün sonra gözlemlendi. Üç hasta 2 kür olarak İVİG aldı (Tablo 3). GBS'li 29 hastamızın 24'ünde ilk bir ay içinde en az bir puan düzelme gözlemlendi. Onaltı yaşındaki erkek (A.R.Ş.) hastamızda kas gücünde düzelme olmasına rağmen puanı aynı kaldı.

Toplam 23 hastamızda takiplerinde en az 1 puan düzelme gözlemlendi. En az 1 derece düzelme için geçen süre 3 gün ile 20 gün arasındaydı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası puanlama tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.001$ ) (Tablo 4).

Hastamız E.T.'de (47 yaşında kadın) İVİG'den bir gün önce kas güçleri değişmemekle beraber

**Tablo 4. GBS'li hastalarda İVİG'nin etkinliği.**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Genel	3.44±0.86	2.60±1.04	0.001
Kadın	3.50±0.90	2.66±1.07	0.002
Erkek	3.38±0.86	2.53±1.05	0.002

hafif progresyon başladı. İVİG başlandığı gün derecesi bir gün önce 3'ken 4 olmuştu. Yetmiş beş yaşındaki erkek hastamız İ.B'de İVİG'nin 3. günü solunum sıkıntısı gelişti. Derecesi 4'den 5'e geldi, 8. gün tekrar 4 oldu.

KİDP'li olan 6 hastada İVİG kullandık. Bu hastaların 1'i kadın, 5'i erkekti. Yaşları 6-69 (ortalama 48.3) arasında değişiyordu. Hastalık süresi 1.5 ay-2 yıl (ortalama 11.7 ay) arasındaydı. Antesedan olay hiçbirinde yoktu. 2 hastada biopsi yapıldı. Kırk bir yaşındaki erkek hastamızda hastalığının 3. ayında İVİG kullanıldı, 3 gün sonra düzelmeye başlayıp, tam düzelmeye geçen 2 yıl aradan sonra tekrar relapsla yatırılarak steroid başlandı ve 35 gün sonra düzelmeye gözlemlendi. Bundan 2 ay sonra tekrar progresyon gösterdi ve 2. kür İVİG aldı. Bir buçuk ay sonra tekrar kas gücü kötüleştiğinde dizabilite puanı 4'dü. Steroid 2.5 ay sonra kesildi. Bu hastaya 2. kür İVİG'ten sonra 7 adet haftalık, 3 adet aylık İVİG tek doz devam edildi. Hasta 2. beş günlük İVİG küründen 10 ay sonra bağımsız yürümeye başladı, 2 yıl sonra ise dizabilite puanı 1'di. Altı yaşındaki erkek hastamızda İVİG'den sonra 3 olan dizabilite puanında değişiklik olmadı. Diğer 47 yaşındaki erkek hastamızda İVİG'den sonra puanında değişiklik olmadı; ancak parastezileri ve tremorunda azalma olduğunu ve daha rahat yürüyebildiğini ifade ediyordu. Altmış yaşındaki bayan ve 69 yaşındaki erkek hastamızda da aynı şekilde puan değişikliği yoktu; fakat parastezilerde azalma tarif ediyorlardı. Altmış yedi yaşındaki diğer bir erkek hastamızda ise, 2 kür İVİG ardından aylık tek dozlar olarak devam edildi. Bu hastanın tedavi aralarında pua-

ında değişiklik olmamakla beraber daha kötü yürüdüğünü ifade ettiği kötüleşmeler oldu.

## TARTIŞMA

GBS'de İVİG ilk olarak 1988 yılında 8 hastada kullanılmış ve 6'sında iyileşme gözlenmiştir (13). 1992'de ise, GBS'de özellikle plazma değişimi (PD) ve İVİG'in kıyaslandığı 150 hastanın katıldığı çalışma yapılmış ve ilk 2 haftada uygulanan İVİG'le iyileşme süresinin PD'ye göre daha kısa olduğu, komplikasyonlarının da yine daha az olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ileri yaş ve distal bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdünde düşüklüğün (3 m.V'den düşük) kötü prognoz olduğuna dikkat çekilmiştir (12). 1994'de 25 GBS hastasında İVİG, metilprednizolonla kombine kullanılmış ve etkili bulunmuş, ancak daha geniş çalışmalarla konfirme edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (14). 1996 yılında 50 hastalık GBS grubunda İVİG ve PD'nin kıyaslandığı çalışmada araştırmacılar, relaps oranı ve sekonder kötüleşme oranı arasında fark olmadığını, 1 ay sonra 1 puan iyileşme zamanı açısından anlamlı fark olmadığını, PD grubunda komplikasyon oranının daha fazla olduğunu vurgulamıştır (15).

Bizim GBS'li 29 hastamızın 6'sında yattıkları süre içinde derecelerinde değişiklik olmadı. On bir yaşındaki erkek hastamızın derecesinde 5 ay sonra 1 puan düzelmeye gözlemlendi. Bu hastanın tedavi başlandığında derecesi 4'tü ve hastalığının 5. gününde tedavi başlanmıştı. Bu hastanın hastalığının progresyon süresi 2 gündü. Prognozda tedavi başlangıcında derecesinin kötü olması ve hızlı progresse olması rol oynamış olabilir. Çünkü bu faktörler kötü prognoz işaretidir (16). On üç yaşındaki erkek hastamız İ.O.'da yattığı süre içinde derecesinde değişiklik olmadı. Bu hasta 22 gün takip edilebildi ve taburculuğundan sonra takip edilemedi. Kırk birinci gün başlanan

tedaviye yanıt alınamamasında, tedaviye geç başlanması etken olabilir.

Seksen dört yaşındaki kadın hastamız H.K.'nin yattığı süre içinde (2 ay) dizabilitesinde değişiklik olmadı. Tedavi 7. gün ve derecesi 4 iken başlandı. Bu hasta 3 yıl sonra ancak görülebildiğinde nörolojik muayenesinde 1 puan düzelme vardı. Bu hastada antesedan olay yoktu. Bu hastanın prognozunda ileri yaş ve tedavi başlangıcında derecesinin 4 olması rol oynamış olabilir.

Toplam 3 AMAN'li hastamızın 2'sinde tedaviye yanıt yoktu. 3 AMAN'li hastanın 2'sinde antesedan olay olarak diyare vardı. Tedaviye yanıt alınamayan ve antesedan olay olarak diyaresi olan 2 AMAN'li hastamızın yaşları 66 (EÖ,K) ve 53 (AT,E)'tü. Bu iki hastaya da tedavi hastalığın 3. gününde başlandı ve dereceleri 4'dü. AMAN formu daha ciddi seyirlidir ve antesedan enfeksiyon olarak *Compylobacter Jejuni* (CJ) ile birlikteliği daha fazladır (1,17). CJ ile birlikte olan vakalar daha ciddi seyirlidir (17,18). Bu iki hastamızda CJ enfeksiyonunu kesin ortaya koymasak da diyarenin hastalığın seyrinde etkisi olabilir. Ayrıca, tedaviye yanıt alınamamasında yaş ve tedavi başlangıcında derecelerinin 4 olması katkıda bulunmuş olabilir. Elektrofizyolojik olarak distal BKAP amplitüdünde düşüklük de kötü prognoz işaretidir; ancak hastalarımızı klinik anlamda değerlendirdiğimiz için elektrofizyolojik özelliklerini bu çalışmada kriter olarak ele almadık.

Sonuç olarak, GBS'li 29 hastamızın 23'ünde (% 79.31) ilk 1 ay içinde dizabilitesinde en az 1 puan düzelme gözlemlendi. İVİG ve PD benzer etkilere sahip olsa da (19) kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin daha az olması nedeni ile kliniğimizde İVİG'yi tercih etmekteyiz.

GBS'de İVİG kullanırken tedavi ile ilgili fluktu-

asyonlardan söz edilmiştir (20-23). İki hastamızda tedavi sırasındaki progresyonlar böyle bir fluktuasyonla ilgili olabilir.

KİDP, İVİG kullanılan ilk nörolojik hastalıktır (1985). KİDP'de 1990'da araştırmacılar 7 hastada İVİG kullanmış; faydalı olduğunu, tedavi kesilince tablonun kötüleştiğini, tekrar dozlar gerektiğini vurgulamışlardır (24). 1991'de 52 KİDP hastasında İVİG uygulayan araştırmacılar 9 hastanın tam olarak iyileştiğini, 21 hastanın aralıklı dozlarla iyileşmeyi koruyabildiklerini bildirmiştir (25). Başka bir seride ise 15 hastanın 3'ünde iyileşme bildirilmiştir (26). Yine 1991'de 4 çocuk KİDP hastasında özellikle eksaserebasyon sırasında İVİG etkili bulunmuştur (27). Başka bir çalışmada 13 çocuk KİDP hastasının 6'sında İVİG kullanılmış ve 3'ünde kalıcı iyileşme gözlemlendiği ifade edilmiştir (28). 1993'de 15 KİDP hastasında kullanılan İVİG 13 hastadaki plasebo ile kıyaslanmış ve belirgin fark gözlenmemiştir (29). 1994'te bir çalışmada KİDP'de İVİG'ye cevap olduğu fakat tedaviyi korumak için tekrar dozlara gerek olduğu vurgulanmıştır (30). 1995'de ise, KİDP'de İVİG ve PD tedavisini kıyaslayan araştırmacılar ikisi arasında etkinlik açısından fark olmadığını gözlemişlerdir (31). 1996'da 30 hastadan 19'nun iyileştiği, duysal ağırlıklı semptomları olanlarda İVİG'e cevap olmadığı, hastalık süresi 1 yıldan az olanlarda daha etkili olduğu, geniş amplitüdü aksiyon tremoru olanlarda cevabın daha az olduğu, relaps konusunda en ufak şüphe olduğunda tekrar doz verilmesi gerektiği vurgulanmıştır (32). 1996'da İGM gammopatili demiyelinizan nöropatide etkinliğinin % 18'den fazla olmadığı belirtilmiştir (33). 1997'de çalışmacılar 67 hastalık seride KİDP'li hastalarda PD ve İVİG tedavisi arasında fark olmadığını, KİDP'de başlangıç tedavisi olarak PD ya da İVİG'i tercih etmek gerektiğini, cevap alınmazsa alternatif tedavi düşünmek gerektiğini ifade etmiştir. Bu araştırmacılar ayrıca

monoklonal gammopatili KİDP'nin de konvansiyonel tedavilere idiyomatik olan kadar cevap verdiğini gözlemiştir (34). 2001'de yapılan çalışmada steroid ve İVİG'nin etkilerinin benzer olduğu söylenmiştir (35).

Hastalarımızda ise, birinin derecesinde değişiklik oldu. Altı yaşındaki bir çocuk hastamızda hiç değişiklik gözlenmedi ve bu hastada daha sonraki takiplerde kranial demiyelinizasyon da saptandı. Diğer 3 hastamızda derece olarak değişiklik olmadı; ancak hastalar tarafından iyileşme tanımlandı. Diğer bir erkek hastamızda kas gücünde düzelleme olmasına rağmen, derecesinde değişiklik yoktu.

KİDP'de steroid uzun yıllar ilk seçilecek ilaç olarak düşünülmüştür, fakat uzun süreli kullanıldığında yan etkilerinin fazla olması etkisinin uzun sürede başlaması gibi dezavantajları vardır. Kortikosteroid, İVİG ve PD'nin kısa dönem etkileri benzerdir (36). Her ne kadar hastalarımızın biri dışında dizabilite puanlamasıyla net olarak iyileşme gözleyemesek de, İVİG'nin fiyat dezavantajı olsa da, kolay uygulanabilirliğini de göz önüne alarak KİDP'de seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

İVİG tedavisi PD ile kıyaslandığında; ideal tedavinin hızlı, kalıcı, komplikasyonunun az olması ve çok pahalı olmaması gerekir (37). İVİG'nin PD'den, yan etkisinin daha az olması ve kolay uygulanabilirliği gibi üstünlükleri vardır. GBS'de mümkün olduğunca erken safhada, yani dizabilite puanı 3 olmadan tedavi başlanmalıdır. Diyaresi olan, ileri yaşta olan ve hızlı progrese olan hastalar mümkün olduğunca erken tedavi edilmelidir (16). İVİG, PD gibi plazma proteinlerini bağlamaz. Bu özellik nütrisyonel eksikliği olan hastalarda avantajdır. Ayrıca daha kolay uygulanabilir olması, daha az immunosupresif olması, çok yaygın bulunabilmesi ve

çok hızlı başlanabilmesi de olumlu özellikleridir. Ender olarak santral venöz katater gereksinimi doğar. PD otonomik instabilitesi olanlarda kan volümünü azaltıcı etkiye sahiptir ve hipotansiyonlu hastalarda kontrendikedir. PD, otoantikörleri tamamen alamaz. Kan beyin bariyerini geçemediğinden bu antikörleri ve hedef dokuya bağlı antikörleri almak güçtür. PD, hipogamaglobülinemi yapar bu da hedef hücrenin kompleman atağına ve mononükleer fagositoya hassasiyetini artırarak antikor ribaunduna yol açabilir. İVİG, hem antikörleri nötrolize eder, hem de hipogamaglobülinemiyi düzeltir (38). PD'nin ciddi ve tam dizabilitesi olanlarda etkinliği azdır. PD'den 1-2 hafta sonra relaps görülebilir ki, bu periferik miyeline karşı antikörlerde artışla alakalı olabilir (39,40).

## SONUÇ

İVİG'in özellikle GBS'de etkin olduğunu düşünmekteyiz. PD ile kıyaslandığında kolay uygulanabilir olması, yan etkilerinin daha az olması nedeniyle ilk seçenek olabileceğini düşünmekteyiz. Kliniğimizde nörolojik hastalığı olan 40 kişide İVİG kullanırken hemoliz ve tromboz (41) gibi ciddi yan etkiye, 2 kişide hemoliz, 1 kişide tromboz olmak üzere toplam 3 kişide rastladık. Bu oranın da düşük olduğunu ve bu nedenle İVİG tedavisinin güvenli olduğunu düşünmekteyiz. Ancak, ülkemizde sosyal güvencesi olmayan hastalarda fiyatı dezavantaj olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Hahn F: Guillain-Barre syndrome. Lancet 352:635-641, 1998.
2. Hahn Angelika F: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. Neurol 51(Suppl 5):16-21, 1998.
3. Zhiya YU, Lennon VA: Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. N Engl J Med 340(3):227-228, 1999.
4. Dalakas Marinos C: Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. Muscle Nerve

22:1479-1497, 1999.

5. Gülen T, Dilber S: İntravenöz immünglobulin tedavisinin bazı otoimmün hastalıklarda kullanılmasındaki son yaklaşımlar. *Kln Gelişim* 7:2936-2940, 1994.
6. Sharief MK, Ingram DA, Swash M, Thomhon EJ: IV immunoglobulin reduces circulating proinflammatory cytokines in Guillain-Barre syndrome. *Neurol* 52:1833-1838, 1999.
7. Kaveri SV, Mouthon L, Kazatchkine MD: Immunomodulating effects of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(suppl):6-8, 1994.
8. van der Meche FG, van Doorn PA: The current place of high-dose immünglobulins in the treatment of neuromuscular disorder. *Muscle Nerve* 20:136-147, 1997.
9. Dalakas Marinos C: Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic disease. *Neurol* 51(suppl):2-8, 1998.
10. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF: *Peripheral Neuropathy*. Third edition. WB. Saunder Company p.1437-1497, 1993.
11. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF: *Peripheral Neuropathy*. Third edition. Saunder Company 1498-1517, 1993.
12. van der Meche FG, Schmitz PIM. and Dutch Guillain-Barre study group: A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 326(17):1123-1129, 1992.
13. Kleyweg RP, van der Meche FG, Meulstee J: Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose gammaglobulin. *Neurol* 38:1639-1641, 1988.
14. The Dutch Guillain-Barre Study Group: Treatment of Guillain-Barre syndrome with high immunoglobulin combined with methylprednisolone: A pilot study. *Ann Neurol* 35:749-752, 1994.
15. Brill V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K: Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. *Neurol* 46:100-103, 1996.
16. Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meche FG: Prognostic factors of Guillain-Barre syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. *Dutch Guillain-Barre Study Group*. *Neurol* 53:598-604, 1999.
17. Oflazoğlu B, Forta H: Guillain Barre Sendromu ve campylobacter jejuni enfeksiyonu. *Düşünen Adam* 12(4):52-61, 1999.
18. Ropper AH: Guillain-Barre syndrome. Review article. *N Engl J Med* 326(17):1130-1135, 1992.
19. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Miller RG, Sladky JT, Stevens JC: Practic parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome. Report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol* 71:736-740, 2003.
20. Kleyweg RP, van der Meche FG: Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:957-960, 1991.
21. Irani DN, Cornblath DR, Chaudhry V, Borel C, Hanley DF: Relaps in Guillain-Barre syndrome after treatment with human immune globulin. *Neurol* 43:872-75, 1993.
22. Castro Luiz HM, Ropper HA: Human immune globulin infusion in Guillain-Barre syndrome: Worsening during and after treatment. *Neurol* 43:1034-1036, 1993.
23. Ng KK, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH: Intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Neurol* 43:27-29, 1993.
24. van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Meulstee J, Vermeulen M: High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurol* 40:209-212, 1990.
25. van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, Mulder PG, Busch HF: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 48:217-220, 1991.
26. Cornblath DR, Chaudhry V, Griffin JW: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. *Ann Neurol* 30:104-106, 1991.
27. Vedanarayanan VV, Kandt RS, Lewis DV Jr, DeLong GR: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy of childhood: Treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurol* 41:828-830, 1991.
28. Nevo Y, Pestronk A, Kornberg AJ, Connolly AM, Yee WC, Iqbal I, Shield LK: Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: Clinical course and long-term follow up. *Neurol* 47:98-102, 1996.
29. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Jennekens FG, Busch HF: Intravenous immunoglobulin treatment in patients chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:36-39, 1993.
30. van Doorn PA: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(suppl):38-42, 1994.
31. Otten A, Vermeulen M, Bossuyt PMM: Intravenous immunoglobulin treatment in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:359-61, 1995.
32. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Fesaby TE: Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled. cross-over study. *Brain* 119:1067-1077, 1996.
33. Dalakas MC, Quarles HR, Farrer RG, Dambrosia J, Soueidan S, Stein DP, Cupler E, Sekul EA, Otero C: A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Neurol* 40:792-795, 1996.
34. Gorson KC, Allam G, Ropper AH: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurol* 48:321-328, 1997.
35. Hughes RA, Bensa S, Willison HJ, Van den Berg P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, van Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 50:195-201, 2001.
36. Hughes RA: Management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Drugs* 63(3):275-287, 2003.
37. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, Windebank AJ, Karnes JL, O'Brien P: A plas-



ma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropaty. *Ann Neurol* 36:838-845, 1994.

38. Thornton CA, Griggs RC: Plasma exchange and intravenous immunoglobulin treatment of neuromuscular disease. *Ann Neurol* 35:260-68, 1994.

39. Hartung HP, Pollard JD, Harvey GK, Toyka KV: Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barre

syndrome-part II. *Muscle Nerve* 18:154-64, 1995.

40. Sater RA, Rostami A: Treatment of Guillain-Barre syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurol* 51(Suppl 5):9-15, 1998.

41. Brannagan Thomas Hç III, Nagle Keith J, Lange Dale J, Rowland Lewis P: Complication of intravenous immunoglobulin treatment in neurologic disease. *Neurol* 47:674-677, 1996.

becya