T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLARDA NÖROİMMÜNOLOJİK HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bahar Ece TOKDEMİR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLARDA NÖROİMMÜNOLOJİK HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bahar Ece TOKDEMİR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Coşkun YARAR

ESKİŞEHİR
2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Bahar Ece TOKDEMİR'e ait "Çocuklarda Nöroimmünolojik Hastalıkların Tedavisinde İntravenöz İmmünglobulin Kullanımının Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:…../…../……

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Coşkun YARAR Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Kürşat Bora ÇARMAN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Dilek ÇAVUŞOĞLU Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../..... Tarih Ve …./…… Sayılı Kararıyla Onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana değerli bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, tezimin her aşamasında büyük emek ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Coşkun YARAR'a teşekkür ederim.

ÖZET

Tokdemir, B. E. Çocuklarda Nöroimmünolojik Hastalıkların Tedavisinde İntravenöz İmmünglobulin Kullanımının Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021. Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Ünversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde yatırılarak tedavi gören nöroimmünolojik hastalıklara yönelik intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi verilen hastaların klinik özellikleri, hastalıkla ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve hastaların tedaviye verdikleri klinik yanıtların değerlendirilmesi amaçlandı. Etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak hasta kayıtları incelendi. Ocak 2011-Ocak 2020 tarihleri arasında izlenen IVIG tedavisi alan toplam 508 hastanın 64'ünde (%12.6) nöroimmunolojik nedenler bulunmakta idi. IVIG verilme endikasyonları 508 hastanın %66.0'sında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), %45.0'inde ise Avrupa İlaç Ajansı (EMA) yönergeleri ile uyumlu idi. Verilerin analizi Ki Kare, Kruskal Wallis, Mann Whitney U ve Shapiro Wilk testleri ile yapıldı. Nöroimmunolojik hastalığı olan çocukların yaş ortalaması 10.1±4.7 yıl, kız/erkek oranı 0.68 idi. Hastanede ortalama yatış süresi 20.0±2.8 gündü. Hastaların %10.9'una ek olarak vazopressör ilaç tedavisi, %31.2'sine steroid tedavisi, %14.1'ine plazmaferez tedavisi uygulanmıştı. En sık nöroimmunolojik nedenler Guillain-Barre sendromu, viral ensefalit, limbik ensefalit ve transvers miyelit olarak bulundu. Hastaların %6.2'sinde ateş ve karın ağrısını içeren erken dönem hızlı yan etkiler gözlendi, geç dönem yan etki ise saptanmadı. Hastaların %79.7'si şifa ile, %7.8'i nörolojik defisit ile taburcu edildi, mortalite oranı %7.8 idi. Sağkalım ile plazmaferez ve tekrarlayan IVIG tedavisi arasında anlamlı ters bir ilişki vardı; bununla birlikte sağkalım ile Glasgow koma skalası skoru arasında anlamlı pozitif bir ilişki vardı, sırasıyla p=0.027, p=0.042, p=0.013. Sonuç olarak çocuklarda nöroimmunolojik hastalıkların tedavisinde IVIG sık olarak ve güvenle kullanılmaktadır, bununla birlikte tedavi etkinliğinin ve endikasyonların daha açık olarak belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöroimmünolojik hastalık, İntravenöz immünglobulin, Guillain-Barre sendromu

ABSTRACT

Tokdemir, B. E. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin Use in the Treatment of Neuroimmunological Diseases in Children. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics Master Thesis, Eskişehir, 2021. Our study aimed to determine the clinical characteristics, disease-related factors and evaluate the clinical responses of the patients to the treatment who were hospitalized and treated with intravenous immunoglobulin (IVIG) for neuroimmunological diseases. Hospital patient records were retrospectively analyzed after ethics committee approval. Sixty-four patients (12.6%) out of 508 treated with IVIG were admitted due to neuroimmunological indications between January 2011 and January 2020. The indications for IVIG administration in 508 patients were in compliance with the US Food and Drug Administration (FDA) guidelines in 66.0% and the European Medicines Agency (EMA) guidelines in 45.0%. Data analysis was done with Chi-Square, Kruskal Wallis, Mann Whitney U, and Shapiro Wilk tests. The mean age of children with the neuroimmunological disease was 10.1±4.7 years, female to male ratio was 0.68. Mean hospital stay was 20.0±2.8 days. Additional treatments as vasopressors, steroids, and plasmapheresis were used in 10.9%, 31.2%, and 14.1% of patients, respectively. The most common neuroimmunological etiologies were Guillain-Barre syndrome, viral encephalitis, limbic encephalitis, and transverse myelitis. Early side effects such as fever and abdominal pain were observed during IVIG treatment in 6.2% of the patients; late side effects were not detected. 79.7% of the patients were discharged with recovery, 7.8% with neurological deficits, and the mortality rate was 7.8%. There was a significant inverse relationship between survival and plasmapheresis and repeated IVIG therapy; however, there was a significant positive relationship between survival and Glasgow coma scale score, p=0.027, p=0.042, p=0.013, respectively. In conclusion, IVIG is frequently and safely used in the treatment of neuroimmunological diseases in children, however, there is a need for a clearer determination of treatment efficacy and indications.

Key Words: Neuroimmunological disease, Intravenous immunoglobulin, Guillain-Barre syndrome

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLOLAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. İntravenöz immünglobulin	5
2.1.1. Tarihçe	5
2.1.2. IVIG Üretimi ve Kimyasal Özellikleri	6
2.1.3. Ülkemizde Kullanılan Bazı İntravenöz İmmünglobulin Preparatları	7
2.1.4. IVIG Tedavisinin Güvenlik ve Yan Etkileri	7
2.1.5. IVIG Tedavisinin Kontraendikasyonları	10
2.2. IVIG Kullanımı: İmmünomodülasyon	10
2.2.1. Patolojik Otoantikorların İnhibisyonu	10
2.2.2. Geliştirilmiş IgG Klerensi	11
2.2.3. Makrosit Aracılı Fagositozun İnhibisyonu	11
2.2.4. Patojenik Sitokinlerin Baskılanması	11
2.2.5. Süperantijenlerin Stabilizasyonu	12
2.2.6. Diğer Etkiler	12
2.3. IVIG Klinik Kullanımı	13
2.3.1. Yerine Koyma Tedavisi (Düşük Doz)	15
2.3.2. İmmünomodulatuar Etki İle Kullanılması (Yüksek Doz)	16
2.4. Nöroimmünolojik Hastalıklarda IVIG Kullanımı	17
2.4.1. Guillain-Barre Sendromu	18
2.4.2. Ensefalit	22

2.4.3. Akut Dissemine Ensefalomiyelit 22
2.4.4. Multipl Skleroz 24
2.4.5. Myastenia Gravis 27
2.4.6. Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati 29
2.4.7. Multifokal Motor Nöropati 31
2.4.8. Epilepsi 32
2.4.9. Rasmussen Ensefaliti 34
2.4.10. Transvers Miyelit 34
2.4.11. Diğer Hastalıklar 36
3. GEREÇ VE YÖNTEM 40
3.1. Etik Kurul Onayı 40
3.2. Demografik Veriler 41
3.3. Değerlendirme 41
3.3.1. Anamnez 41
3.3.2. Fizik Muayene 41
3.3.3. Laboratuvar ve Görüntüleme 41
3.3.4. İstatiksel Yöntem 44
4. BULGULAR 45
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri 47
4.2. Hastaların Tıbbi Özellikleri 50
4.3. Hastaların Fiziksel Özellikleri 54
4.4. Hastaların Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları 55
4.5. Uygulanan Medikal Tedavilere Göre Olguların Değerlendirilmesi 58
4.6. Hastalarımızda IVIG Tedavisi Sırasında Görülen Yan Etkiler 60
4.7. Hastaların Hastaneye Yatış Süreleri ve Tedaviye Verdikleri Yanıt 61
4.8. Hastaların Tedaviye Verdikleri Yanıt ve Prognozu 63
4.9. Hastaların Cinsiyetlerine Göre Tedaviye Verdikleri Yanıt ve Prognozu 67
4.10. Hastalarımızın Tanılarına Göre Değerlendirmesi 67
4.10.1. Guillain-Barre Sendromu 67
4.10.2. Viral Ensefalit 68
4.10.3. Transvers Miyelit 69
4.10.4. Akut Dissemine Ensefalomiyelit 70

4.10.5. Limbik Ensefalit 71
5. TARTIŞMA 72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 90
KAYNAKLAR

SİMGELER VE KISALTMALAR

AchR	Asetilkolin reseptörü
ADCC	Antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisite
ADEM	Akut dissemine ensefalomiyelit
AIDP	Akut İnflamatuar Demiyelinizan Poliradikülonöropati
ALT	Alanin aminotransferaz
AMAN	Akut Motor Aksonal Nöropati
AMPA	Alpha-Amino-3-Hidroksil-5-Metil-4-İsoksazole Proprionikasid
AMSAN	Akut Motor ve Duyusal Aksonal Nöropati
Anti-Glu3R	Glutamat reseptörü subünitesi 3'e karşı antikor
AST	Aspartat aminotrasferaz
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CMV	Cytomegalovirus
CRP	C-reaktif protein
CK	Kreatinin kinaz
DM	Dermatomiyozit
DVT	Derin ven trombozu
EBV	Ebstein-Barr virüs
EMA	Europan Medicine Agency
EMG	Elektromiyografi
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GAD	Glutamik Asit Dekarboksilaz

GBS	Guillain-Barre sendromu
GVHD	Akut graft-versus-host
HIV	Human immunodeficiency virüs
HLH	Hemofagositik lenfohistiyositoz
HÜS	Hemolitik üremik sendrom
IVIG	İntravenöz immünglobülin
ITP	İmmün trombositopenik purpura
KIDP	Kronik inflamatuar demyelizan polinöropati
MFS	Miller-Fisher sendromu
MMN	Multifokal motor nöropati
MNL	Mononükleer lökosit
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MS	Multipl skleroz
MuSK	Kasa özgü kinaz
NMDAR	N-Metil-D-Aspartat-Resepör
NK	Natural killer
Ort	Ortalama
PANDAS	Pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PM	Polimiyozit
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
PNS	Paraneoplastik sendrom
RRMS	Relapsing-remitting MS

Siglec	Sialic acit binding Ig-like lectins
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Ss	Standart sapma
SSPE	Subakut Sklerozan Panensefalit
SUT	T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği
TSH	Tiroid stimülan hormon

ŞEKİLLER

2.1. İntravenöz immünglobulinin doğal ve uyarlanabilir bağışıklık üzerine etki mekanizmaları 13

4.1. Nöroimmünolojik endikasyonla IVIG alan hastaların cinsiyete göre dağılımı 47

4.2. Hastaların tanılarına göre sağkalım dağılımı 66

TABLOLAR

2.1. Ülkemizde kullanılan IVIG preparatları 8
2.2. IVIG tedavisinin FDA, EMA VE SUT'a göre kullanım endikasyonları 16
2.3. Pediatrik Nörolojik Durumların Tedavisinde IVIG Kullanımı ile İlgili 2015 Yılından Önce Yapılan 65 Çalışmanın Meta Analizi 17
2.4. IVIG tedavisinin FDA, EMA ve SUT'a göre nöroimmünolojik hastalıklarda kullanım endikasyonları 18
2.5. Guillain-Barre sendromunun tanı kriteleri 20
2.6. Akut dissemine ensefalomiyelit tanı kriterleri 24
2.7. Multipl Skleroz 2010 McDonald tanı kriterleri 26
2.8. Transvers miyelit tanı kriteleri 35
3.1. Çocuklarda yaşa göre hemoglobin değerleri 42
3.2. Çocuklarda yaşa göre lökosit sayıları 43
3.3. Beyin omurilik sıvısı normal değerleri 43
3.4. Tiroid hormonları, albümin ve venöz kan laktatı normal değerleri 44
4.1. IVIG tedavisi verilen tüm hastaların tedaviyi aldıkları bölümlere göre dağılımı 45
4.2. IVIG tedavisi verilen tüm hastaların tedavi aldıkları hastalık gruplarına göre dağılımı 46
4.3. IVIG tedavisi verilen tüm hastaların tanılarına göre dağılımı 46
4.4. Nöroimmünolojik hastalık endikasyonu ile IVIG tedavisi alan hastaların sayısı ve tanı yaşlarının dağılımı 48
4.5. Hastaların tanı ve güncel yaşları 48
4.6. Hastaların cinsiyete göre dağılımı 49
4.7. Hastaların tanı aldıkları mevsimlere göre dağılımı 49
4.8. Eşlik eden hastalık varlığında hastaneye yatış süreleri 50
4.9. Hastaların tanılarına göre predispozan faktör varlığının dağılımı 51
4.10. Hastaların hastaneye başvuru nedenleri 51
4.11. Servis ve yoğun bakıma yatırılan hastaların tanılarına göre dağılımları 52
4.12. Yoğun bakıma yatırılan hastaların beklenen ölüm oranları, PRISM skoru ve Glasgow koma skorları 53
4.13. Hastaların tanılarına göre trakeostomi/gastrostomi/ventilatör desteği/nazogastrik sonda kullanımı 53

4.14. Hastaların başvurusundaki bilinç durumu ve tedavi sonrası prognozu arasında ilişki 54
4.15. Hastaların tanılarına göre kan ve BOS laboratuvar bulguları 55
4.16. Viral marker bakılan hastaların sonuçları 56
4.17. Viral marker pozitifliği saptanan hastalarda saptanan mikroorganizma sonuçları 56
4.18. IVIG tedavisine ek olarak steroid tedavisi alan ve almayan hastaların sağkalım oranlarının karşılaştırılması 59
4.19. Plazmaferez tedavisi ile sağkalım ilişkisi 60
4.20. Plazmaferez tedavisi ile tedavi sonrası prognoz arasında ilişki 60
4.21. Hastalarda IVIG tedavisi sırasında görülen yan etkiler ve tanılarına göre yan etkilerin dağılımı 61
4.22. Hastaların hastaneye yatış süreleri 61
4.23. Hastaların hastanede yatış süreleri ile prognoz ilişkisi 62
4.24. Hastaneye yatış süreleri arasında ikili karşılaştırmalar 62
4.25. Hastaların IVIG tedavi sonrası prognozu 63
4.26. Sağkalım ile başvuru anındaki beklenen ölüm oranları, PRISM skorları ve Glasgow koma skorları arasındaki ilişki 64
4.27. Hastaların sağkalım durumuna göre aldıkları IVIG tedavisi dozu ile tedavi aldıkları gün oranları 64
4.28. Tanı-prognoz ilişkisi 65
4.29. Tekrarlayan IVIG uygulaması ile sağkalım arasındaki ilişki 67

1. GİRİŞ

İntravenöz immunglobulin, 3000 ila 10000 veya daha fazla insan plazmasından üretilen, özellikle IgG'den oluşan fraksiyone bir kan ürünüdür. İntravenöz immün globulin ilk olarak 1980'lerin başında primer hümoral immün yetmezliklerin tedavisi için kullanılmakla birlikte; günümüzde birincil ve ikincil immün yetmezlikler, immün trombositopenik purpura (ITP), allojenik kemik iliği nakli hastaları, kronik B hücreli lenfositik lösemi, pediatrik Human immunodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonunda, ayrıca daha birçok immünolojik bozukluklar, hematolojik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (1).

IVIG etki mekanizması çok karışıktır. Etkisini Fc reseptörlerinin ekspresyon ve işlevlerinde değişiklik yaparak, sitokin ağı ve kompleman aktivasyonu ile etkileşerek, anti idiotip antikorlar ve dentritik hücrelerde değişiklik yaparak, T ve B hücrelerinin uyararak, farklılaşma ve diğer işlevlerinde değişiklik yaparak göstermektedir. IgG antijenik hedefleri tanıyan ve antikor değişkenliğini sağlayan Fab bölgesini içerir. Fc bölgesi; antikorun fagositler üzerindeki Fc gamma reseptörleri ile bağlanmasını sağlar. Hedef hücrelerde bu IVIG'in Fc parçası ile FcγR'nin etkileşmesi; IVIG'in inflamasyonu engelleyici etkisini açıklamaktadır. Trombositlere karşı gelişen antikorlarla karakterize bir hastalık olan immun trombositopenik purpurada trombosit temizlenmesi retikuloendotelyal sistemdeki makrofaj ve monositlerde bulunan FcγR ile otoantikorların etkileşmesi ile gerçekleşmektedir. İmmün trombositopenik purpurada kompetetif bir şekilde FcγR leri IVIG ile kaplanınca trombosit yıkımı azalmakta ve sayısı artmaktadır (2-5).

IVIG ile otoantikorların idiotipik determinantlarının etkileşimi in vivo olarak IVIG'in otoreaktif B hücre klonu üzerindeki etkisini açıklar. Hastalıkla ilişkili antikorlara karşı anti idiotiplerin olması IVIG'in Myastenia Gravis, Lambert-Eaton sendromu ve antikor aracılı nöropatilerdeki etkinliğini açıklamada faydalı olmaktadır (2, 6). Kompleman ile IVIG etkileşmesi sonucu C 5b-9 membran atak kompleksi, dolayısıyla kompleman aracılı doku hasarı oluşmaz. IVIG'in asıl antiinflamatuar etkisi buna dayanır. Ciddi dermatomyozit, Guillain-Barre sendromu (GBS), Myastenia Gravis ve kawasaki hastalığında bu mekanizma ile etkin olmaktadır (2, 4). Özellikle inflamatuar miyopati, demyelinizan nöropati ve Myastenia Gravis gibi nörolojik

hastalıklarda ise IVIG antiinflamatuar etkisini sitokin yapımının düzenlenmesi ile yapmaktadır (2). IVIG T, B hücreleri ve monositlere de bağlanarak otoreaktivitenin kontrolünü ve self toleransın indüksiyonunu sağlamaktadır (2).

Dendritik hücreler, T hücre aktivasyonunda IVIG'in primer immünsüpresif etkisini sağlayan aracılardır. Yüksek tedavi edici dozlarda sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında IVIG dendritik hücre gelişimini engelleyerek HLA ve CD80/CD86 ekspresyonunu engeller. Tam tersi düşük dozlarda ise dendritik hücre farklılaşmasında etkindir. Yaygın değişken immün yetmezlik durumunda bozuk olan dendritik hücre gelişimi IVIG ile düzelebilir (2, 7).

IVIG'in ilk kullanımı immün yetmezlik hastalıklarında yerine koyma amaçlı olmuştur. Şu an otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda çok geniş kullanım alanı bulmuştur. Düşük doz yerine koyma tedavisi ve yüksek doz immünomodulatuvar ya da antiinflamatuvar etki ile IVIG iki ana doz şeması ile kullanılmaktadır.

Yerine koyma tedavisi (düşük doz); Birincil ve ikincil immün yetmezlik hastalıkları, B hücre malign hastalıkları (Kronik lenfosittik lösemi, multipl myelom), HIV enfeksiyonunda kullanılmaktadır. İmmünomodulatuar etki (yüksek doz) ile hematolojik hastalıklarda; ITP, edinsel immün trombositopeni, otoimmün nötropeni, otoimmün hemolitik anemi, Parvovirüs B 19 ile ilişkili kırmızı küre aplazisi, otoimmün faktör VIII antikoru, otoimmün edinsel Von Willebrand hastalığı, nörolojik hastalıklarda; GBS, kronik inflamatuar demyelizan polinöropati (KIDP), multifokal motor nöropati, Multipl Skleroz (MS), Myastenia Gravis, Lambert-Eaton sendromu, Stiff Person sendromu, romatolojik hastalıklardan; Kawasaki hastalığı, ANCA pozitif sistemik vaskulit, polimyozit, dermatomyozit, antifosfolipid sendromu, romatoid artrit ve Felty sendromu, SLE, juvenil idiopatik artrit, dermatolojik hastalıklarda; toksik epidermal nekrolizis, büllöz pemfigoid, streptokokal toksik şok sendromu, steroid bağımlı ciddi atopik dermatitte, enfeksiyon hastalıklarından; sepsiste, immünolojik hastalıklardan ise Graft Versus Host hastalığında kullanılmaktadır (7).

IVIG pediatrik nörolojik hastalıkların tedavisinde de yaygın olarak kullanılan bir biyolojik üründür. Tedavide kullanımı ve yararı konusunda tam bir fikir birliği olmasa da, 2016 yılında Gadian ve ark. tarafından yayımlanan bir derlemede IVIG tedavisinin GBS'de iyileşme süresini kısalttığı ve en az plazmaferez kadar etkili

olduğu; akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM) tedavisinde iyileşmeyi hızlandırdığı sonucuna varılmıştır. Aynı derlemede otoimmün ensefalitlerde erken IVIG tedavisinin prognozu iyileştirebileceği gösterilmiştir. IVIG, plazma değişimine kıyasla nispeten iyi tolere edilir ve uzun süreli steroid kullanımının da önemli yan etkileri olabilir. Bu nedenle IVIG pahalı fakat önemli bir tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir ve çeşitli nöroinflamatuar koşullarda etkinliği ile ilgili kanıtlar vardır. Günümüzde artmış çeşitli nöroinflamatuar ve nörogelişimsel hastalıkların tedavisinde IVIG kullanımı için sınırlı kanıt vardır. Diğer tedavilere oranla endikasyonlar, kısa ve uzun süreli etkiler, en uygun tedavi süresi ve göreceli faydalar hakkında bilgi sağlamak için daha yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır (8) .

2000-2014 yılları arasında Nosadini ve ark. tarafından pediatrik nörolojide IVIG kullanımının klinik uygulamaları ile ilgili yayımlanan bir retrospektif çalışmada, IVIG'in en sık uygulandığı klinik endikasyonun Kawasaki hastalığı olduğu ve nörolojik endikasyonun daha az olduğu saptanmıştır. Nöroimmünolojik bozukluklar merkezi ve periferik nöroimmünolojik bozukluklar olarak ayrılmıştır. En sık görülen merkezi endikasyonlar ensefalit, ardından inflamatuar demiyelinizan santral sinir sistemi bozuklukları ve epilepsi; periferik endikasyonlar arasında en sık demiyelinizan nöropatiler (GBS), ardından nöromüsküler kavşak bozuklukları olarak bulunmuştur. Tek başına en fazla görülen nöroimmünolojik bozukluk GBS olmuştur (9).

Genel olarak, IVIG'in nörolojik koşullarda yararına ilişkin mevcut kanıtlar sınırlıdır ve Cochrane incelemeleri sadece GBS (10), KIDP (11), Myastenia Gravis (12), dermatomiyozit (13), ve MS için mevcuttur (14). IVIG uygulaması için ikinci en yaygın endikasyonu çocukluk çağı ensefalitinde kullanımıdır (15). Otoantikor ile ilişkili ensefalit sendromlarının artan sıklığı ve erken immün tedavi ile ortaya çıkan iyileşmiş kanıtlar göz önüne alındığında, bu olgularda IVIG tedavisini düşünmek gerekmektedir (9).

Bu çalışmada ESOGÜ Çocuk Hastalıkları Bilim Dalı servislerine yatırılıp nöroimmünolojik hastalığa yönelik IVIG tedavisi verilen hastalara, hastane veri tabanı ve dosya arşivindeki hasta dosyaları kullanılarak ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, primer hastalığı, yatırılan servis/yoğun bakım, PRISM skoru, Glasgow koma skoru, mekanik ventilasyon uygulanıp uygulanmadığı, başvurulan mevsim, yatış nedeni,

predispozan neden, eşlik eden hastalık, daha önceden kullanılan ilaç, vital bulguları, bilinç durumu, laboratuvar değerleri (hemoglobin, lökosit, absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı, platelet, prokalsitonin, CRP, laktat, d-dimer, albümin, viral markerlar, seroloji, vitamin D, vitamin B12, TSH, T4, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)), beyin omurilik sıvısı (BOS) değerlendirmesi (renk, hücre sayısı, BOS glokuz ve proteini, kan glukozu, oligoklonal bant, BOS kültürü), meningeal irritasyon bulgusu, elektromiyografi (EMG), elektroensefalografi (EEG), kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT), hastanede aldığı destek tedaviler, izlemde sağkalımı, hastane yatış süresi, aldığı IVIG tedavisi dozu, IVIG tedavisi gün sayısı, tedavi yan etkisi, yatırıldığı gün sayısı, toplam hastanedeki izlem süresi ve tedaviye cevapları incelendi.

IVIG'in klinik kullanımı için güncellenmiş kılavuzlar oluşturmak, IVIG kullanımını kanıta dayalı bir şekilde gerçekleştirmek, IVIG kullanımının açıkça faydalı olduğu koşullar için kullanılabilirliği sağlamak ve gereksiz masrafları sınırlamak için gereklidir (9). Çocuklarda nöroimmunolojik hastalıkların tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili literatür bilgileri sınırlıdır. Bu çalışmada kliniğimizde nöroimmünolojik hastalık tanısı alan ve tedavide IVIG kullanılan çocukların klinik ve laboratuvar özelliklerini geriye dönük olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntravenöz İmmünglobulin

İntravenöz immünglobulin (IVIG) dünyada en sık kullanılan plazma ürünüdür (2). İntravenöz immunglobulin, binlerce insan plazmasından üretilen, özellikle IgG'den oluşan fraksiyone bir kan ürünüdür (1). İnfüzyon olarak uygulanan immünoglobulinlerin yarılanma ömrü 3 haftadır. Sadece IgG3'ün yarılanma ömrü bir haftadır. IVIG ürünleri IgG yanında IgA, IgM, IgG F(ab)2 parçaları, solübl CD4, CD8 ve TGFβ içerir. Bakteri, virüs ve idiotip dahil olmak üzere çok geniş bir antijenik özgüllüğe sahiptir (6).

2.1.1. Tarihçe

İntravenöz immünglobulinin ilk kez kullanımı, 17. yüzyılda Lower ve King'in 'Kötü kanın, sağlıklı bir vücuttan alınan iyi kan ile tamiri edilmesi' düşüncesinden ilham alarak transfüzyon denemelerine dayanmaktadır. 1889 Von Behring ve Kitasato, tetanoza karşı bağışık kılınan tavşandan alınan kanın, bağışıklığı olmayan tavşana verildikten sonra tavşanın hastalıktan koruduğunu göstermişlerdir (16). Cohn ve ark. İkinci Dünya Savaşı sırasında antikordan zenginleştirilmiş, kızamık ve hepatit A hastalıklarından koruyan ve intramüsküler uygulanabilen immünoglobulin geliştirmişlerdir (16). Bruton, 1952 yılında ilk kez agammaglobulinemisi olan hastaları belirledikten sonra, bu hastalara Cohn ve ark.'nın geliştirdiği immünoglobulini intramüsküler uyguladığında yararlı sonuçlar elde etmiş ancak intravenöz verilince anaflaksi yaptığını gözlemlemiştir. Böylece, immunoglobulin preparatları 50 yıldır primer ve sekonder immün yetersizliklerin tedavisinde kullanılmaktadır. İlk kez 1981 yılında birincil ve sekonder immün yetmezliklerin tedavisinde ruhsat almıştır. Kalıtsal immün yetmezliği ve trombositopenisi olan bir hastaya immünglobulin tedavisinin uygulanması sırasında trombosit sayısının artışının Imbach ve ark. tarafından gözlenmesinden sonra otoimmun hastalıklarda yüksek doz immünglobulin tedavisi kullanım alanına girmiştir (17). İmmünglobulin preparatları %16,5'lik solüsyonlarla intramüsküler olarak uygulanmaya başlanmıştır. Ancak immünglobulinin intramüsküler kullanım zorlukları ve yan etkilerinin olması nedeniyle 1981'de intravenöz uygulanabilen solüsyonun kullanıma girmesine neden olmuştur (16, 18-

20). Günümüzde de %16'lık insan immün serum globulini, intramüsküler ve subkutan olmak üzere iki şekilde kullanılmaktadır. Son 5 yılda ise Avrupa'da infüzyon pompası aracılığı ile subkutan uygulanabilen, %16'lık preparatlar geliştirilmiş ve uygulanmaktadır (21, 22).

2.1.2. IVIG Üretimi ve Kimyasal Özellikleri

IVIG için üretilen plazmanın yaklaşık %20'si kan donörlerinden (genellikle bağışlanan tam kandan geri kazanılmış plazma) ve diğer %80'i genellikle plazmaferez yoluyla plazma donörlerinden gelir. Bireysel plazmaların toplandığı havuz büyüklüğü en az 1000 donörden oluşmakla birlikte 60.000 donöre kadar olabilir. Havuzlardaki maksimum bağışçı sayısı, her üretici tarafından özel bilgi olarak kabul edilir. İmmünoglobulinlerin izolasyonu için kullanılan tipik bir plazma havuzuna katkıda bulunan binlerce donör, enfeksiyöz ajanlara karşı çok çeşitli antikor özgünlüklerini temsil eder. Bu preparatlar, normal insanlarda bulunana benzer bir dizide IgG alt sınıfları içerir (2, 23).

Dünya Sağlık Örgütüne göre IVIG preparatları belli kriterleri içermelidir:

1. IVIG ürünü en az 1000 donörlük bir havuzdan hazırlanmalıdır.

2. Ürün en az %90 oranında IgG ve mümkün olduğunca az IgA ve IgM içermelidir.

3. IgG alt sınıfları doğal plazmaya benzer bir dağılımda bulunmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü referans plazması %60 IgG1; %29,4 IgG2; %6,5 IgG3; %4,1 IgG4 içerir.

4. En az iki bakteriyel türe ve iki virüse karşı antikor seviyesi tespit edilmelidir; ek olarak, IVIG'in en az 0,1 IU anti-HBs ve mL başına 1 ila 1000 RIA anti-HAV titresi olmalıdır.

5. Ürün prekallikrein aktivatörü, kininler, plazmin, biriken koruyucu maddeler ve diğer zararlı kirletici maddeler içermemelidir.

6. İmmünoglobulin mümkün olduğunca az biyokimyasal olarak modifiye edilmelidir.

7. İmmünoglobulin, opsonizasyon ve kompleman sabitleme aktivitelerini ve diğer doğal biyolojik özellikleri korumalıdır.

8. HIV 1/2 antikorları, HBs Ag, HCV antikorlarının varlığı açısından test edilmiş olmalıdır (23).

2.1.3. Ülkemizde Kullanılan Bazı İntravenöz İmmünglobulin Preparatları

Günümüzde kullanılan ticari bir IVIG preparatı >%95 IgG, <%2,5 IgM ve IgA içermekte ve ortalama üç haftalık bir yarı ömrü bulunmaktadır. Pürifiye immünglobulin glukoz, maltoz, glisin, sukroz, sorbitol, prolin, mannitol veya albumin içerikleri ile stabilize edilir. Kullanımdaki ticari IVIG preparatlarının yaklaşık %40'ı stabilizatör madde olarak sükroz bulundurmaktadır. Tablo 2.1.'de ülkemizde kullanılan intravenöz immünglobulin preperatları, ticari isimleri, içeriği ve yardımcı stabilizatör olarak kullanılan maddeler gösterilmiştir (24).

2.1.4. IVIG Tedavisinin Güvenliği ve Yan Etkileri

Herhangi bir kan ürününden enfeksiyon ajanının geçme riski her zaman mevcuttur. Ancak 1990 yıllarının başında hepatit virüsünün geçişinin görülmesinden sonra Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration (FDA)) tarafından sıkı güvenlik tedbirleri uygulanmaya başlanmıştır.

IVIG uygulamaları sırasında gözlenen yan etkilerin çoğu hafif ve geçici baş ağrısı, sıcak basması, ateş, döküntü, halsizlik, bulantı, ishal, kan basıncı değişiklikleri ve taşikardidir. Çoğunlukla geçici olan bu şikayetler IVIG kullanımı sonrası erken dönemde görülür. Yan etki %2-25 oranında görülebilir (25, 26). Baş ağrıları daha önce hipertansiyon saptanmış bireylerde daha sık görülür. Antihipertansif ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanılması ya da infüzyon hızının azaltılması genellikle etkilidir. Ürtiker oluşumunda ise difenhidramin ve/veya düşük doz steroid tedavisi uygulanabilir.

Günümüzde IVIG uygulaması sırasında tespit edilebilen ciddi yan etkiler akut böbrek yetmezliği, inme, myokard enfarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner emboli, anaflaksi ve aseptik menenjit olarak özetlenebilir (2).

Tablo 2.1. Ülkemizde kullanılan IVIG preparatları (27)

IVIG Preparatı	İmmünglobulin İçeriği	Yardımcı Stabilizatör Madde
FLEBOGAMMA®	% 70,3 IgG1, % 24,7 IgG2, % 3,1 IgG3, % 1,9 IgG4 IgA<0,05 mg/ml	Sorbitol
KIOVIG®	>% 56,9 IgG1, >%26,6 IgG2 >% 3,4 IgG3, > % 1,7 IgG4 IgA<0,034mg/ml	Glisin
OCTAGAM®	% 60 IgG1, % 32 IgG2 % 7 IgG3, % 1 IgG4	Maltoz
PENTAGLOBIN®	%63 IgG1, %26 IgG2 % 4 IgG3, % 7 IgG4 IgA:6 mg/ml	Glukoz
TEGELİNE®	% 50-68 IgG1, % 27-43 IgG2 %2,6-4,2IgG3,% 1,7-3,3 IgG4 IgA: 0,085 mg/ml	Sükroz
PRIVIGEN®	% 67,8 IgG1, % 28,7 IgG2 % 2,3 IgG3, % 1,2 IgG4 IgA: 0,025 mg/ml	Prolin
GAMUNEX C®	≥ % 95 IgG IgA:0,046 mg/ml	Glisin
RONSENGLOB®	≥ % 95 IgG	Maltoz
NANOGAM®	% 54-70 IgG1, % 29-45 IgG2 % 1-4 IgG3, % 0-0,5 IgG4 IgA: 0,006 mg/ml	Glukoz
IG VENA®	IgG1: 24,3 - 37,2 mg/ml IgG2: 12,4 - 22,1 mg/ml IgG3: 0,9 - 1,5 mg/ml IgG4: 0,1 - 0,5 mg/ml IgA:0,05 mg/ml	Maltoz
GENIVIG®	≥96 IgG IgA≤ 0,9 mg/ml	Maltoz
VIGAM LIQUID®	IgG1 % 64, IgG2 %29 IgG3 %6, IgG4 %1 IgA: 0,014 mg/ml	Sükroz, Glisin

1999 yılında IVIG'in 1981'den itibaren tedavide kullanımından sonraki 17 yıllık süreçte FDA'nın Biyolojik Değerlendirme ve Araştırma Merkezi, dünya çapında

114 hastada IVIG tedavisi ile ilişkili akut renal yetmezlik geliştiğini bildirmiştir. Veriler, böbrek fonksiyon bozukluğu geliştiren hastaların yaklaşık % 90'ının, stabilizatör olarak sükroz içeren bir IVIG ürünü aldığını göstermiştir. Sükroz, oral yoldan alındığında enzimatik olarak glikoza ve fruktoza bölünen bir disakkarittir. Ancak intravenöz olarak verildiğinde vücudun sükroz molekülünü parçalayacak enzim ve mekanizması yoktur. Bu nedenle glomerüllerden proksimal tübülüslere alınırken ozmotik nefroza neden olarak böbrek fonksiyonunda azalmaya neden olur. Akut böbrek yetmezliği, IVIG tedavisini 2 gr/kg/doz gibi yüksek doz alan hastalarda görülmektedir. Sıklıkla ilk dozda, daha önce hipertansiyon, diabetes mellitus gibi ek hastalığı olan, yetersiz hidrasyonu olan, başka nefrotoksik ilaç alan olgularda gelişebilir. Bu olgularda yeterli hidrasyon sağlanmalı ve yakın idrar çıkışı kontrolü yapılmalıdır. Sükroz içeren IVIG preparatlarının maksimum infüzyon hızı 3 mg/kg/dakika olarak önerilmiştir (28).

IVIG nadiren arteriyel veya venöz tromboz, pulmoner emboli, miyokard infarktüsü ve inmeye neden olabilir. Bu tromboembolik olaylar, tromboz riski yüksek olan hastalarda plazma viskozitesi veya antikardiyolipin antikorlarında artışa bağlı olarak ortaya çıkar (2).

Diğer trombotik yan etki olarak hastalarda derin ven trombozu, pulmoner emboli ve nadiren santral retinal ven trombozu bildirilmiştir. Geçirilmiş tromboemboli öyküsü, uzun süreli hareketsiz kalma, bilinen hiperkoagülabilite durumları ise bu trombotik olayların gelişiminde bilinen risk faktörleridir (26, 29, 30).

Anaflaksi nadir olarak görülmekle birlikte bu hastalarda IgA eksikliği saptanmıştır ve hastalarda 1/400-1/3000 oranında görülebilmektedir. IVIG ürünlerinin bazılarının içinde diğerlerine göre daha az IgA olsa da çok az miktarla bile anaflaksi gelişebilir (28).

Yüksek doz IVIG alan hastalarda baş ağrısı, bulantı, kusma, fotofobi, ağrılı göz hareketleri ile aseptik menenjit ortaya çıkabilir. Yan etki genellikle dozun uygulanmasından 24 saat sonra gelişir. Menenjit belirtileri kendi içinde sınırlanma eğiliminde olup bulguların başlangıcından sonra 5 gün içinde düzelir. Tedavide steroid verilebilirse de özgün bir tedavisi yoktur. Yakın takip edilmesi ve semptomatik tedavi edilmesi önerilmektedir (26, 28).

2.1.5. IVIG Tedavisinin Kontraendikasyonları

Her IVIG ürünü farklıdır ve bir ürüne hayati tehlike oluşturan bir reaksiyonu olan bir hasta, farklı bir preparatla herhangi bir reaksiyon göstermeyebilir. Bu nedenle kontrendikasyonlar, IVIG ürününün belirli bileşeniyle ilgilidir (31).

Önceki bölümde açıklanan reaksiyonlar nispeten yaygındır ve nadiren şiddetli veya yaşamı tehdit edicidir. Bunun aksine, sadece birkaç mililitre IVIG infüzyonundan sonra yaşamı tehdit eden anafilaktik reaksiyonları olan birkaç hasta tanımlanmıştır. IVIG ve diğer kan ürünlerine yönelik advers reaksiyonların çoğu, IgG agregatları veya antijen-antikor kompleksleri tarafından indüklenen gammaglobulinin antikomplamenter etkilerden kaynaklanır. Bununla birlikte, IgA düzeyleri <0.05 g/L olan hastalar, sınıfa veya alt sınıfa özgü IgG veya IgE anti-IgA antikorları geliştirme açısından önemli risk altındadır ve geniş özgüllüğü olan bu antikorlar IgA içeren IVIG ile infüze edildiklerinde potansiyel olarak ölümcül reaksiyonlara neden olabilir. Bu tür hastalar için çok düşük miktarlarda IgA içeren gammaglobulin ürünleri düşünülmelidir. IgE anti-IgA titrelerinin izlenmesinin rolü ve önemi henüz tam olarak belirlenmemiştir, ancak ciddi reaksiyon riskini tahmin etmede yardımcı olabilir. Özetle IgA eksikliği olan hastalarda immünglobulinlere karşı aşırı duyarlık bulunması ve anti IgA antikorların varlığı IVIG tedavisi için başlıca kontrendikasyonu teşkil etmektedir (32).

Böbrek yetmezliği veya diyabeti olan hastalarda şekerle stabilize edilmiş IVIG ürünlerinden kaçınılmalıdır. Hiperosmolar IVIG ürünleri böbrek yetmezliği ve ozmotik nefropati riski nedeniyle transplantasyon sonrası hastalarda kullanılmaz. Yüksek sodyum içeren ürünler, kalp rahatsızlığı ve hipertansiyonu olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır (31).

2.2. IVIG Kullanımı: İmmünomodülasyon

2.2.1. Patolojik Otoantikorların İnhibisyonu

İnsan serumları doğal otoantikorlar içerir, aralarında diğer otoreaktif antikorların etkilerini azaltmada hümoral düzenleyici fonksiyona sahip anti-idiyotip otoantikorlar bulunur. IVIG'de anti-idiyotip özgüllüğü olan antikorların, çeşitli insan

otoantikorlarının etkilerini nötralize ettiği gösterilmiştir (4, 23, 33, 34). Plazma havuzlarının anti-idiyotip aktivitesi, muhtemelen antikorun genişlemesi nedeniyle bireysel donörlerden daha güçlüdür. Plazma havuzlarının anti-idiyotip aktivitesi, muhtemelen antikor içeriğinin genişlemesi nedeniyle bireysel donörlerden daha güçlüdür. Anti-idiyotipik antikorlar ayrıca, otoreaktif B hücreleri üzerindeki yüzey immünoglobülinlerine bağlanarak ve olgunlaşmalarını aşağı doğru düzenleyerek veya özgün otoantikorları salgılayan B hücreleri ve plazma hücreleri üzerinde doğrudan veya sitopatik etki yoluyla antikor sentezini baskılayabilir. Alternatif olarak, B hücresi anerjisi ve hatta apopitoz, IVIG'in B hücreleri üzerindeki Fc(g) RIIB'ye (IgG için düşük afiniteli reseptör) veya hem bu reseptöre hem de B hücresi reseptörüne eş zamanlı olarak bağlanmasıyla indüklenebilir (4, 35, 36).

2.2.2. Geliştirilmiş IgG Klerensi

IgG retiküloendotelyal hücreler tarafından endositozlanır, ancak bazı endositoza uğrayan IgG'ler, koruyucu reseptörü FcRn'e bağlanır ve katabolizmasını önler. Böylece korunan immünoglobulin tekrar dolaşıma bırakılabilir. IVIG, bu kurtarma reseptörüne bağlanmak için yarışarak patojenik otoantikorların tahribatını artırabilir (35, 37). Son farmakokinetik çalışmalar, bu mekanizmanın otoantikor seviyelerindeki kademeli azalmayı açıklayabileceği, ancak bazı klinik çalışmalarda IVIG'in daha hızlı etkilerini açıklayamayacağı sonucuna varmıştır (38).

2.2.3. Makrosit Aracılı Fagositozun İnhibisyonu

Fcg reseptörleri, antikorla kaplanmış trombositlerin yok edilmesinde rol oynar. IVIG, opsonize trombositlerin klirensini inhibe eden veya klerensi kolaylaştıran reseptörlere bağlanan ve bunlara müdahale eden bir reseptörü yukarı doğru düzenler (39, 40). IVIG'in trombosit glikoproteinlerine karşı otoantikorları bloke etmede etkili olmasına rağmen, alloantikorlar üzerinde neredeyse hiçbir etkisi yoktur (41).

2.2.4. Patojenik Sitokinlerin Baskılanması

Anormal sitokin üretimi, inflamatuar miyopatiler gibi bazı otoimmün hastalıkların oluşumundan sorumlu olabilir. IVIG infüzyonu, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra, soluble sitokin reseptörleri ve reseptör

antagonistlerinin, doğrudan infüzyondan beklenenin üzerinde ve ötesinde konsantrasyonlarında hızlı değişikliklerle sonuçlanır. Bu değişiklikler, tedavi edilen bazı hastalarda belirtilerdeki hızlı iyileşmeden sorumlu olabilir (42).

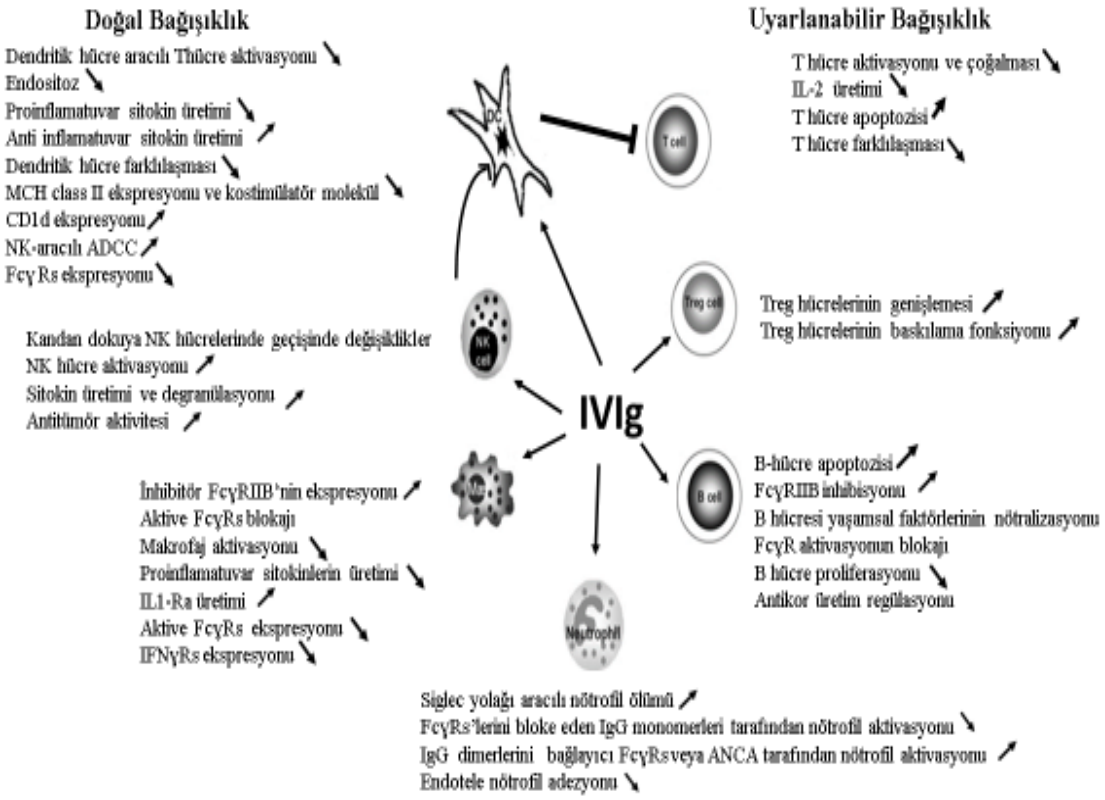
2.2.5. Süperantijenlerin Stabilizasyonu

Bakteriyel süperantijenler, Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromu gibi IVIG'e yanıt veren çeşitli bozukluklarda rol oynamaktadır. Süperantijeni hastalığa bağlayan patofizyoloji belirsiz olsa da, IVIG'in sitotoksik T hücrelerinin süperantijen aktivasyonuna müdahale ettiği görülmektedir (43).

IVIG, CD4, CD5 ve T hücre reseptörleri dahil olmak üzere bağışıklık tanıma için önemli olan hücre yüzeyi moleküllerine yönelik antikorlar içerir. Bu antikorlar, örneğin sitotoksik T hücrelerini veya otoantikor üreten B hücrelerini inhibe ederek otoimmün yanıtları modülasyonunda önemli olabilir (44-46). Bu mekanizma, dermatomiyozit gibi T-hücresi aracılı nöromüsküler hastalıklarda ve MS'te anahtar olabilir (47, 48). T hücreleri üzerinde doğrudan bir etkiye ek olarak, bu antikorların bazıları dendritik hücrelere bağlanabilir, allo ve otoreaktif T hücrelerini uyarma yeteneklerini, dendritik hücrelerinn farklılaşmasını ve olgunlaşmasını inhibe edebilir. IVIG ayrıca çözünür CD4, CD8 ve HLA sınıf I ve II antijenleri içerir; bunlar T hücreleri tarafından antijen tanımasına müdahale edebilir ve genel immünsupresyona katkıda bulunabilir (49, 50).

2.2.6. Diğer Etkiler

Hücresel ve hümoral immün mekanizmalarda bozulmanın saptandığı MS'in tedavisinde immün sistemin özgün olmayan modulasyonu amacıyla IVIG uygulaması önerilmiştir. Hastalığın deneysel modelinde IVIG tedavisinin miyelinizasyon oluşumunu kolaylaştırıp, artırdığı gösterilmiştir (7, 51).



Şekil 2.1. İntravenöz immünglobulinin doğal ve uyarlanabilir bağışıklık üzerine etki mekanizmaları (52)

2.3. IVIG Klinik Kullanımı

IVIG'in klinik kullanımı için güncellenmiş kılavuzlar oluşturmak, IVIG kullanımını kanıta dayalı bir şekilde rasyonelleştirmek, IVIG kullanımının açıkça faydalı olduğu koşullar için kullanılabilirliği sağlamak ve gereksiz masrafları sınırlamak için gereklidir (9).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından sadece 6 hastalığa IVIG tedavisi için onay verilmiştir (16, 53) :

1. Primer immün yetersizlikler
2. Hipogammaglobulinemide yineleyen bakteriyel enfeksiyonların ve B-hücreli kronik lenfositik lösemili hastalarda bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde

3. Kawasaki hastalığında koroner arter anevrizması oluşumunun önlenmesinde

4. Kemik iliği transplantasyonu sonrasında enfeksiyon, pnömoni ve akut graft-versus-host (GVHD) hastalığını önlemek

5. HIV enfeksiyonu olan çocuklarda ciddi bakteriyel enfeksiyonları azaltmak için

6. İmmün trombositopenik purpurada trombosit sayısını arttırmak ve kanamayı kontrol altında tutabilmek için

2018 yılında Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency; EMA) tarafından belirlenen IVIG uygulamasına ilişkin klavuzda endikasyonlar aşağıda belirtilmiştir (54):

1. Primer ve sekonder immün yetmezlikler
2. ITP
3. Kawasaki hastalığı
4. GBS
5. Multifokal motor nöropati
6. KIDP

Ülkemizde resmi gazetede yayımlanan en son 2019 yılında güncellenen Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğine (SUT) göre belirlenen IVIG endikasyonları ise aşağıda belirtilmiştir (55):

1. Pediatrik HIV enfeksiyonu
2. GBS, bulber tutulumu olan Myastenia Gravis
3. ITP ve gebeliğe sekonder immün trombositopeni
4. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nazokomiyal enfeksiyonlar ile anne ve bebek arasındaki kan grubu uyuşmazlıkları
5. Yoğun bakımda yatan şiddetli bakteriyel enfeksiyonu (sepsis ve septik şok) olan hastalarda antibiyotik tedavisine yardımcı olmak amacıyla
6. Nörolojik hastalıklardan; myastenik kriz, limbik ensefalit, opsoklonus-myoklonus, Lambert Eaton sendromu, Rasmussen ensefaliti, Stiff Person sendromu

7. KIDP ve multifokal motor nöropati endikasyonlarında ise steroid tedavisine (pulse ve idame tedavisine en az 6 ay) yetersiz cevap veya steroid tedavisi sırasında kanıtlanmış komplikasyon ve/veya kontrendikasyon durumu

8. Antikor üretim bozulduğu primer immün yetmezlik sendromları

9. Demiyelinizan hastalıklar (lökodistrofi ve MS) ve Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE)

2.3.2. Yerine Koyma Tedavisi (Düşük Doz)

IVIG tedavisi birincil immün yetmezliklerde enfeksiyonlardan korumak amacıyla kullanılmaktadır. Serum IgG düzeylerinin 500 mg/dL üzerinde olduğunda akciğer enfeksiyon ve komplikasyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Bu düzeye ulaşmak için her 3-4 haftada bir 300-500 mg/kg IVIG uygulanması önerilmektedir (2, 55, 56).

İkincil İmmün yetmezliklerde ise kazanılmış hipogamaglobulinemide immünoglobulin replasman tedavisinin değeri, kronik lenfositik lösemili hastalarda yayımlanan klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Hematolojik malignite tanısı olan çocuklarda rutin kullanılması önerilmemektedir. Çocuklarda hipogamaglobilinemi varsa sadece ciddi enfeksiyon ya da tekrarlayıcı sinopulmoner enfeksiyon varlığında kullanılabilir (2, 23, 57). Her dört haftada bir kilogram başına 250 mg kadar düşük dozların bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (58). Bununla birlikte, bu yaklaşımın maliyet etkinliği tartışmalıdır (59). IVIG genellikle bir veya daha fazla bakteriyel enfeksiyonu olan hastalar için ayrılmış olup, profilaktik infüzyonların düzenli uygulanması enfeksiyon oranını azaltır (60).

IVIG uygulanması ile pediatrik HIV enfeksiyonunda sekonder bakteriyel enfeksiyon riski azalmaktadır. Ayrıca primer HIV ilişkili trombositopenide aktif kanama olduğunda ya da trombosit değeri 10000'in altında olduğunda 1gr/kg/doz, 2 gün olarak önerilmektedir (13). Kemik iliği naklinde IVIG tedavisinin enfeksiyon riski, sepsis, trombosit gereksinimi ve akut GVHD oluşumunu engellediği bildirilmiştir. Ancak günümüzde IVIG'in venookluziv hastalık yapıcı etki nedeniyle enfeksiyonlardan korunma amacıyla rutin kullanılması önerilmemektedir. Organ nakli sonrasında sadece hipogamaglobulinemisi olan hastalarda kullanılmalıdır (2, 56, 57).

Tablo 2.2. IVIG tedavisinin FDA, EMA VE SUT'a göre kullanım endikasyonları (53-55)

FDA	**EMA**	**SUT**
Primer immün yetmezlik	Primer ve sekonder immün yetmezlikler	Primer immün yetmezlik
İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura	İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura	Gebeliğe sekonder immün trombositopeni veya gebelikte ITP
Kawasaki hastalığı	Kawasaki hastalığı	Kawasaki hastalığı Yoğun bakım hastalarında sepsis ve septik şok Kanser Kronik böbrek hastalığı
B hücreli KML	GBS	Nörolojik hastalıklardan; GBS, bulber tutulumu olan Myastenia Gravis, myastenik kriz, limbik ensefalit, opsoklonus myoklonus, Lambert Eaton sendromu, Rasmussen Ensefaliti, Stiff person sendromu Demiyelinizan Hastalık (MS, Lökodistrofi) KIDP, SSPE
Pediatrik HIV enfeksiyonu	Multifokal motor nöropati	Pediatrik HIV enfeksiyonu
Kemik iliği nakli Graft-versus-host hastalığı İnterstisyel pnömoni İnfeksiyonlar	KIDP	Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin nasokomiyal enfeksiyonu, anne ve bebek arasındaki kan grubu uyuşmazlıklarında hemolizin azaltılmasında Sepsis ve septik şok tedavisinde
KIDP		

2.3.3. İmmünomodulatuar Etki İle Kullanılması (Yüksek Doz)

İmmünomodulatuar etki (yüksek doz) ile hematolojik hastalıklardan; ITP, edinsel immün trombositopeni, otoimmün nötropeni, otoimmün hemolitik anemi, Parvovirüs B 19 ile ilişkili kırmızı küre aplazisi, otoimmün faktör VIII antikoru, otoimmün edinsel Von Willebrand hastalığı, nörolojik hastalıklardan; GBS, KIDP,

multifokal motor nöropati, MS, Myastenia Gravis, Lambert-Eaton Sendromu, Stiff Person sendromu, romatolojik hastalıklardan; Kawasaki hastalığı, ANCA pozitif sistemik vaskulit, polimiyozit, dermatomiyozit, antifosfolipid sendromu, romatoid artrit ve Felty Sendromu, SLE, juvenil idiopatik artrit, dermatolojik hastalıklarda; toksik epidermal nekrolizis, büllöz pemfigoid, streptokokal toksik şok sendromu, steroid bağımlı ciddi atopik dermatitte ya da sepsis, graft versus host hastalıklarında kullanılmaktadır (2, 61).

2.4. Nöroimmünolojik Hastalıklarda IVIG Kullanımı

Pediatrik nöroinflamatuar, nörogelişimsel ve nörodejeneratif durumlarda IVIG tedavisiyle ilgili Eylül 2015'ten önce yayımlanan 65 çalışmayı inceleyen ve 2017 yılında yayımlanan bir meta analize göre IVIG kullanım önerileri ve düzeyleri Tablo 2.3.'te görülmektedir (8). IVIG tedavisinin FDA, EMA ve SUT'a göre nöroimmünolojik hastalıklarda kullanım endikasyonları da Tablo 2.4.'te verilmiştir.

Tablo 2.3. Pediatrik nörolojik durumların tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili 2015 yılından önce yayımlanan 65 çalışmanın meta analizi (8)

IVIG Özelliği	**Öneri Düzeyi**
GBS'de iyileşme süresini kısaltır	B
CIDP tedavisinde kortikosteroidler kadar etkili	C
Rasmussen sendromunda takrolimus kadar etkili	C
ADEM'de iyileşmeyi hızlandırır	C
Miyokarditle birlikte olan akut ensefalit sendromunda mortaliteyi azaltır	C
Myastenia Gravis'te işlevleri düzeltir ve hastalığı stabilize eder	C
N-metil-d-aspartat reseptör ensefalitinde klinik seyri iyileştirir	C
Opsoklonus-miyoklonus sendromunda klinik seyri iyileştirir	C
Narkolepside katapleksi belirtilerini azaltır	C
Sydenham koresinde iyileşmeyi hızlandırır	C
Tourette sendromunda (seçilmiş olgularda) tikleri azaltır	D
Streptokokal enfeksiyonla ilişkili pediatrik otoimmun bozuklukta (PANDAS) belirtileri iyileştirir	B

Tablo 2.4. IVIG tedavisinin FDA, EMA ve SUT'a göre nöroimmünolojik hastalıklarda kullanım endikasyonları (53-55)

FDA	EMA	SUT
KIDP	GBS	KIDP, Multifokal Motor Nöropati
	Multifokal Motor Nöropati	GBS
	KIDP	Myastenia Gravis Myastenik Kriz veya Bulber Tutulum
		Limbik Ensefalit
		Opsoklonus-Myoklonus
		Lambert Eaton Sendromu
		Rasmussen Ensefaliti
		Stiff Person Sendromu
		Demiyelinizan Hastalık (Lökodistrofi, MS) SSPE

2.4.1. Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barre sendromu pediatrik yaş grubunda akut flask paralizinin en sık nedenidir. Yılda 100.000 kişi başına 0,5 ila 2 vaka insidansı olan nadir bir hastalıktır. Bozukluk, akut, genellikle simetrik, tipik olarak asendan felç olarak ortaya çıkan esas olarak motor bazen duyusal ve otonom sinirleri içeren bir poliradikülonöropatidir. Guillain-Barre sendromu genellikle önceki bir enfeksiyonu veya nadiren aşılamayı takip eder. Guillain-Barre sendromu klinik, patolojik ve elektrofizyolojik özelliklere göre akut İnflamatuar Demiyelinizan Poliradikülonöropati (AIDP), Akut Motor Aksonal Nöropati (AMAN), Akut Motor ve Duyusal Aksonal Nöropati (AMSAN), Miller-Fisher Sendromu (MFS) (bölgesel varyant) olarak dört alt gruba ayrılır. MFS ilk kez 1956 yılında tanımlanmıştır ve arefleksi, oftalmopleji, ataksi ile karakterizedir. Sıklıkla Campylobacter jejuni ile ilişkilendirilmiştir (62-64). Demiyelinizan form daha yaygın olmasına rağmen, motor belirtiler aksonal formda daha belirgindir (63, 65).

Guillain-Barre sendromunun otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Nöronal hücre hasarı enfeksiyonun direkt etkisi ya da immünolojik mediatörlerin tetiklediği T hücreleri ile etkileşen B hücrelerinden üretilen otoantikorlar aracılığı ile

olur. GBS'li hastaların kanlarında yaklaşık %60 gibi oldukça yüksek oranda antigangliozid antikorlar gösterilmiştir. Gangliozidler periferik sinir membranlarında bulunurarak membran bütünlüğünün korunmasında görev alırlar. Kan sinir bariyerini geçen otoantikorlar bu bölgelerde inflamatuvar hücre ile infiltrasyonuna neden olur. İnfiltrasyon sonucu ön ve arka kökler, proksimal ve distal sinir trunkusları, terminal dallar, kraniyal sinirler, sempatik zincir ve ganglionlarında demiyelinizasyon ve/veya aksonal hasara yol açar. Ebstein-barr virüs (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Mycoplasma pneumonia ve Campylobacter jejuni gibi enfeksiyon etkenleri, cerrahi girişim, doğum gibi durumlar da bu antikor oluşumuna neden olabilir. GBS'te en sık saptanan etken diyareye neden olabilen C. jejuni'dir (64, 66, 67). Vaka sunumlarında brusella enfeksiyonu da GBS'nin nadir nedenlerinden biri olarak bildirilmiştir ve ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (68). Aksonal tutulumun olduğu GBS formlarında ve MFS'de enfeksiyon etkenlerinin üzerinde bulunan antijenlere karşı oluşan antikorlar sinir hücrelerinin aksonlarında bulunan gangliozidler ile çapraz reaksiyona girerler. Aksonal sodyum kanallarının bozulması ile iletide yavaşlama veya kaybolma görülür (69, 70). Akut motor aksonal nöropatide GM1, GM1b, GD1a, GD1b ve GalNAc-GD1a gangliozidlerine; AMSAN'da GM1, GM1b, GD1a gangliozidlerine; MFS, akut oftalmoparezi, ataksik GBS'de GQ1b gangliozidlerine; duyusal varyantlarda GD1b ve GD3 gangliozidlerine karşı otoantikor gelişimi görülür (67, 69).

Guillain-Barre sendromunun tanısı laboratuvar testleri ile doğrulanır. Beyin omurilik sıvısı ve elektrofizyolojik incelemelerin tanıda önemli yeri mevcuttur. BOS'ta hücre olmadan protein artışı (albuminositolojik ayrışma) izlenir. Elektrofizyolojik tetkikler ile demiyelinizasyon ve aksonal hasar gösterilebilir (66). Guillain-Barre sendromunun tanı kriterleri Tablo 2.5.'te gösterilmiştir.

GBS tedavisi olan bir hastalıktır. Medikal ve destek tedavi yöntemleri ile hastalarda tam bir iyileşme görülebilir. Bu nedenle erken tanı konulması ve tedaviye erken dönemde başlanması ile son zamanlarda GBS'nin mortalite ve morbiditesi önemli ölçüde azalmıştır. Tedavi seçenekleri ise IVIG, plazma değişimi ve immünsupresif tedavidir (64). Her ne kadar IVIG ve plazma değişimi GBS için iyi kabul edilmiş ve kanıtlanmış tedaviler olsa da, ciddi GBS'nin prognozu hâlâ tatmin edici değildir (63, 71). Çocuklarda çok az randomize kontrollü çalışma olduğundan,

IVIG ve plazma değişim tedavisinin dozu ve protokolü, özellikle ciddi şekilde etkilenen çocuklarda tam olarak belirlenmemiştir (72). Mortalite oranı %2 ile %10 arasındadır ve birçok hastada işlevsel sorunlar oluşur (10, 73, 74). İntravenöz immünoglobulin veya plazma değişim tedavisi ile standart tedaviye rağmen, ciddi şekilde etkilenen hastaların yaklaşık %20'si 6 aya kadar yürüyememektedir. Dahası, birçok hastada da yürüme bozuklukları kalıcıdır. GBS'li hastaların %20 ila %30'unda ise nöromüsküler güçsüzlük nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği görülmüştür (63, 75).

Tablo 2.5. Guillain-Barre sendromunun tanı kriteleri (76, 77)

Tanı kriterleri
Klinik bulgular temel alınır, diğer nedenler dışlanmalı
Tipik klinik bulgular: İlerleyici, sıklıkla simetrik kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinde azalma veya alınamama
BOS'ta protein artışı (>45 mg/dl), normal hücre (albuminositolojik ayrışma)
Elektromiyografi (EMG) bulguları: Demiyelinizan: Motor ileti bloğu, motor ve duyusal sinir iletilerinde yavaşlama, temporal dispersiyon, distal latanslarda uzama Aksonal: Motor (ve olasılıkla duyusal) yanıt amplitüdlerinde azalma, normal ileti hızı Kontrastlı MRG bulgusu: Spinal sinir kökleri, kauda equina veya kraniyal sinir köklerinde kontrast tutulumu
Serumda GQ1b antikor pozitifliği (GBS varyantları; MFS, Bickerstaff ensefaliti, faringeal-servikal brakiyal güçsüzlük gibi)

Pediatrik GBS yönetiminde prospektif randomize plasebo kontrollü klinik araştırmalar yapılmamış olmakla birlikte, mevcut bazı prospektif ve retrospektif çalışmaların sonuçlarına göre plazma exchange (plazma değişimi, plazmaferez) ya da IVIG tedavisinin destek tedavisine göre üstün olduğu; iyileşmeyi, bağımsız hareketi hızlandırdığı ve hastane yatışlarını kısalttığı bulunmuştur (10). Plazmaferezin solunum

yetmezliği insidansını azalttığı yönünde de bulgular mevcuttur (78). Ancak, bu tedavilerin hiçbiri uzun dönem sonuçları etkilememektedir (66).

Guillain-Barre sendromunda plazmaferezin veya IVIG uygulamasının etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte IVIG'in antikorları bağlayarak, komplemanı da absorbe ederek veya B hücre aracılı antikor yapımını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Plazmaferezin ise primer etkisinin periferik sinir antijenlerine karşı oluşan dolaşımdaki antikorların ortadan kaldırılması olduğu düşünülmektedir. Plazmaferez ve IVIG uygulamasının özellikle belirtilerin başlangıcından sonraki ilk bir hafta içinde uygulandığında daha etkili olduğu gösterilmiştir (66). Ciddi vakalarda plazmaferez ve IVIG tedavisinin tekrarlanması fayda sağlayabilir. Yanıt alınamadığında ya da bulgularda artış olduğunda IVIG tekrarlanabilir (79). Pediatrik yaş grubunda plazmafereze göre daha kolay uygulanmasından, komplikasyon görülme sıklığının daha düşük olmasından ve daha güvenli olmasından dolayı etkinlikte plazmaferez ile aralarında farklılık olmamasına rağmen IVIG tedavisi tercih edilmektedir (80). Olgulara IVIG 2 gr/kg/gün olarak 2-5 günde verilir. Yürüyemeyen çocuklara verilen IVIG tedavisinin 2 ya da 5 günde uygulanmasında etkinlikte bir fark yoktur, ancak 2 günlük tedavide erken relaps riskinde hafif bir artış söz konusudur (81). Tedavi yanıtları 3-7 gün içinde alınmaktadır (82). IVIG tedavisi öncesi serum immunglobulinlerinin seviyelerinin değerlendirilmesi önerilir. Ağır immunglobulin A eksikliği olanlarda anaflaksi riski nedeniyle tedavide IVIG tercih edilmemelidir (10, 32). Genellikle IVIG iyi tolere edilse de tüm hastalarda anafilaktik reaksiyonlara karşı IVIG tedavisinin genel uygulama esaslarına dikkat edilmelidir. İntravenöz immunglobulin uygulaması sonrası akut relapslar açısından dikkatli olunmalıdır. Relaps sıklıkla uygulamadan sonraki 2-3 hafta içinde gelişir. Ancak IVIG'in yararları relaps riskine göre ağır basmaktadır (83).

Guillain-Barre sendromununun immün aracılı bir hastalık olduğu anlaşıldıktan sonra kortikosteroidler de tedavide kullanılmıştır. Yayımlanan kontrollü çalışmalarda, kortikosteroid alan grup ile almayan kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda ise kortikosteroidlerin bazen iyileşme sürecini yavaşlatabileceği belirtilmiştir (64, 84). Steroidin intravenöz immunglobulin ile

kombine olarak tedavide kullanılabileceği belirtilse de bunu kanıtlayan yeterli çalışma mevcut değildir (85).

2.4.2. Ensefalit

Ateş, baş ağrısı ve bilinç değişikliği ile kendini gösteren enfeksiyöz ya da inflamatuvar nedenlerle gelişen beyin parankiminin inflamasyonudur. Ateş, psikiyatrik belirtiler, emosyonel dengesizlik, hareket bozuklukları, ataksi, nöbet, stupor, letarji, koma veya fokal nörolojik bozuklukların görülebildiği klinik bir tablodur (86). Patogenezine bakıldığında da ensefalitler iki gruba ayrılabilir. Bunlar direkt olarak patojen invazyonuna bağlı gelişen ensefalitler ve etkenin immün sistemi harekete geçirmesinden sonra immün mekanizmalar ile gelişen ensefalitler olarak sınıflandırılabilir (87).

Birçok viral etken hem kendisi direkt invazyona hem de immün mekanizmalar aracılığı ile ensefalit tablosuna neden olabilir. Küçük bebeklerde belirtiler özgün olmamakla birlikte durdurulamayan ağlama atakları, huzursuzluk görülebileceği gibi, sadece kusma, karın şişliği, ishal gibi gastrointestinal belirtiler olabilir. Akut ensefalitlerin en sık nedeni virüsler; virüslerden de en sık Herpes simpleks virüs tip-1 görülmektedir (87).

Birçok yeni çalışmaya rağmen viral ensefalitlerin etkin bir tedavisi olmamakla birlikte öncelikli uygulama destek tedavisidir. Antiviral tedavininin yanında IVIG, steroid veya plazmaferez tedavide kullanılabilir (88). Ensefalitli çocuklarda günümüze kadar yayımlanan çalışmalarda IVIG uygulamasının belirgin bir üstünlüğü saptanamamıştır (89, 90). Ancak, Rayamajhi ve ark.'nın 2015 yılında yayımlanan ensefalit tanısı ile IVIG verilen çocuklarda yayımlanan bir çalışmasında, nötralize edici antikor titrelerinin önemli bir artış gösterdiğini ve potansiyel bir terapötik etkisi olduğu bulunmuştur. Bu çalışma ile birlikte gelecekte yapılacak birçok çalışmanın önü açılmıştır (89).

2.4.3. Akut Dissemine Ensefalomiyelit

Akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM), genellikle çocukluk çağında meydana gelen ve miyelin ve omurilikte ani, yaygın bir inflamasyon atağı ile başlayan,

miyelin ve beyaz cevherde hasara yol açan nadir bir otoimmün hastalıktır. ADEM sıklıkla viral bir enfeksiyondan 2 gün ile 4 hafta arasında sonra ortaya çıkar (91-93). Klinik başvuru nedeni genellikle ateş, baş ağrısı, miyalji, bulantı, kusma gibi sistemik bulguları takiben hızlı gelişen bilinç düzeyinde değişiklik, nöbet, kraniyal sinir felçleri ve fokal nörolojik bulgulardır. Nörolojik belirtilerin birkaç gün içinde ilerlediği bildirilmiştir; ancak, bu hastalığın klinik zaman seyri ile ilgili raporlar sınırlıdır (93, 94).

Hastalığın etiyolojisi ve patofizyolojisi henüz tam anlaşılamamakla birlikte, otoimmun mekanizmalarla ortaya çıktığı ve enfeksiyon ya da aşılamanın myelin basic proteine karşı otoimmun yanıtı tetiklediği düşünülmektedir (95). Viral ajanlardan en sık rubella ve herpes simpleks; bakteriyel enfeksiyonlardan en sık mikoplazma; aşılardan ise hepatit B, difteri ve tetanoz aşıları sorumlu tutulmaktadır (96).

Tanıda çoğunlukla klinik önemli olmakla birlikte görüntüleme yöntemleri de yol göstericidir. Bilgisayarlı tomografi ile kraniyal görüntüleme tamamen normal olsa da çoğunlukla özgün olmayan subkortikal beyaz cevher lezyonları gözlenir. Tanıda MRG vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemidir (97, 98). Belirtilerin başlangıcından sonra 5 ila 14 gün içinde MRG'de anormallik bildirilmiştir. MRG'de gözlenen multifokal beyaz cevher lezyonları MS hastalığında gözlenenler ile benzerdir, ancak ADEM'de lezyonlar daha geniştir. Tipik nörogörüntüleme bulguları spinal kord, serebral hemisferler, serebellum, beyin sapı ve bazal ganglionlarda subkortikal ve santral beyaz cevher, kortikal gri cevher-beyaz cevher birleşme yerlerini tutan yamasal tarzda çok sayıda demiyelinizan lezyonlardır. Periventriküler beyaz ve gri cevher ile talamus da tutulabilir (96). Bütün lezyonlar monofazik bir hastalık olması nedeni ile aynı yaşta ve derecededir. T1 ağırlıklı kraniyal kesitlerde hipointens lezyonlar mevcuttur. İzlemde ise bunlar kaybolur ve yeni lezyonlar oluşmaz; bu özelliği ile de tekrarlarla seyreden MS'ten ayırt edilir (99). Klinik özellikler ve MRG bulgularına göre tanı kriterleri Tablo 2.6'da verilmiştir (100).

Çalışmalar, merkezi sinir sistemi inflamasyonunu iyileştiren yüksek doz metilprednizolonun ADEM için ana birinci basamak tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Diğer seçenekler arasında IVIG ve plazma değişimi bulunmaktadır (91-94). Bununla birlikte, prospektif klinik çalışma yapılmadığı için bu tedavilerin ADEM

için etkinliği doğrulanmamıştır. Her ne kadar ADEM'li çocuklarda IVIG kullanımı ile ilgili prospektif çalışma tanımlanmamış olsa da, olgu serileri ve retrospektif çalışmalar bulunmaktadır (101, 102). İki-beş gün boyunca uygulanan 2 gr/kg dozunda immünoglobulin tedavisi, ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir ve steroide cevapsız ADEM'de ve kortikosteroidlere kontrendikasyonları olan hastalarda yardımcı olabilir (103). IVIG tedavisi steroide dirençli hastaların %40-50'sinde başarılı sonuçlanmıştır (104). IVIG'in ADEM'de etki mekanizması iyi bilinmemekle birlikte, patojenik antikorlara bağlanarak ve miyelinle reaktif T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ederek immünomodülatör etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir (105).

Tablo 2.6. Akut dissemine ensefalomiyelit tanı kriterleri (100)

Klinik özellikler
İnflamatuvar demiyelinizan nedene bağlı olduğu varsayılan ilk polifokal, klinik SSS olayı
Ateş, sistemik hastalık veya postiktal belirtilerle açıklanamayan ensefalopati
Ataktan üç veya daha sonra ortaya çıkan yeni klinik ve MRG bulgularının olmaması
Beyin MRG'sinin akut faz (üç ay) sırasında anormal olması
Beyin MRG'sinde lezyon özellikleri
Ağırlıklı olarak beyaz cevherde ortaya çıkan yaygın, belirsiz sınırlı, büyük (>1-2 cm) lezyonlar
Derin gri cevheri etkileyen (bazal gangliyonlar ve talamus gibi) lezyonlar mevcut olabilir
Beyaz cevherde T1AG'lerde hipointens lezyonlar nadirdir
Multifazik ADEM: ADEM ile uyumlu iki atağın üç aydan fazla ara ile ortaya çıkması ve bulguların daha sonra devam etmemesi

2.4.4. Multipl Skleroz

Multipl Skleroz merkezi sinir sisteminin başlıca otoimmun inflamasyona bağlı ilerleyici nörodejenerasyon ile seyreden, ataklarla ve/veya ilerleyici engellilik ile giden kronik demiyelinizan bir hastalığıdır. 18 yaş ve altını baz alan bazı çalışmalar dışında genellikle 16 yaş ve altı çocukluk yaş başlangıçlı MS olarak kabul edilir (106). Toplumda MS hastalarının %3 ila %10'u 16 yaşın altında, <% 1'i 10 yaşın altında görülmektedir (107). Erişkin yaş grubunda kadınlarda daha sık görülmesine rağmen

çocuk yaş grubunda kız ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (108). Pediatrik MS'in yetişkinlere göre ayrı özellikleri vardır. Çocukların çocuklukta primer ya da sekonder progresif MS geliştirme olasılığı daha düşüktür. Pediatrik MS hastalarının %98'i, yetişkin hastaların %84'ü relapsing-remitting MS (RRMS) ile başvurmaktadır (109).

Multipl skleroz plaklarında meydana gelen değişiklikler histolojik olarak sırasıyla, inflamasyon, myelin yıkımı, astrogliozis, oligodendrosit hasarı, nörodejenerasyon aksonal kayıp ve remiyelinizasyondan oluşur (110). Akut plak patolojisinde aktive olmuş makrofaj/mikroglia yığınları yanısıra, çoğunluğu CD8 sitotoksik T hücrelerinden oluşan lenfositler ve daha az miktarda CD4 T lenfositler, B hücreleri ve plazma hücreleri rol oynar. B hücreleri ve plazma hücreleri daha çok perivasküler boşlukta toplanma eğilimindedir. Akut lezyonlardaki kontrast tutulumu inflamatuar hücrelerin santral sinir sistemine geçişini engelleyen kan beyin bariyerinin bozulduğunu gösterir. Kronik dönemde plaktaki ödem çözülür, inflamasyon azalır, makrofaj ve mikrogliyalar azalır, astrositler glial lifler üretir ve sonunda demiyelinizan plaklar gliyal skar ile dolar (111). Kronik lezyonlarda demiyelinize aksonlar yavaş ama yaygın olarak Wallerian dejenerasyona uğrayarak uzun dönem engelliliği oluşturur (112). Multipl sklerozun erken evrelerinde kortikal demiyelinizan lezyonlar yaygındır ve MS'deki erken bilişsel bozulmadan ve RRMS'deki epilepsi nöbetlerinin patolojisinde rol oynadığı düşünülür (111). Nöbetler MS'li çocukların %5'inde ve çoğunlukla 10 yaş altında görülmektedir (113). Multipl sklerozda meningeal infiltratlardan izole edilen EBV virüsünün ve meningeal inflamasyonun kortikal gri madde lezyonlarının etyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir (112).

Klinik, görüntüleme ve laboratuvar kanıtlarını birleştiren MS için tanı kriterleri zaman içinde gelişmiştir ve en sonuncusu, Uluslararası Multipl Skleroz Teşhisi Paneli'nin 2010 McDonald kriterleridir. Klinik bulguları ve görüntüleme yöntemlerini içeren bu kriterlerden çocukluk çağı MS tanısının konulabilmesi için herhangi birinin olması yeterlidir (Tablo 2.7.). Kriterler en son 2017 yılında güncellenmiştir (114).

Multipl sklerozda tedavi yaklaşımı akut atak tedavisi, korunma tedavisi, semptomatik tedavi şeklindedir. Akut atak tedavisinde kortikosteroidler ve yeterli veri

bulunmamakla birlikte, steroid kullanılmayan ya da yanıt alınamayan ağır ataklarda IVIG veya plazmaferez kullanılmaktadır.

Tedavide akut işlev kısıtlılığına neden olan ataklarda 20-30 mg/kg IV metilprednizolon (maksimum 1 gr), 3-5 gün süre ile verilmesi önerilmektedir. Gerektiği durumlarda tedavi 7 güne kadar uzatılabilir ve haftalık ve aylık kürler halinde devam edilebilir (106). Oral prednizolona geçip azaltarak kesme, hastanın yaşı küçükse, yangı fazla ise ve klinik olarak tam iyileşme olmamışsa önerilir. Ciddi atak ve/veya tam olmayan iyileşmede, steroid azaltılarak kesilirken bulguların tekrarlaması halinde tekrar arttırılabilir (115).

Tablo 2.7. Multipl Skleroz 2010 McDonald tanı kriterleri (114)

Tanı kriterleri
En az 30 gün ara ile iki veya daha fazla ensefalopatik olmayan, klinik olarak SSS inflamasyonu ortaya çıkan atak ile MRG'de SSS'de birden fazla alan tutulumu olması
Bir MS atağı ve MRG lezyonları 2017 McDonald uzaysal yayılım kriterleri ile uyumlu olup, takip MRG'lerde en az bir yeni kontrast tutulumu olmayan zamansal yayılım ile uyumlu lezyonların olması
Bir ADEM atağından en az 3 ay sonra gelişen ensefalopatik olmayan atak olması ve yeni MRG lezyonlarının 2017 McDonald kriterlerindeki uzaysal yayılıma uyması
ADEM ile uyumlu olmayan ilk atak sonrası 2017 McDonald kriterlerindeki uzaysal ve zamansal yayılım göstermesi (yalnızca 11 yaş ve üzerindeki çocuklar için geçerlidir)

İntravenöz immunglobulinlerin; akut ataklarda kanıtlanmış bir etkisi yoktur. Ancak çocuklarda akut atak tedavisinde eğer kortikosteroidlere cevapsız ise veya kortikosteroidi tolere edemezse 2 gr/kg dozunda 2-5 gün verilebilir ya da plazmaferez uygulanabilir (106, 116). Antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle intravenöz immünoglobulin, akut relapsların tedavisinde ve yeni relapsların önlenmesinde IVIG tedavisinin faydalı olabileceği, remiyelinizasyonu arttırarak, IVIG'in, hastalığın ilerlemesi üzerinde de yararlı bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (117).

Özellikle ateşli hastalığı olan, steroid kullanımı kontraendike olan ya da kortikosteroidlere yanıtı olmayan hastalarda önerilir.

Plazmaferez kortikosteroidlere ve IVIG'e yanıtsız, ciddi, hayatı tehdit eden olgularda denenebilir ve 5-7 kez, gün aşırı uygulanır (115).

Korunma tedavisinin ilk atakta başlanıp başlanmaması tartışma konusudur. Çok sayıda büyük ve kontrast tutan aktif lezyon varlığında, aile öyküsü pozitifse, 12 yaştan büyük çocuksa ilk atakta tedavi başlanabilir. Korunma tedavisinde kullanılan ilk basamak ilaçlar beta-interferonlar ve glatiramer asetattır (115, 118). İkinci sıra ilaçlar ise natalizumab, fingolimod, teriflunamid, daclizumab, siklofosfamid, mitoxantron, rituximab, azatioprin, alemtuzumab, dimetilfumarat, ocrelizumab, laquinimod ve çalışmaları devam eden ilaçlardır (106, 119).

Yine erişkin MS'lerden edinilen tecrübeye göre ataklarla giden MS'de immunmodulatuar tedavinin erken başlanması çok daha etkilidir (120).

2.4.5. Myastenia Gravis

Myastenik sendromlar, nöromüsküler kavşaktaki iletim kusurlarından kaynaklanmaktadır. Çocuklarda myastenik sendromlar, patofizyolojik olarak farklı mekanizmalara sahip 3 farklı forma sahiptir. Konjenital myastenik sendromlar, nöromüsküler iletimin kendisinde yer alan proteinlerin yapısal veya işlevsel anormallikleri yoluyla kas güçsüzlüğüne yol açan bir grup genetik bozukluktur. Myastenik bir annenin maternal antikorlarının transplasental transferi ise bebeklerde geçici Neonatal Myasteniye neden olur. Juvenil Myastenia Gravis, asetilkolin reseptörlerinin işlev bozukluğuna yol açan bir otoimmün bozukluktur. Tüm myasteni formları kas yorgunluğuna ve değişen derecelerde zayıflığa yol açar. Zayıflıktaki dalgalanmalar bu hastalığın ayırt edici özelliğidir. Zayıflık solunumla ilgili kasları içeriyorsa, bu hastalıklar hayati tehlike oluşturabilir (121, 122).

Hastalığın başlangıç yaşı, insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Batı ülkelerinde, yıllık insidansı milyonda 30 olarak bulunmuştur; 20 yaş altında ise milyonda 1-5 olarak hesaplanmıştır (123). Buna karşın Çin, Japonya gibi Uzakdoğu ülkelerinde, prevalansı 100000'de 11,8 bulunmuştur ve tüm olguların %44,8'i 14 yaş ya da altında başlamaktadır (124-126).

Nöromusküler kavşak ileti bozukluğu sonucu, özellikle ekstraoküler, bulbar ve ekstremite kaslarında belirgin, gün içinde dalgalanma gösteren, yorgunlukla artan kas güçsüzlüğü hastalığın en önemli bulgusudur (126-128). Hastaların %80'inde belirtiler başladıktan sonraki 2 yıl içinde hastalık maksimum düzeye ulaşır (126, 129). Jüvenil MG'de erken tedavi hastalığın ilerlemesini önleyebileceği gibi, hayatı tehdit edebilen myastenik krizlerin de erken tanınıp uygun bir şekilde tedavi edilmesini sağlar. Ancak konjenital MG'de bu tedavilerin faydası sınırlı olduğu gibi, son plak asetilkolinesteraz eksikliği gibi bazı tiplerinde klinik kötüleşmeye yol açabilmesi nedeniyle ayırıcı tanı önemlidir (126, 129). Asetilkolin reseptörü (AchR) ve kasa özgü kinaza (MuSK) karşı antikorların varlığı, edrofonyuma geçici yanıt, elektromiyografide (EMG) tekrarlayıcı sinir uyarımına dekremental yanıt, tek lif EMG'de aşırı jitter görülmesi ve immünmodülatuar tedaviye yanıt alınması tanıda en sık kullanılan yöntemlerdir (126, 127). Ancak küçük yaşlarda EMG yapılmasındaki güçlükler ve AchR antikorunun daha seyrek saptanması nedeniyle tanı konulması zor bir hastalıktır (126).

Günümüzde kabul gören tedavi seçenekleri asetilkolinesteraz inhibitörleri, immünmodülatuar ya da immünsüpresif tedaviler ve timektomidir (127, 130, 131). Antikolinesterazlar kas sinir kavşağında geçişi kolaylaştırır. İlk basamak tedavi olarak, pridostigmin, en sık kullanılan uzun etkili kolinesteraz inhibitörüdür (127). Hafif olgularda sadece pridostigmin tedavisi yeterli olabilmektedir, ancak klinik yanıt değişkendir ve iyilik hali geçici olabilir. Pridostigmin tedavisinin otoimmünite üzerine etkisi yoktur. Kontrollü çalışmalar olmamasına karşın, uzun süreli oral kortikosteroid tedavisinin ise yetişkin hastaların %80'inde etkili olduğu bildirilmiştir (127, 132). Çocuklarda ise bu oran %10-61 arasında kalmaktadır (130, 132). Buna karşın, antikolinesteraz tedavisinin etkisini artırır (132). Ayrıca kortikosteroidler (prednizon, prednizolon ve metilprednizolon) pridostigmine ile kontrol altına alınamayan olgularda seçilecek ilk immünsüpresif tedavidir (133). Steroid kullanımı tedavinin ilk 1-2 haftasında güçsüzlüğü artırabilir, hatta myastenik krize yol açabilir (132). Ancak bu riski azaltmak için düşük dozda (0,5 mg/kg/gün) başlayıp haftalık aralarla doz arttırılmalıdır (127). Kortikosteroidlerin yan etkisini azaltmak için ve ağır olgularda azatiopirin, siklosporin, mikofenolat mofetil, takrolimus ve siklofosfamid gibi sitotoksik tedaviler kullanılabilir (130, 131).

Tedavide asetilkolin inhibitörleri ve immünsüpresif ajanlar dışında; IVIG, B hücresi antikor üretimini ve T hücresi fonksiyonunu azaltarak dolaşımdaki otoantikorları azaltmak amacıyla uygulanabilir. Plaseboya karşı yayımlanan randomize kontrollü bir çalışmada, IVIG'in Myastenia Gravis belirtilerini iyileştirmede etkili olduğu bulunmuştur (129, 134). IVIG ile tedavi, Juvenil Myastenia Gravis hastaları için kullanılmıştır, ancak kısa süreli tedaviler ve alevlenmeler için uzun süreli tedaviden daha etkili olduğu görülmüştür (135, 136).

Plazmaferez ve IVIG kısa etkili immünomodülatör olarak görev yapar. Dirençli olgularda, kronik immünsüpresyon yanında, ataklar sırasında plazma değişimi ya da IVIG kullanılır (133). B lenfositlere karşı monoklonal antikor olan rituksimab, diğer immünsüpresif tedavilere cevap vermeyen olgularda denenebilir (137). Rituksimab ve yüksek doz siklofosfamid dahil çeşitli immünsüpresif tedavilere cevap vermeyen bir olguda allojenik kemik iliği transplantasyonun çok iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (138).

Myastenia Gravisli çocuklarda timoma, jeneralize anti-AchR antikoru pozitif MG, progresif jeneralize güçsüzlüğün eşlik ettiği oküler MG ve tedaviye yanıtsız Juvenil MG hastalarında timektomi operasyonu endikasyonu bulunmaktadır (133, 139). Timektominin etkinliğini gösteren kontrollü bir çalışma olmaması dolayısıyla, timoma bulunmayan çocuklarda timektominin yeri tartışmalıdır. Yayımlanan birçok çalışmada, AchR pozitif jeneralize ve seronegatif ağır seyreden hastalarda timektominin etkinliği gösterilmiştir (127, 132, 140, 141).

2.4.6. Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati periferik sinirlerin progresif veya tekrarlayıcı (demiyelinizasyon/remyelinizasyon) motor ve duyu kaybı ile seyreden hastalığıdır (142). Etiyolojisinde diabetes mellitus, Myastenia Gravis, monoklonal gamopati, HIV, kanser, sarkoidoz, Refsum hastalığı, SLE, Sjögren sendromu, lenfoma ve tiroid hastalıkları vardır (143). Nadiren hepatit B virüs enfeksiyonuna ikincil de görülebilmektedir (142, 144).

Kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropatinin otoimmun mekanizmalar nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Periferik sinir sisteminde myelinine karşı

hücresel ve hümoral mekanizmalarla otoimmünite gelişir (145). KIDP prevalansı 1,2-1,9/100.000 olup çocukluk yaş grubunun nadir hastalıklarındandır. Erkek cinsiyette daha sık görülür. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte ortalama başlangıç yaşı genellikle 4-5. dekat olarak bildirilmiştir (146-148). Klinik gidiş aylar boyunca yavaş seyirli olabileceği gibi atak ve iyilik dönemleri ile giden bir şekilde de görülebilir (147).

Hastalarda genellikle simetrik proksimal ve distal güçsüzlük, duyu kaybı, hipo veya arefleksi görülebilmekte, ancak atipik başlangıçlı da olabilmektedir. Tanıda klinik önemlidir. Ek olarak EMG, patoloji, BOS bulgularından ikisinin varlığında kesin tanı, birinin varlığında ise olası tanı konulur (148). KIMP tedavisinde IVIG, plazmaferez ve kortikosteroid tedavisi standart tedaviler içinde sayılmaktadır. Diğer standart olmayan tedaviler arasında azatioprin, siklofosfamid, siklosporin A, etanersept interferon-alfa 2a, mikofenolat mofetil, takrolimus yer almaktadır. Acil tedavide interferon-beta1a, rituksimab ve yüksek doz siklofosfamid kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (145, 149).

Kronik inflamatuar demiyelinizan poliradikülonöropati için tedavi alternatifleri kortikosteroid, plazmaferez ve IVIG'dir. Hughes ve ark. 2008'de gerçekleştirdikleri randomize kontrollü çalışmalarında 117 hastaya 24 hafta boyunca 3 haftada bir IVIG veya plasebo uygulamışlardır. IVIG'in uzun süreli nüks süreleriyle kısa ve uzun süreli faydalar ve iyi bir tolere edilebilirlik profili gösterdiğini belirlemişlerdir. İlk tedavi yöntemine alınan olumlu yanıt değerlendiğinde iyi etkinlik oranları IVIG, kortikosteroid ve plazmaferez için sırasıyla %78, %70 ve %14 saptanmıştır. Farklı merkezlerden hastaların dahil edildiği bir araştırmada KIDP'nin idame tedavisinde IVIG'in etkinliği araştırılmıştır. Beş gün boyunca IVIG 0,4 gr/kg/gün ile indüksiyon tedavisinden sonra, hastalara bir yıl süreyle her 3 haftada bir 1 gr/kg dozundan IVIG tedavisi uygulanmış, 28. haftada değerlendiğinde klinik belirtilerinin hastaların %77,6'sında hafiflediği, %69,4'ünde ise remisyon tespit edildiği bildirilmiştir (150).

2.4.7. Multifokal Motor Nöropati

Multifokal motor nöropati (MMN) 100.000 kişide 0,6 prevalansı ile nadir görülen bir hastalıktır (151). Ekstremitelerin yavaş ilerleyen, asimetrik, ağırlıklı olarak distal zayıflığı ile seyreden otoimmün kökenli bir motor nöropatidir. İletim bloğu MMN'yi motor nöron hastalığından ayıran elektrofizyolojik özellik olarak tanımlanmıştır (152-154). MMN'nin, gangliosid GM1'e karşı yüksek serum IgM antikor seviyeleri ile birlikte, immünsüpresif ajan siklofosfamid ile tedavinin olumlu etkileri bildirilmiştir (155).

Ekstremitelerde asimetrik güçsüzlüğe neden olan otoimmün kökenli bir polinöropatidir. Sıklıkla üst, nadiren alt ekstremite distalinde asimetrik kuvvetsizlikle başlar. Hastalar sağlık kuruluşuna el kaslarında kuvvet kaybı, düşük el veya düşük ayak gibi nedenlerle başvurur (156).

MMN, belirgin duyusal kayıp olmadan etkilenen sinirlerin dağılımını takip eden asimetrik, ağırlıklı olarak distal ekstremite zayıflığı ile karakterizedir. Ulnar, medyan, radyal ve tibial sinirler en sık etkilenir, muhtemelen ortak bir sinir tarafından innerve edilen kasların zayıflığındaki çarpıcı farklılıklar, sinir tutulumunun düzensiz şeklini yansıtır (151, 157). Zayıflık genellikle önkol veya el kaslarında başlar, ancak ilk belirtiler bacağın distalinde (vakaların %20-30'u) veya bazen üst kolda (vakaların %5'i) ortaya çıkabilir (151, 157-159).

Yüksek doz IVIG, bu yaklaşımın etkili ve güvenli olduğunu gösteren klinik çalışmaların ardından tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir (158, 160-162). Ayrıca, IVIG ile erken müdahale aksonal hasarı önleyebilir (163). Bununla birlikte, IVIG'in MMN üzerindeki etkisi birkaç yıl sonra azalabilir ve birçok hasta için tekrarlayan doz ihtiyacı vardır (163, 164). Bu nedenle kalıcı zayıflığı önleyen alternatif tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır. Klinik, immünolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar MMN anlayışını geliştirmiş olsa da, altta yatan patojenik mekanizmalar ve tedavi yöntemleri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (165). Günümüzde MMN için ilk tercih edilen tedavi IVIG'dir. Multifokal motor nöropatide etkinliği gösterilmiş ilk ilaç ise intravenöz siklofosfamid olmakla birlikte bu tedavinin bulantı, kusma, infertilite, fırsatçı enfeksiyonlar, hemorajik sistit, şiddetli kemik iliği depresyonu ve özellikle

uzun vadede tümör gelişimi gibi yan etkilerin olması nedeniyle IVIG'e yanıtsız hastalara önerilmektedir (156).

2.4.8. Epilepsi

Son zamanlarda, epileptik nöbet görülen çeşitli hasta gruplarında, çeşitli nöral antijenlere karşı gelişen antikorların saptanması ile "otoimmün epilepsi" tanımı öne sürülmüştür. Özellikle tedaviye dirençli olgularda, immün etiyolojiye yönelik araştırmalar ve immün tedavi denemeleri önem kazanmıştır (166).

Epilepsi, nüfusun %1 ile %3'ünü etkileyen en yaygın ciddi nörolojik bozukluktur. Epilepsinin "yapısal/metabolik" ve "genetik" nedenleri düzenli olarak tanımlanmaktadır; ancak epilepsilerin çoğu "bilinmeyen bir nedene" sahip olarak sınıflandırılır (167, 168). Otoimmün süreçler, etiyolojik olarak tanımlanmamış bu epilepsilerin potansiyel bir nedeni olarak varsayılmıştır. Patojenik potansiyele sahip özgün nöronal otoantikorların epilepsi hastalarının bir alt grubunda mevcut olabileceğine dair artan kanıtlar vardır. Önemli olarak, son zamanlarda, bu serum otoantikorlarına sahip bazı hastaların, standart antiepileptik ilaçlarla tedaviye genellikle dirençli olduğu ve bunun tersine, immünomodülatör tedavilere iyi yanıt verebileceği gösterilmiştir (169).

Otoimmün ensefalitler subakut başlangıçlı bellek bozukluğu, konfüzyon ve sık nöbetlerle karakterize paraneoplastik ya da immünolojik etyolojili bir grup hastalıktır (166). Otoimmün limbik ensefalit tanılı hastaların neredeyse yarısında özellikle tedaviye dirençli nonkonvülzif nöbetler ve nonkonvülzif status epileptikus tabloları izlenmektedir. Subakut başlangıçlı nörolojik bulgular (davranış değişiklikleri ve somnolans ile karakterize ensefalopatiler, hareket bozuklukları, sık nöbetler, psikoz, otonom bozukluk), BOS'ta, beyin görüntülemesinde ya da biyopside santral sinir sistemi inflamasyon bulgusunun saptanması, neoplazi öyküsü veya diğer antikor bağımlı hastalıkların varlığı, nörolojik tablonun öncesinde viral enfeksiyon, MRG'de özgün olmayan beyaz madde değişikliklerinden bir ya da daha fazlasının olması durumunda otoimmün etiyolojinin araştırılması önerilmektedir (166, 170-172). Otoimmün ensefalitlerin tanısında MRG bulgularının yanında EEG'nin de önemi vardır (173).

N-Metil-D-Aspartat-Resepör (NMDAR), Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD), GABA A reseptör, Tip 1 Antinöronal Nükleer Antikor, Alfa-Amino-3-Hidroksil-5-Metil-4-İsoksazole Proprionikasid Reseptör (AMPA) ensefalitleri bilinen otoimmün epilepsi tablolarıdır (174).

Birçok yeni antiepileptik ilaç tedavisi geliştirilmiş olsa da hastaların %20-30'unda tedaviye dirençli nöbetler devam etmektedir (175, 176). Otoimmün etiyolojiden şüphelenilen olgularda geleneksel antiepileptik ilaç tedavisine yanıt alınamadığı ve immün tedavinin başarılı olduğu görülmüş olup, erken dönemde verilen immün tedavi ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir (177). Bu hastalarda immün tedavi seçenekleri olarak başlıca kortikosteroidler, IVIG ve azatioprin yer almakta olup, son yıllarda ikinci basamak tedavi olarak da siklofosfamid, rituksimab, efalizumab, natalizumab vb. monoklonal antikorlar gibi ajanlar da kullanılmaktadır (177).

Otoimmün epilepsi tedavisinde tipik olarak kullanılan ilk birinci basamak tedavi kortikosteroid tedavisidir. Parenteral metilprednizolon en yaygın olarak kullanılır; ancak, intravenöz tedavinin oral tedaviden üstün olup olmadığını belirlemek için yeterli çalışma yoktur. Tipik bir doz stratejisi, 3-5 gün süreyle günlük maksimum 1 gram metilprednizolon, ardından 6-12 hafta boyunca haftalık olarak uygulanmasıdır. Yaygın olarak kullanılan diğer bir birinci basamak tedavi IVIG'dir. Epilepside IVIG uygulaması ilk kez tesadüfen 1977'de Pechadre ve ark. tarafından kullanılmıştır (178). Maliyet ve onay gereksinimleri genellikle IVIG ile tedaviyi zorlaştırır. IVIG 3–5 gün süreyle günde 0,4 gr/kg dozunda intravenöz olarak, ardından 6-12 hafta boyunca haftalık olarak verilir. Plazmaferez de bazen otoimmün ensefalitte kullanılır. Otoimmün antikor seviyelerini hızla düşürmek için kritik hastalarda kullanılma eğilimindedir, ancak diğer tedavilere üstünlüğü gösterilmemiştir. Plazmaferez genellikle emboli, pnömotoraks ve enfeksiyon riskleri taşıyan subklavyen veya internal juguler vene özel bir intravenöz kanül yerleştirilmesini gerektirir. Aynı zamanda çok maliyetlidir. Plazmaferezin kortikosteroid veya IVIG tedavisine üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt yoktur. Birinci basamak tedaviler başarısız olursa, ikinci basamak tedaviler düşünülebilir. Tipik olarak kullanılan ikinci basamak tedaviler arasında rituksimab ve siklofosfamid bulunur. Rituximab, antikor üreten B hücreleri için özgün bir işaretleyici görevi gören CD20 antijenlerini hedefleyen bir

monoklonal antikordur. CD20 hücrelerinin ortadan kaldırılması, antikor üretiminde önemli bir azalmaya yol açar. Tedavi edilen hastalarda, tam bir yanıtın elde edilmesini sağlamak için CD19 veya CD20 lenfosit sayımları takip edilebilir (179).

Dirençli epilepsi tanılı hastalarda IVIG tedavisinin etkinliği randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada IVIG ve plasebo arasında nöbet sıklığında yaklaşık %50 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bildirilmiştir (180).

2.4.9. Rasmussen Ensefaliti

Rasmussen ensefaliti, sadece bir hemisferin tutulduğu, ilerleyici nörolojik defisit ve dirençli fokal nöbetlerin ve tipik olarak epilepsiya parsiyalis kontinua tablosunun görüldüğü immün aracılı ciddi bir nörolojik durumdur. Glutamat reseptörü subünitesi 3'e karşı oluşan antikor (anti-Glu3R) saptanabilmekle birlikte hastalık için özgün bir bulgu değildir. Bu ağır tabloya yönelik en etkili tedavinin hemisferektomi ya da hemisferotomi olduğu bildirilmiş olsa da (181, 182) özellikle motor fonksiyonların henüz bozulmadığı hastaların başta IVIG ve plazmaferez olmak üzere steroid ya da takrolimus gibi immün tedavi seçeneklerinden fayda gördüğü gösterilmiştir (90, 182, 183).

2.4.10. Transvers Miyelit

Akut transvers miyelit, genellikle demiyelinizan bir lezyonla seyreden, ani motor, duyusal ve otonomik belirtilerin görüldüğü medulla spinalisin tutulduğu bir hastalıktır. İnflamatuvar immün aracılı transvers miyelit, MS, ADEM ve nöromiyelitis optika gibi multifokal demiyelinizan sendromların ya da SLE gibi bağ dokusu hastalıklarının bir parçası ya da ilk atağı olabileceği gibi, izole hastalık şeklinde de görülebilir.

Çocuklarda genellikle 0-2 ve 10-12 yaşlar arasında, 0,2:100.000 sıklıkta görülmektedir (184-186). Çoğunlukla inflamatuvar demiyelinizan bir sendrom şeklinde görülmekle birlikte, travma, enfeksiyöz, vasküler, neoplastik, metabolik ya da nütrisyonel birçok miyelopati nedeni vardır (187). En sık görülen başlangıç belirtilerinden biri %60 sıklıkla ağrıdır (184, 188). Diğer yaygın belirtiler arasında

motor defisitler, uyuşma, ataksik yürüyüş ve idrar-gaita inkontinansı yer alır (189). Priapizm ve görme kaybı da bildirilmiştir (190). Güçsüzlük en sık alt ekstremitelerde görülür, ancak gövde ve üst ekstremitelerde de sıktır. Hastaların yarıdan fazlası akut dönemde yatağa bağlıdır. Spinal kordda tutulan seviyeye göre diyafram paralizisi, solunum güçlüğü veya Horner sendromu görülebilir. Torakal (%53), servikal (%25), lumbar (%5) veya sakral (%3) düzeyde seviye veren duyu kaybı görülür (185, 188).

Tanıda BOS incelemesinde protein artar, hücre sayısı normal veya artmış olabilir. Kontrastlı spinal MRG'de tutulum olan medulla spinalis bölgesinde genişleme ve T2 sinyal artışı gösterebilir. Spontan iyileşme haftalar veya aylar içinde başlar ve % 50'sinde tamamen iyileşme, % 40'ında kısmi düzelme olmakta, % 10'unda ise hiç düzelme görülmemektedir (191). Transvers miyelit tanı kriterleri Tablo 2.8'de özetlenmiştir (192).

Tablo 2.8. Transvers miyelit tanı kriteleri (192)

Tanı kriterleri
Spinal kord ile ilişkili duyusal, motor veya otonomik işlev bozukluğu
Bilateral belirti ve/veya bulgular
Açık olarak tanımlanmış duyusal seviye
Spinal korda baskı yapan lezyonla ilgili bir kanıtın olmaması, spinal T2 MRG'de hiperintens sinyal değişikliği
BOS'ta pleositoz veya artmış IgG indeksi veya gadolinyum tutulumu ile tanımlanmış inflamasyonun olması
4 saat-21 gün arasında ilerleme

Tedavide ilk seçenek yüksek doz glukokortikoiddir. Metil prednizolon 30 mg/kg dozunda 5-7 gün kullanıldıktan sonra belirgin düzelme sağlandığında 1 mg/kg/gün oral prednizolon tedavisine geçilip 3-4 hafta içerisinde azaltılarak kesilir (186). Yüksek doz steroid tedavisine cevap vermeyen ya da tedavinin ilk 24-48. saatlerinde kötüleşen hastalarda plazma değişimi yapılır (186, 187). Gün aşırı 1,1-1,5 plazma volümü ile yapılan 5-7 plazma değişimi önerilmektedir (193). Ağır hastalarda

steroid tedavisinin cevabı beklenmeden plazma değişimi, steroid tedavisi ile birlikte ya da tek başına kullanılabilir. Steroid kullanılamayan durumlarda ise 2-5 gün süre ile total 2 gr/kg IVIG; tedaviye yanıtsız hastalarda tek doz 500-750 mg/m² siklofosfamid kullanılabilir (186).

Sekelsiz iyileşen ve tekrarlama riski olmayan idiyopatik transvers miyelitte uzun süreli tedavi önerilmez. Tam düzelme olmayan hastalarda uzun süreli oral kortikosteroid veya rituksimab, metotreksat, mikofenolat ve siklofosfamid gibi immünsüpresif ilaçlar kullanılabilir (186).

2.4.11. Diğer Hastalıklar

İnflamatuvar Miyopatiler

Heterojen bir otoimmün kas hastalığı grubudur. Başlıca klinik özellikleri özellikle proksimal kasların kronik zayıflığıdır. Bu hastalık grubunda ayrıca deri, akciğerler ve eklemler gibi çok sayıda organ da etkilenmektedir. Dermatomiyozit (DM), polimiyozit (PM), nekrotizan otoimmün miyopati ve inklüzyon cisim miyoziti olarak alt tiplere ayrılır. Çocuklarda görülen idiopatik inflamatuvar miyopatilerin %85'ini juvenil dermatomiyozit ve %2-8'ini juvenil polimiyozit hastaları oluşturur. İnklüzyon cisimcikli miyopati, fokal miyozit, orbital miyozit, granülomatöz miyozit, kanserle ilişkili miyozit, eozinofilik miyozitis ve makrofajik miyofasiitis gibi diğer inflamatuar miyopatiler çocuk yaşlarda son derece enderdir (194).

Farklı alt tiplerin farklı klinik özellikleri ve tedavilere duyarlılığı söz konusudur. İlk basamak tedavisini kortikosteroidler ve immünsüpresan ilaçlar oluşturur. IVIG tedavide şiddetli veya hızlı ilerleyen ve steroid tedavisine zayıf yanıtı olan hastalarda ikinci basamak olarak tercih edilir.

Çocukluk yaş grubunda en sık gözlenen miyopati ise dermatomiyozit ve polimiyozittir. İnflamatuvar miyopatilerde etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Çevresel faktörlerin rolü de belirlenememiştir. Virüs ve benzeri enfeksiyöz ajanlarla ilgili kanıt araştırmaları olumsuz sonuçlanmıştır. Histopatolojik ve immunopatolojik indirekt bulgular otoimmun patojenezi, diğer otoimmun hastalıklar ile birliktelik genetik faktörlerin varlığını desteklemektedir. Erişkinlerdekine benzer olarak genetik yatkınlık ve bazı HLA gruplarının birlikteliği öne sürülmektedir. Beyaz ırkta DM

olgularında HLA B, DQA1*0301, DQA1*0501 ve DRB1*0301 birlikteliğinin daha sık olduğu gösterilmiştir (194-197).

Hastalığın başlangıç yaşı DM'de genellikle 7 yaşlarında, olguların %25'inde ise 4 yaşından öncedir. Kızlarda hastalık 2-5 kat fazla görülür. Polimiyozit genellikle adolesan yaş grubunda başlamakla birlikte yine kızlarda daha sık görülür. Juvenil dermatomiyozit ve polimiyozitte kas güçsüzlüğü genellikle haftalar ve aylar içinde yavaş gelişir, nadiren ise günler içinde akut başlangıçlı olabilir. Bazen başlangıçta kırıklık, iştahsızlık, ateş, yorgunluk, kilo kaybı gibi genel öncül belirtiler ortaya çıkar ve viral hastalık olarak yorumlanabilir. Çocuklarda kas ağrıları ve irritabilite hastalık belirtisi olabilir. Kas güçsüzlüğü genellikle simetrik, proksimal kaslarda daha belirgin olmak üzere yaygındır. Hastalar güçsüzlük nedeniyle merdiven çıkma, yerden kalkma, saçını tarama gibi günlük işlevlerde zorlanır, koşamama ve sık düşmeler görülür. Gowers belirtisi saptanır. Ayak bileğinde gelişen erken kontraktür ile parmak ucunda yürüme olabilir. Yüz ve göz kasları genellikle korunur, ancak ağır olgularda bulber ve solunum kasları tutulabilir. Bu hastalarda solunum sıkıntısı ile birlikte konuşma, çiğneme ve yutma güçlüğü de görülebilir (198, 199).

Dermatomiyozitte deri bulguları çoğu olguda kas güçsüzlüğünden önce ortaya çıkar; bazen eşzamanlı, nadiren de güçsüzlükten aylar sonra görülebilir. Deri bulgularının bir kısmı DM'ye özgüdür, ancak diğer bulgular SLE gibi başka bağ dokusu hastalıklarında da görülebilir. PM'ye ise deri bulgusu eşlik etmez. Klasik DM'de deri bulguları oldukça tipiktir, üst göz kapağında heliotrop raş ve eklemlerin dış yüzeylerinde gottron papülleri patognomonik bulgudur. Yüzde, el ve ayaklarda, boyun ve ensede güneş gören yerlerde eritemli raş, yüzde malar eritem, periorbital ödem, hem güneş gören ve görmeyen vücut bölgelerinde yaygın eritem (eritrodermi) görülebilir. Livedo retikülaris, ülserasyon, periungal bölgede ve diş etinde eritem, mikroanjiopati ve telenjiektazi şeklinde vaskülopatik değişiklikler; avuç içi ve parmakların dış yüzeyinde çatlak, kabuklanma ve hiperpigmentasyonla giden hiperkeratotik lezyonlar; deri altı kalsifikasyonları, yaygın veya fokal alopesi, parsiyel veya jeneralize lipodistrofi, hipertrikoz, akantozis nigrikans ve deri atrofisi DM'te görülebilen çeşitli deri bulguları arasındadır (198-200).

Laboratuvar bulgusu olarak kas enzimlerinin serum düzeyleri çoğu hastada yüksek görülmektedir. DM ve PM'de serum kreatinin kinaz (CK), normalin 5-30 katı kadar da yüksek bulunabilir. LDH, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotrasferaz (AST), aldolaz gibi diğer kas enzim düzeyleri de yükselebilir. Sedimentasyon genellikle normaldir ya da hafif yüksek bulunabilir. EMG'de DM ve PM'de miyopatik değişiklikler görülebilir, fibrilasyon potansiyelleri de eşlik edebilir. Çocukların %20 kadarında EMG normal bulunabilir. MRG, BT, USG gibi görüntüleme yöntemleri ile kas ödemi, inflamasyon olan bölgeler belirlenebilir ve kasların tutulum paterni belirlenebilir (194, 198, 199, 201, 202).

Birçok kas hastalığında serum CK yüksekliği ve miyopatik EMG bulguları saptandığından kesin tanı için mutlaka kas biyopsisi yapılması gerekir. Kas biyopsi örneğinden tanıya yönelik bilgi edinilebilmesi için ayrıntılı histolojik, histokimyasal ve immunohistokimyasal incelemeler yapılmalıdır (203).

Dermatomiyozit ve polimiyozit ampirik olarak immünsüpressif ve immünmodulatör yöntemlerle tedavi edilmektedir. Tedavi konusunda randomize kontrollü çalışma yoktur. Bilgiler gözlemsel, geriye dönük değerlendirme ve klinik deneyimle elde edilmiştir. Kortikosteroidler 1970'lerden beri DM ve PM tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Retrospektif çalışmalarda kortikosteroid en az %70-80 oranında yararlı bulunmuştur. Hafif hastalıkta sadece kortikosteroid kullanılabilir, prednizolon 1mg/kg/gün olarak başlanmaktadır. Yeterli klinik düzelme elde edilince gün aşırı tedaviye geçilir. Doz ise kademeli olarak azaltılarak izlenir, genellikle 2 yıl idame tedaviye devam edilir. Şiddetli hastalık ve sistemik tutulum varlığında, daha yüksek dozlarda agresif tedavi önerilir (204). Intravenöz pulse metilprednizolon 30 mg/kg 3 gün veya IVIG 2 gr/kg toplam doz 2 veya 5 günde uygulanmaktadır. Sonrasında ise oral prednizolon 1-2 mg/kg/gün dozda tek başına veya klinik tutulum ağırsa metotreksat gibi diğer immunosupressif ilaçlarla kombine edilerek devam edilir. Kronik hastalıkta immunosupressif ilaçlarla en az 2 yıl idame tedavisinin hastalığın relapsını önlemede etkili olduğu bulunmuştur. Kortikosteroid yan etkilerinden korunmak için ise gerekli önlemler uygulanmalıdır. Diğer immunosupressif ilaçların kullanımı ile total kortikosteroid dozunu en az yarıya indirmek mümkündür. Dirençli olgularda azatioprin, siklofosfomid, siklosporin,

mikofenolat mofetil gibi diğer immunosupressif ilaçlar etkili olabilmektedir. Diğer genel tedavi seçenekleri arasında fizik tedavi ve rehabilitasyon, güneşten korunma, Ca ve D vitamini kullanılması, mide koruyucuları, deri tutulumu için topikal tedaviler sayılabilir. Kas gücünün korunmasında, eklem açıklığının sağlanması, yutma güçlüğü, konuşma bozukluğu, kontraktür ve kas kısalmalarını önlemede uygun egzersizler çok yararlıdır (194, 196, 205).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalına servislerinde 01.01.2011-01.01.2020 tarihleri arasında yatırılarak izlenen hastalar arasında yapılmıştır. Hastane veri sisteminden bu tarihler arasında çocuk hastalıkları servislerine yatırılan IVIG alan tüm hastalar ve tedavinin verildiği hastalık endikasyonları araştırıldı.

Çalışmaya hastane veri sistemi ve dosya arşivindeki hasta dosyalarındaki bilgilerden Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran, Guillain-Barre sendromu, santral sinir sisteminin demyelinizan hastalıkları, limbik ensefalit gibi nöroimmunojik hastalık tanısı almış pediatrik vakalar saptanarak, bu vakaların demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri, klinik özellikleri; IVIG tedavisinin verilme endikasyonu ve klinik yanıtlarıyla ilgili verilere ulaşıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, primer hastalığı, yatırılan servis/yoğun bakım, PRISM, Glasgow Koma Skoru, başvurulan mevsim, hastaneye yatış nedeni, predispozan nedenler, eşlik eden hastalık, daha önceden kullanılan ilaç, mekanik ventilasyon uygulanma durumu, vital bulguları, bilinç durumu, laboratuvar değerleri (hemoglobin, lökosit, absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı, platelet, prokalsitonin, CRP, laktat, d-dimer, albümin, viral markerlar, seroloji, vitamin D, B 12 vitamini, TSH, T4, PZR), BOS değerlendirmesi (renk, hücre sayısı, BOS glokuz-proteini, kan glukozu, oligoklonal bant, BOS kültürü), nörolojik muayene bulguları (mono/hemi/para/kuadriparezi, meningeal irritasyon bulgusu), EMG, EEG, kraniyal/spinal MRG ve BT, hastanede aldığı destek tedaviler, izlemdeki sağkalımı, hastane yatış süresi, aldığı IVIG tedavisi dozu, IVIG tedavisi gün sayısı, tedavi yan etkisi, prognoz ve hastaların yatış tarihinden itibaren toplam izlem süreleri hasta dosyaları ve hastane veri sistemi aracılığı ile öğrenildi.

3.1.Etik Kurul Onayı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.07.2020 tarihinde 22 numaralı karar ile çalışma onayı alındı.

3.2. Demografik Veriler

Belirlenen çalışma periyodu içerisinde hastaneye yatırılarak takip edilen ve nöroimmünolojik hastalık endikasyonu ile IVIG tedavisi verilen 0-18 yaş grubu hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik verileri belirlendi.

3.3. Değerlendirme

3.3.1.Anamnez

Hastaların yaş, cinsiyet, primer hastalığı, yatırılan servis/yoğun bakım, PRISM, Glasgow Koma Skoru, başvurulan mevsim, hastaneye yatış nedeni, predispozan nedenler, eşlik eden hastalık, daha önceden kullanılan ilaç, mekanik ventilasyon uygulanıp uygulanmadığı, hastanede aldığı destek tedaviler, izlemdeki sağkalımı, hastane yatış süresi, aldığı IVIG tedavisi dozu, IVIG tedavisi gün sayısı, tedavi yan etkisi, prognoz ve hastaların yatış tarihinden itibaren toplam izlem süreleri hasta dosyaları ve hastane veri sistemi aracılığı ile öğrenildi.

3.3.2. Fizik Muayene

Vital bulguları, bilinç durumu, nörolojik muayeneleri (mono/hemi/para/kuadriparezi, meningeal irritasyon bulgusu) hasta dosyaları ve hastane veri sistemi aracılığı ile belirlendi.

3.3.3. Laboratuvar ve Görüntüleme

Olguların hastane bilgi sistemi kullanılarak hastalık özelliklerine göre çalışılan ve dosyasına kayıt edilen kan (hemoglobin, lökosit, absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı, platelet, prokalsitonin, CRP, laktat, d-dimer, albümin, viral markerlar, seroloji, vitamin D, B 12 vitamini, TSH, T4, nazofarengeal sürüntü örneği (BioFire® FilmArray® Respiratory 2 Panel PCR Panel; United States)), BOS değerlendirmesi (renk, hücre sayısı, BOS glokuz-proteini, kan glukozu, oligoklonal bant, BOS kültürü) sonuçlarına; EMG, EEG, kraniyal/spinal MRG ve BT bulgularına ulaşıldı. Dosyalar taranarak hastanede yatış nedenleri, yatış süreleri, toplam hastanede takip süreleri belirlendi.

Çalışmada araştırılan laboratuvar değerlerinin yaş gruplarına göre normal değerleri aşağıdaki tablolarda verildi (Tablo 3.1., 3.2., 3.3., 3.4.).

Tablo 3.1. Çocuklarda yaşa göre hemoglobin değerleri (206)

	Ort	ss
Doğum(kord kanı)	16,5	13,5
1-3 gün	18,5	14,5
1 hafta	17,5	13,5
2 hafta	16,5	12,5
1 ay	14,0	10,0
2 ay	11,5	9,0
3-6 ay	11,5	9,5
0,5-2 yaş	12	10,5
2-6 yaş	12,5	11,5
6-12 yaş	13,5	11,5
12-18 yaş **Kız** **Erkek**	 14 14,5	 12,0 13,0

Tablo 3.2. Çocuklarda yaşa göre lökosit sayıları (206)

Doğum	18,1	(9,0-30,0)	11,0	(6,0-26,0)	61	5,5	(2,0-11,0)	31	1,1	6	0,4	2
12 saat	22,8	(13,0-38)	15,5	(6,0-28,0)	68	5,5	(2,0-11,0)	24	1,2	5	0,5	2
24 saat	18,9	(9,4-34,0)	11,5	(5,0-21,0)	61	5,8	(2,0-11,5)	31	1,1	6	0,5	2
1 hafta	12,2	(5,0-21)	5,5	(1,5-10,0)	45	5,0	(2,0-17,0)	41	1,1	9	0,5	4
2 hafta	11,4	(5,0-20)	4,5	(1,0-9,5)	40	5,5	(2,0-17,0)	48	1,0	9	0,4	3
1 ay	10,8	(5,0-19,5)	3,8	(1,0-9,0)	35	6,0	(2,5-16,5)	56	0,7	7	0,3	3
6 ay	11,9	(6,0-17,5)	3,8	(1,0-8,5)	32	7,3	(4,0-13,5)	61	0,6	5	0,3	3
1 yaş	11,4	(6,0-17,0)	3,5	(1,5-8,5)	31	7,0	(3,0-9,5)	61	0,6	5	0,3	3
2 yaş	10,6	(5,5-15,5)	3,5	(1,5-8,5)	33	6,3	(2,0-8,0)	59	0,5	5	0,3	3
4 yaş	9,1	(5,0-14,5)	3,8	(1,5-8,5)	42	4,5	(1,5 - 7,0)	50	0,5	5	0,3	3
6 yaş	8,5	(4,5-13,5)	4,3	(1,5-8,0)	51	3,5	(1,5-6,8)	42	0,4	5	0,2	3
8 yaş	8,3	(4,5-13,5)	4,4	(1,5-8,0)	53	3,3	(1,5-6,5)	39	0,4	4	0,2	2
10 yaş	8,1	(4,5-13,0)	4,4	(1,8-8,0)	54	3,1	(1,2-5,2)	38	0,4	4	0,2	2
16 yaş	7,8	(4,5-11)	4,4	(1,8-8,0)	57	2,8	(1,0-4,8)	35	0,4	5	0,2	3

CRP için 0,5 mg/dL, prokalsitonin için 0,5 ng/mL altındaki değerler normal kabul edildi (207). Sedimentasyon hızı için ise erkeklerde 15 mm/sa, kızlarda ise 20 mm/sa maksimum normal değer olarak kabul edildi (208).

B12 vitamini normal değeri >200 pg/mL (209), D vitamini normal değeri >20 ng/mL (210), d-dimer normal değeri <0,5 µg/mL (211) olarak kabul edildi.

Tablo 3.3. Beyin omurilik sıvısı normal değerleri (212)

Hücre sayısı	**Lökosit/mm³**			**Eritrosit**
		PMNL	MNL	
	Yenidoğan (Preterm)	0-10	0-25	0-1000
	Yenidoğan (Term) 0-4 gün	0-10	0-20	0-800
	5-30 gün	0-10	0-5	0-50
	>30 gün	0	0-5	0-5
Protein	Yenidoğan	45-120 mg/dl		
	Çocuk	10-20 mg/dl		
	Adolesan	15-20 mg/dl		
Glukoz	Yenidoğan	30-80 mg/dl		
	Çocuk	60-80 mg/dl		
	Adolesan	40-70 mg/dl		
Renk	Berrak			

Tablo 3.4. Tiroid hormonları, albümin ve venöz kan laktatı normal değerleri (212)

Tiroid stimülan hormon (TSH)	0-3 gün	1-20 µIU/L
	3-30 gün	0,5-6,5 µIU/L
	1-5 ay	0,5-6 µIU/L
	6 ay-18 yaş	0,54,5 µIU/L
Serbest tiroksin	0-3 gün	2.0 – 5.0 ng/dl
	3-30 gün	0,9-2,2 ng/dl
	1 ay-18 yaş	0,7-2,0 ng/dl
Albumin	Yenidoğan (preterm)	3.0-4.2
	Yenidoğan (term)	3.6-5.4
	Süt çocuğu	4.0-5.0
	Daha büyükler	3.5-5.0
Venöz kan laktatı	0.5-2.2 mmol/L	

3.3.4. İstatistiksel Yöntem

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi IBM SPSS 11 paket programı ile yapıldı. Nitel değişkenlere ait özet değerler frekans ve yüzde, nicel değişkenler ise ortalama±standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan değişkenlerde iki grup karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile üç ve daha fazla grup karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile gerçekleştirildi. Kruskal Wallis testinde anlamlı fark çıkan değişkenler için grupların ikili karşılaştırması Dunn testi ile yapıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki ise Ki Kare analizleri ile değerlendirildi. Analiz sonucu $p<0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

Ortalama/ortanca ve yüzdelik veriler tüm hastalar temel alınarak; istatistiki analizler ise yeterli hasta sayısına sahip GBS, viral ensefalit, limbik ensefalit, transvers miyelit, ADEM tanılı hasta grupları temel alınarak 56 hasta üzerinden yapıldı. Hastaların tedaviye verdiği yanıtlar (şifa/sekel/ölüm) değerlendirilirken başka bir sağlık kuruluşuna sevk edilen GBS, transvers miyelit ve ADEM tanılı birer hasta istatistiki analizlere dahil edilmedi.

4. BULGULAR

Hastanemizde Ocak 2011 ile Ocak 2020 arasında tüm çocuk hastalıkları servislerinde toplam 508 IVIG tedavisi alan hasta saptandı. Bu hastaların %45,3'ünün (n=230) Çocuk Hastalıkları servisinde, %27'sinin (n=137) Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Servisinde, %15,2'sinin (n=77) Çocuk Yoğun Bakım Servisinde, %8,9'unun (n=45) Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde, %3,7'sinin (n=19) Çocuk Alerji Polikliniğinde IVIG tedavisi aldığı görüldü (Tablo 4.1). Hastaların %33,1'i (n=168) hematolojik hastalık, %26,4'ü (n=134) enfeksiyon hastalıkları, %13,3'ü (n=68) romatolojik hastalık, %10,4'ü (n=53) immünolojik hastalık, %12,6'sı (n=64) nörolojik hastalık endikasyonu ile IVIG tedavisi almıştı (Tablo 4.2.). Dermatomiyozit nedeni ile IVIG tedavisi alan iki hasta, kas tutulumu nedeni ile nörolojik hastalık grubuna dahil edildi. İntravenöz immunglobulin tedavisi verilen tüm hastaların tanılarına göre dağılımı Tablo 4.3'de yer almaktadır. Buna göre IVIG tedavisi verilen en sık iki hastalık sırasıyla sepsis ve immun trombositopenik purpura (ITP) idi.

Tablo 4.1. IVIG tedavisi verilen tüm hastaların tedaviyi aldıkları bölümlere göre dağılımı

IVIG Verilen Servis/Poliklinik	Hasta Sayısı	n (%)
Çocuk Hastalıkları Servisi	231	45,3
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Servisi	137	27
Çocuk Yoğun Bakım Servisi	77	15,2
Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Servisi	45	8,9
Çocuk Alerji Polikliniği	19	3,7
Toplam	508	100

Tablo 4.2. IVIG tedavisi verilen tüm hastaların tedavi aldıkları hastalık gruplarına göre dağılımı

Hastalık Grubu	Hasta Sayısı	%
Nörolojik	64	12,6
İmmünolojik	53	10,4
İnfeksiyon	134	26,4
Romatolojik	68	13,3
Kardiyolojik	6	1,2
Hematolojik	168	33,1
Nefrolojik	10	2,0
Dermatolojik	5	1,0
Toplam	508	100

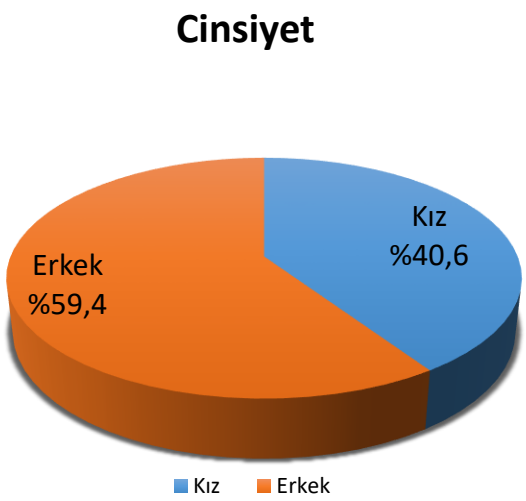
Nöroimmunolojik hastalıklar içerisinde en sık IVIG endikasyonları sırasıyla GBS, viral ensefalit, limbik ensefalit, transvers miyelit ve ADEM olarak belirlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. IVIG tedavisi verilen tüm hastaların tanılarına göre dağılımı

Hastalık Grubu	Hasta Sayısı (n=508)	%
Nörolojik Hastalıklar	64	12,6
GBS	26	5,1
Viral Ensefalit	13	2,6
Limbik Ensefalit	8	1,6
Transvers Miyelit	5	1,0
ADEM	4	0,8
Myastenia Gravis	2	0,4
Dermatomiyozit	2	0,4
Serebellit	1	0,2
Opsoklonus myoklonus sendromu	1	0,2
Paraneoplastik sendrom	1	0,2
Okulomotor sinir felci	1	0,2
İmmünolojik Hastalıklar	53	10,4
İmmün Yetmezlik	52	10,2
Enfeksiyon Hastalıkları	134	26,4
Sepsis	131	25,8
Romatolojik Hastalıklar	68	13,3
Kawasaki Hastalığı	37	7,3
Sistemik Lupus Eritematozus	13	2,6
Kardiyolojik Hastalıklar	6	1,2
Myokardit	4	0,8
Hematolojik Hatalıklar	168	33,1
İmmün Trombositopenik Purpura	105	20,7
Hemofagositik Lenfohistiyositoz	32	6,3
Nefrolojik Hastalıklar	10	2,0
Hemolitik Üremik Sendrom	7	1,4
Dermatolojik Hastalıklar	5	1,0

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalında 01.01.2011-01.01.2020 tarihleri arasında nöroimmünolojik hastalık endikasyonu ile yatırılarak IVIG tedavisi verilen %40,6'sı (n=26) kız, %59,4'ü (n=38) erkek olmak üzere 64 hasta tespit edildi (Şekil 4.1.). Kız/erkek oranı 0,68 idi.



Şekil 4.1. Nöroimmünolojik endikasyonla IVIG alan hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tüm hastaların yaş ortalaması 10,1±4,7 yıl; kız hastaların ortalama yaşı 10 ±4,9 yıl, erkek hastaların ise 11,5±4,6 yıl idi. Bu hastaların tanılarına göre hasta sayıları, tanı ve güncel yaş dağılımları Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Nöroimmünolojik hastalık endikasyonu ile IVIG tedavisi alan hastaların sayısı ve tanı yaşlarının dağılımı

Tüm Hastalar	n (%)	Ortalama	Median	Minimum	Maximum	Standart sapma
Guillain-Barre Sendromu	26 (%40,6)	10,55	10,50	1,5	17,0	4,48
Viral Ensefalit	13 (%20,3)	10,65	12,00	2,0	17,0	5,57
Limbik Ensefalit	8 (%12,5)	8,35	9,00	1,5	13,0	3,64
Transvers Miyelit	5 (%7,8)	12,60	14,00	7,0	14,0	3,13
ADEM	4 (%6,3)	5,62	5,50	1,5	10,0	3,68
Myastenia Gravis	2 (%3,1)	14,00	14,00	13,0	15,0	1,41
Dermatomyozit	2 (%3,1)	12,00	12,00	6,0	18,0	8,48
Serebellit	1 (%1,6)	12,00	12,00	12,0	12,0	
Opsoklonus Myoklonus Sendromu	1 (%1,6)	4,00	4,00	4,0	4,0	
Paraneoplastik Sendrom	1 (%1,6)	10,00	10,00	10,0	10,0	
Okülomotor sinir felci	1 (%1,6)	14,00	14,00	14,0	14,0	
Toplam	64 (%100)	10,19	10,50	1,5	18,0	4,69

Tablo 4.5. Hastaların tanı ve güncel yaşları

Hastalık	Tanı yaşı (Ort±SS)	Güncel Yaş (Ort±SS)
Guillain-Barre	10,55±4,48	15,71±5,54
Viral Ensefalit	10,65±5,57	13,92±6,73
Limbik Ensefalit	8,35±3,64	12,83±4,32
Transvers Miyelit	12,60±3,13	16,00±4,76
ADEM	5,62±3,68	13,50±4,76
Toplam	10,00±4,65	14,81±5,58

Hastaların cinsiyetleri ve tanı aldıkları hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.234) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

HASTALIK	CİNSİYET		Toplam
	Kız n (%)	Erkek n (%)	n (%)
Guillain-Barre Sendromu	8(%30,8)	18 (%47,4)	26 (%40,6)
Viral Ensefalit	7 (%26,9)	6 (%15,8)	13 (%20,3)
Limbik Ensefalit	3 (%11,5)	5 (%13,2)	8 (%12,5)
Transvers Miyelit	4 (%15,4)	1 (%2,6)	5 (%7,8)
ADEM	2 (%7,7)	2 (%5,3)	4 (%6,3)
Myastenia Gravis	1 (%3,8)	1 (%2,6)	2 (%3,1)
Serebellit	0 (%0)	1 (%2,6)	1 (%1,6)
Opsoklonus Miyoklonus Sendromu	0 (%0)	1 (%2,6)	1 (%1,6)
Dermatomyozit	1 (%3,8)	1 (%2,6)	2 (%3,1)
Paraneoplastik Sendrom	0 (%0)	1 (%2,6)	1 (%1,6)
Okülomotor sinir felci	0 (%0)	1 (%2,6)	1 (%1,6)
Toplam	26 (%100)	38 (%100)	64 (%100)

Hastaların %29,7'si ilkbahar, %21,9'u yaz, %15,6'sı sonbahar, %32,8'i ise kış mevsiminde başvurduğu görüldü. Hastaların hastaneye yatırıldıkları mevsim ve aldıkları tanılar arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0.138) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Hastaların tanı aldıkları mevsimlere göre dağılımı

	Guillain-Barre s. n(%)	Viral Ensefalit n(%)	Limbik Ensefalit n(%)	Transvers Miyelit n(%)	ADEM n(%)	Toplam n(%)	p
İlkbahar	9 (%34,6)	4 (%30,8)	3 (%37,5)	0 (%0)	1 (%25)	16 (%30,4)	0.138
Yaz	4 (%15,4)	3 (%23,1)	1 (%12,5)	1 (%20)	3 (%75)	12 (%21,4)	
Sonbahar	5 (%19,2)	3 (%23,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%14,3)	
Kış	8 (30,8)	3 (%23,1)	4 (%50)	4 (%80)	0 (%0)	19 (%33,9)	
Toplam n(%)	26 (%100)	13 (%100)	8 (%100)	5 (%100)	4 (%100)	56 (%100)	

4.2. Hastaların Tıbbi Özellikleri

Hastaların %20,3'ünde (n=13) eşlik eden hastalık mevcuttu. Bu hastaların %23,1'inde (n=3) üriner sistem bozuklukları, %30,8'inde (n=4) enfeksiyon hastalıkları, %15,4'ünde (n=2) romatizmal hastalık, %15,4'ünde (n=2) anemi, %7,7'sinde (n=1) Turner sendromu, %,7,7'sinde (n=1) epilepsi olduğu saptandı. Eşlik eden hastalığı olan hastaların %76,9'unun (n=10) takibi şifa ile, %7,6'sı (n=1) sekel, %7,6'sı (n=1) ise ölüm ile sonuçlandı. Bir hasta ise başka bir sağlık kuruluşuna sevk edilmişti. Transvers miyelit tanısı alan, eşlik eden üriner sistem anomalisi olan bu hasta, başka hastaneye sevk edildiği için hastaların tedaviye verdikleri yanıt arasında ilişki araştırılırken istatistiksel analize alınmadı. Hastaların eşlik eden hastalık durumu ve tedaviye verdikleri yanıt arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=1.0). Hastaların eşlik eden hastalık varlığına göre hastane yatışı süresi dağılımı Tablo 4.8.'te verilmiştir.

Tablo 4.8. Eşlik eden hastalık varlığında hastaneye yatış süreleri

		Hastane Yatışı		Toplam
		<28 gün n(%)	>28 gün n(%)	n(%)
Eşlik Eden Hastalık	Var	11 (%21,2)	2 (%16,7)	13 (%20,3)
	Yok	41 (%78,8)	10 (%83,3)	51 (%79,7)
Toplam n(%)		52 (%100)	12 (%100)	64 (%100)

Hastaların %26,6'sında (n=17) hastanemize başvurmadan önce ilaç kullanımı mevcut idi. Sadece bir ilaç kullanımı olan %18,8 (n=12) hasta var iken, %7,8'inde (n=5) ise birden fazla ilaç kullanımı mevcuttu. Hastaların başvurusundan önce ilaç kullanımının varlığı ile aldıkları tanı arasında (p=0.889) ve hastaların tedaviye verdikleri yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.841).

Hastaların %35,9'unda aldıkları tanı öncesinde predispozan faktör varlığı vardı, aralarında anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.023). (Tablo 4.9.). Predispozan faktör

varlığı en sık Guillain-Barre sendromu, limbik ensefalit ve ADEM tanılı hastaların %50'sinde; ikinci sıklıkta ise viral ensefalit tanılı hastaların %7,7'sinde saptandı.

Tablo 4.9. Hastaların tanılarına göre predispozan faktör varlığının dağılımı

		Guillain-Barre s. n (%)	Viral Ensefalit n (%)	Limbik Ensefalit n (%)	Transvers Miyelit n (%)	ADEM n (%)	Toplam n (%)	p
Predispozan Faktör	**Var**	13 (%50)	1 (%7,7)	4 (%50)	0 (%0)	2 (%50)	20 (%35,7)	0.023
	Yok	13 (%50)	12 (%92,3)	4 (%50)	5 (%100)	2 (%50)	36 (%64,3)	
Toplam n (%)		26 (%100)	13 (%100)	8 (%100)	5 (%100)	4 (%100)	56 (%100)	

Guillain-Barre sendromu, viral ensefalit, transvers miyelit, ADEM tanısı konulan hastaların en sık hastane başvuru nedeni motor defisit olduğu; limbik ensefalit hastalarının ise en sık başvuru nedeninin nöbet geçirme olduğu saptandı (Tablo 4.10.). Hastaların hastaneye başvuru nedenleri ile tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$).

Tablo 4.10. Hastaların hastaneye başvuru nedenleri

		Guillain-Barre s. n(%)	Viral Ensefalit n(%)	Limbik Ensefalit n(%)	Transvers Miyelit n(%)	ADEM n(%)	Toplam n(%)	p
Hastaneye Başvuru Nedenleri	**Motor Defisit**	21 (%80,8)	8 (%61,5)	0 (%0)	3 (%60)	2 (%50)	34 (%61,8)	<0.001
	Ataksi	0 (%0)	0 (%0)	2 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%3,6)	
	Duyu Defisiti	2 (%7,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%25)	3 (%5,5)	
	Motor ve Duyu Defisiti	3 (%11,5)	1 (%7,7)	0 (%0)	2 (%40)	0 (%0)	6 (%10,9)	
	Serebellar Sistem Bulguları	0 (%0)	2 (%15,4)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%25)	3 (%5,5)	
	Nöbet	0 (%0)	2 (%15,4)	6 (%75)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%12,7)	
Toplam n(%)		26 (%100)	13 (%100)	8 (%100)	5 (%100)	4 (%100)	56 (%100)	

IVIG tedavisi verilen 64 hastanın %57,8'i (n=37) servise, %42,2'si (n=27) yoğun bakıma yatırıldı (Tablo 4.11.). İstatistiksel analiz sonucunda hastaların izlendiği yer (servis/yoğun bakım) ile tedavi sonrası prognozu (p=0.009) ve sağkalım arasında (p=0.011) anlamlı bir ilişki mevcuttu. Servise yatırılan hastaların hiçbirinin izleminde ölüm görülmezken, yoğun bakıma yatırılan hastaların %18,5'inin (n=5) takibi ölüm ile sonuçlandı.

Yoğun bakıma yatırılan hastalarımızın beklenen ölüm oranları, PRISM skoru ve Glasgow koma skorları Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Servis ve yoğun bakıma yatırılan hastaların tanılarına göre dağılımları

	Servis n (%)	**Yoğun Bakım n (%)**	**Toplam n (%)**
Guillain-Barre Sendromu	18 (%48,6)	8 (%29,6)	26 (%40,6)
Viral Ensefalit	5 (%13,5)	8 (%29,6)	13 (%20,3)
Limbik Ensefalit	1 (%2,7)	7 (%25,9)	8 (%12,5)
Transvers Miyelit	3 (%8,1)	2 (%7,4)	5 (%7,8)
ADEM	2 (%5,4)	2 (%7,4)	4 (%6,3)
Myastenia Gravis	2 (%5,4)	0 (%0)	2 (%3,1)
Serebellit	1 (%2,7)	0 (%0)	1 (%1,6)
Opsoklonus Miyoklonus Sendromu	1 (%2,7)	0 (%0)	1 (%1,6)
Dermatomyozit	2 (%5,4)	0 (%0)	2 (%3,1)
Paraneoplastik Sendrom	1 (%2,7)	0 (%0)	1 (%1,6)
Okülomotor Sinir Felci	1 (%2,7)	0 (%0)	1 (%1,6)
Toplam n(%)	37 (%100)	27 (%100)	64 (%100)

Tablo 4.12. Yoğun bakıma yatırılan hastaların beklenen ölüm oranları, PRISM skoru ve Glasgow koma skorları

Hastalık	Beklenen Ölüm Oranı (Ort±SS)	PRISM Skoru (Ort±SS)	GKS (Ort±SS)
Guillain-Barre sendromu	0,62±0,43	0,28±,48	14,96±,19
Viral Ensefalit	9,85±5,23	11,24±5,30	10,46±5,56
Limbik Ensefalit	6,64±7,94	7,50±6,37	10,71±4,38
Transvers Miyelit	1,80±1,41	3,00±4,24	12,40±5,27
ADEM	1,55±1,06	2,50±3,53	15,00±0
Toplam	4,99±6,05	5,69±6,18	13,13±3,93

İstatistiksel analize alınan hastaların hastane yatışında sırasında sadece viral ensefalit tanısı alan %1,8 (n=1) hastanın trakeotomisi mevcuttu. Gastrostomisi olan hasta yoktu. Hastaların %18,2'si (n=10) ventilatörde izlenmişti. Hastaların %25,5'inde (n=14) nazogastrik sonda ile enteral beslenme yapılmıştı. Gruplar arasında ventilatör desteği arasında anlamlı bir fark varken, trakeostomi ve nazogastrik sonda kullanımı arasında anlamlı bir fark saptanmadı, sırasıyla p=0.048, p=0.536, p=0.254. En çok ventilatör kullanımı %30,8 oranla viral ensefalit hastalarında idi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların tanılarına göre trakeostomi /gastrostomi/ ventilatör desteği / nazogastrik sonda kullanımı

		Guillain-Barre s. n (%)	Viral Ensefalit n (%)	Limbik Ensefalit n (%)	Transvers Miyelit n (%)	ADEM n (%)	Toplam n (%)	p
Trakeostomi	**Var**	0 (%0)	1 (%7,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1,8)	0.536
	Yok	26 (%100)	12 (%92,3)	8 (%100)	5 (%100)	4 (%100)	55 (%98,2)	
Gastrostomi	**Var**	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Yok	26 (%100)	13 (%100)	8 (%100)	5 (%100)	4 (%100)	55 (%100)	
Ventilatör Desteği	**Var**	1 (%4)	4 (%30,8)	1 (%12,5)	2 (%40)	2 (%50)	10 (%17,9)	0.048
	Yok	25 (%96)	9 (%69,2)	7 (%87,5)	3 (%60)	2 (%50)	56 (%82,1)	
Nazogastrik Sonda	**Var**	3 (%11,5)	4 (%30,8)	3 (%37,5)	2 (%40)	2 (%50)	14 (%25)	0.254
	Yok	23 (%88,5)	9 (%69,2)	5 (%62,5)	3 (%60)	2 (%50)	42 (%75)	
Toplam n(%)		26 (%100)	13 (%100)	8 (%100)	5 (%100)	4 (%100)	56 (%100)	

4.3. Hastaların Fiziksel Özellikleri

Hastaların %87,1'inde (n=50) hastane başvurusunda bilinç durumu açık idi, %7,8'inde (n=5) konfüzyon, %3,1'inde (n=2) stupor, %10,9'unda (n=7) koma görüldü. Hastaların başvurudaki bilinç durumu ile IVIG tedavisine verdikleri yanıt açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.356) (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. Hastaların başvurusundaki bilinç durumu ve tedavi sonrası prognozu arasında ilişki

		Sağ n(%)	Sekel n(%)	Eksitus n(%)	Toplam n(%)	p
Bilinç Durumu	Normal	42 (%82)	5 (%100)	3 (%60)	50 (%82)	0.356
	Konfüzyon	3 (%6)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%5)	
	Stupor	1 (%2)	0 (%0)	1 (%20)	2 (%3,2)	
	Koma	5 (%10)	0 (%0)	1 (%20)	6 (%9,8)	
Toplam n(%)		51 (%100)	5 (%100)	5 (%100)	61 (%100)	

Hastaların %4,7'sinin (n=3) fizik muayenesinde meningeal irrritasyon bulgusu vardı. Meningeal irritasyon bulgusu pozitif olan hastaların %33,3'ü (n=1) Guillain-Barre sendromu, %33,3'ü (n=1) limbik ensefalit, %33,3'ü (n=1) ise transvers miyelit tanısı aldı. Guillain-Barre sendromu tanısı alan 26 hastanın %3,8 (n=1) hemiparezi, %46,2'sinde (n=12) paraparezi, %50'sinde (n=13) kuadriparezi saptandı. Viral ensefalit tanısı alan 13 hastanın %7,7'sinde (n=1) hemiparezi, %15,4'ünde (n=2) paraparezi, %53,8'inde (n=7) kuadriparezi saptandı. Limbik ensefalit tanısı alan hastaların %12,5'inde (n=1) kuadriparezi, %25'inde (n=2) hemiparezi saptandı. Transvers miyelit tanısı alan 5 hastanın %40'ında (n=2) monoparazi, %20'sinde (n=1)

hemiparazi, %20'sinde (n=1) paraparezi, %20'sinde (n=1) kuadriparezi saptandı. ADEM tanısı alan 4 hastanın %25'inde (n=1) kuadriparezi saptandı.

4.4. Hastaların Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Hastaların tanılarına göre kan ve BOS laboratuvar bulguları ortalama değerleri (ort) ve standart sapması (ss) aşağıdaki Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hastaların tanılarına göre kan ve BOS laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Guillain-Barre s. (ort±ss)	Viral Ensefalit (ort±ss)	Limbik Ensefalit (ort±ss)	Transvers Miyelit (ort±ss)	ADEM (ort±ss)	Toplam (ort±ss)
Hemoglobin	13,38± 1,39	11,92± 2,55	11,96± 1,76	10,48± 2,36	11,9± 1,30	12,50±2,03
Lökosit	9001,92± 3408,85	10933,85± 5088,35	10107,00± 6207,0	13018± 8525,11	9565± 1592,34	10077,82±4 787,10
Nötrofil	4845,77± 2789,81	7536,92± 4188,68	7570,00± 4962,85	10676± 8766,29	5265± 2707,68	6488,91±44 61,67
Lenfosit	3268,80± 1345,76	2216,15± 1998,82	2706,25± 2514,44	1580± 554,07	3735± 3159,67	2801,85±18 78,04
Platelet	299038,46± 57777,83	286846,15± 95540,43	323125,00 147471,48	179400	285500	288527,27± 99894,73
Procalsitonin	0,06± 0,05	0,90± 2,47	8,37± 14,4	1,39± 2,5	0,68±	1,60±5,12
Crp	2,69± 7,71	14± 31,92	2,71± 2,9	3,92± 6,85	0,46±0,29	5,72±17,9
Sedimentasyon	20,57± 14,88	27,75± 25,37	21,85± 29,4	30,60± 7,82	19,75± 4,03	23,60±19,19
Laktat	1,71± 1,16	1,93± ,758	1,60±0,8	2,05± 0,353	1,40± 0,10	1,78±,843
D dimer	0,56± ,639	2,70± 4,09	0,76±0,60	23,08± 19,83	0,435± ,37	4,70±10,30
Albumin	4,45± ,381	4,08± ,62	4,42±0,89	4,26± 0,82	4,50± 0,70	4,35±0,60
Vitamin D	19,95± 4,31	12,84± 3,08	17,66± 0,72	8,70	-	14,85±4,53
B12	581,42± 400,92	425,50± 311,07	355,50± 134,40	370± 300,04	370,67± 68,59	467,67±324, 56
TSH	2,63± 1,72	2,45± 1,38	3,30±3,70	2,37± 1,59	2,48± 0,45	2,44±1,41
T4	1,45±0,75	1,26± 0,22	1,07± 0,62	1,528± 0,35	1,07±0,26	1,33±,53
BOS Protein	54,61± 51,93	31,66± 15,97	22,90± 8,71	56,50± 41,71	53,2± 30,13	47,04±42,53
BOS Glukoz	63,30± 13,94	68,88± 10,16	73,50± 11,81	83,50± 34,64	66,0± 12,53	66,81±14,50
Eş Zamanlı Kan Glukozu	84,30± 14,19	101,0± 30,1	94,75± 19,60	103,50± 2,1	106,3± 16,5	91,06±18,77

Viral markerlarına bakılan 36 hastanın %36,1'inde (n=13) pozitiflik saptanmış idi, limbik ensefalit tanılı hastalarımızın viral markerında pozitiflik görülmedi (Tablo 4.16.). Viral marker pozitifliği saptanan hastalarda saptanan mikroorganizma sonuçları Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Viral marker bakılan hastaların sonuçları

		Guillain-Barre s. n(%)	Viral Ensefalit n(%)	Limbik Ensefalit n(%)	Transvers Miyelit n(%)	ADEM n(%)	Toplam n(%)
Viral Marker	Pozitif	5 (%35,7)	4 (%44,4)	0 (%0)	3 (%75)	1 (%33,3)	13 (%36,2)
	Negatif	9 (%64,3)	5 (%55,6)	6 (%100)	1 (%25)	2 (%66,7)	23 (%63,8)
Toplam n(%)		14 (%100)	9 (%100)	6 (%100)	4 (%100)	3 (%100)	36 (%100)

Tablo 4.17. Viral marker pozitifliği saptanan hastalarda saptanan mikroorganizma sonuçları

		Guillain-Barre s. n(%)	Viral Ensefalit n(%)	Transvers Miyelit n(%)	ADEM n(%)	Toplam n(%)
Viral Marker	EBV	0 (%0)	1 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%7,7)
	Varicella Zoster Virüs	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%7,7)
	Mycoplasma Pneumonia	2 (%40,0)	1 (%25)	1 (%33,3)	0 (%0)	4 (%30,8)
	HSV	1 (%20)	2 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%23,1)
	CMV	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%7,7)
	Parvovirüs	0 (%0)	0 (%0)	1 (%33,3)	0 (%0)	1 (%7,7)
	Kabakulak	1 (%20)	0 (%0)	1 (%33,3)	0 (%0)	2 (%15,4)
Toplam n(%)		5 (%100)	4 (%100)	3 (%100)	1 (%100)	13 (%100)

İki hastada (%3,1) kan PZR çalışılmış ve sonucu negatif bulunmuştu. Nazofarengeal PZR çalışılan %6,2 (n=4) hastanın %25'inde (n=1) viral ensefalit,

%25'inde (n=1) transvers miyelit, %25'inde (n=1) dermatomiyozit tanısı mevcut idi, nazofarengeal PZR çalışılan bu hastaların %75'inde (n=3) pozitiflik görüldü. Hastaların %7,8'inde (n=5) BOS PZR çalışıldı; bu hastaların tümünde sonuç negatifti. Viral ensefalit tanısı alan bir hastanın (%1,5) gaita PZR'sinde Campylobacter jejuni pozitifliği saptandı.

Lomber ponksiyon (LP) 37 hastada yapılmış idi, bu hastaların makroskopik BOS incelemesinde %94,5'inin (n=35) berrak, %2,7'sinin (n=1) hemorajik, %2,7'sinin (n=1) ise bulanık olduğu görüldü. Boyasız BOS incelemesinde hastaların %5,4'ünde (n=7); boyalı BOS incelemesinde ise ikisinde %2,7 pleositoz saptandı. Tanılara göre LP yapılma oranları; GBS'de %76,9 (n=20), viral ensefalitte %61,5 (n=8), limbik ensefalitte %50 (n=4), transvers miyelitte %40,0 (n=2), ADEM'de %75 (n=3) idi. Hastaların %61,8'inden (n=34) BOS kültürü alınmıştı, bir hastada (%2,9) gram pozitif bakteri üremesi görüldü. Guillain-Barre sendromu tanılı bir hastanın BOS kültüründe gram pozitif bakteri üremesi görüldü, ancak bu üreme kontaminasyon olarak değerlendirildi.

Kan kültürü 35 hastada alınmış idi; bunların %28,6'sında (n=10) kan kültüründe üreme görüldü. Bu hastaların %50'sinde (n=5) gram pozitif, %40'ında (n=4) gram negatif bakteri, %10'unda (n=1) fungal üreme saptandı. İki limbik ensefalit, bir ADEM tanılı hastanın yatış anında alınan kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi görülmüştü. Diğer hastaların kan kültürü pozitifliği ise hastaneye yattıktan üç günden daha fazla bir süre sonra saptandığı için hastane enfeksiyonu olarak değerlendirildi.

Elektroensefalografi tetkiki 17 hastaya yapılmış idi. Elektroensefalografisi çekilen limbik ensefalit tanılı dört hastanın üçünde (%75), GBS tanılı dört hastanın birinde (%25), ayrıca viral ensefalit ve ADEM tanılı birer hastada EEG'de patolojik bulgu raporlanmış idi.

Elektromiyografi tetkiki 29 hastaya yapılmış idi. Elektromiyografisi çekilen 21 GBS'li hastanın %61,9'unda (n=13), beş viral ensefalit tanılı hastanın %60'ında (n=3), ayrıca iki ADEM ve bir limbik ensefalit tanılı hastada patolojik bulgu raporlanmış idi. Bulgu saptanan 13 GBS'li hastanın %38,4'ünde (n=5) aksonal etkilenimli motor nöropati, %30,7'sinde (n=4) demiyelinizan nöropati, %15,3'ünde (n=2) motor yanıtta

azalma, %15,3'ünde (n=2) polinöropati saptandı. Üç viral ensefalit hastasının %66,7'sinde (n=2) aksonal etkilenimli motor nöropati, %33,3'ünde (n=1) polinöropati saptandı. ADEM tanılı iki hastada, limbik ensefalit tanılı bir hastada ise aksonal etkilenimli motor nöropati raporlanmış idi.

Kraniyal BT tetkiki 26 hastada yapılmış idi. Anormal kraniyal BT bulgusu olan %19,2 (n=5) hasta mevcuttu. Kraniyal BT'de viral ensefalit tanılı dokuz hastanın %22,2'sinde (n=2) beyin ödemi raporlanmış idi. Limbik ensefalit tanılı üç hastanın birinde beyin ödemi, ikisinde ise beyin infarktı saptandı.

Kraniyal MRG tetkiki yapılan 36 hastanın 20'sinde (%55,5) anormal bulgu saptandı. Görüntülemede bulgu saptanan beş GBS tanılı hastadan %60'ında (n=3) hiperintens alanlar, %20'sinde (n=1) periventriküler sinyal değişiklikleri; sekiz viral ensefalit tanılı hastanın %37,5'inde (n=3) beyin ödemi, %12,5'inde (n=1) iskemik alanlar, %25'inde (n=2) hiperintens alanlar, %12,5'inde (n=1) difüzyon kısıtlılığı; ADEM tanılı üç hastanın %33,3'inde (n=3) iskemik alanlar, %33,3'ünde (n=1) hiperintens alanlar saptandı.

Spinal MRG tetkiki yapılan 28 hastanın %46,4'ünde (n=13) bulgu saptandı. Guillan Barre tanılı yedi hastanın %14,2'sinde (n=1) leptomeningeal kontrastlanma, %57,1'inde (n=4) radiküler kontrastlanma, %14,2'sinde (n=1) intervertebral diskte bulging, %14,2'sinde (n=1) sinir köklerinde inflamatuvar kontrastlanma artışı; iki viral ensefalit tanılı hastanın %50'sinde (n=1) medulla spinaliste intramedüller sinyal artışı; dört transvers miyelit hastasının %25'inde (n=1) medulla spinaliste hipodens alanlar, %25'inde (n=1) radiküler kontrastlanma, %25'inde (n=1) medulla spinaliste intrameduller sinyal artışı, %25'inde (n=1) intervertebral diskte bulging; spinal görüntüleme yapılan ADEM tanılı bir hastada ise medulla spinaliste intrameduller sinyal artışı saptandı.

4.5. Uygulanan Medikal Tedavilere Göre Olguların Değerlendirilmesi

Hastanede yatışı sırasında yedi hasta vazopressör desteği almıştı. Viral ensefalit tanılı hastaların %23,1'i (n=3), transvers miyelit tanılı hastaların %40'ı (n=2), ADEM tanılı hastaların %50'sinin (n=2) izlemde vazopressör tedavisi aldığı tespit edildi.

Hastanede yatışı sırasında hastaların %31,3'ü (n=20) steroid tedavisi almıştı. Guillain-Barre sendromu tanılı hastaların %7,7'si (n=2), viral ensefalit tanılı hastaların %30,8'inin (n=4), limbik ensefalit tanılı hastaların %57,1'inin (n=4), transvers miyelit tanılı hastaların %60'ının (n=3) ADEM tanılı hastaların %75'inin (n=3) izlemde steroid tedavisi aldığı tespit edildi. IVIG tedavisine ek olarak steroid tedavisi alan ve almayan hastaların sağkalım oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.171) (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. IVIG tedavisine ek olarak steroid tedavisi alan ve almayan hastaların sağkalım oranlarının karşılaştırılması

		Sağkalım		Toplam	p
		Sağ n(%)	Eksitus n(%)	n(%)	
Steroid tedavisi	**Verildi**	17 (%28,8)	3 (%60)	20 (%31,25)	0.171
	Verilmedi	42 (%71,2)	2 (%40,0)	44 (%68,75)	
Toplam n(%)		59 (%100)	5 (%100)	64 (%100)	

Viral ensefalit tanılı üç, GBS ve ADEM tanılı ikişer, transvers miyelit ve limbik ensefalit tanılı birer hastaya transfüzyon uygulanmıştı.

Plazmaferez tedavisi dokuz hastaya uygulanmış idi. Guillain-Barre sendromu tanılı hastalarının %3,8'ine (n=1), viral ensefalit hastalarının %23,1'ine (n=3), limbik ensefalit hastalarının %37,5'ine (n=3), transvers miyelit hastalarının %40'ına (n=2) plazmaferez uygulanmıştı. Plazmaferez tedavisi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı (p=0.027) (Tablo 4.19). Plazmaferez uygulanan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu saptandı.

Tablo 4.19. Plazmaferez tedavisi ile sağkalım ilişkisi

		Sağkalım		Toplam	p
		Sağ n(%)	Eksitus n(%)	n (%)	
Plazmaferez tedavisi	Verildi	6 (%10,2)	3 (%60)	9 (%14,1)	0.027
	Verilmedi	53 (%89,8)	2 (%40)	55 (%85,9)	
Toplam n(%)		59 (%100)	5 (%100)	64 (%100)	

Hastalar plazmaferez sonrası tedaviye alınan klinik yanıt açısından değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı (p=0.011). Plazmaferez uygulanan hastalarda şifa ile taburcu olma oranı (%11,1) plazmaferez yapılmayanlara göre daha düşük idi (%88,9) (Tablo 4.20.).

Tablo 4.20. Plazmaferez tedavisi ile tedavi sonrası prognoz arasında ilişki

		Prognoz			Toplam	p
		Şifa n(%)	Sekel n(%)	Eksitus n(%)	n (%)	
Plazmaferez tedavisi	Verildi	5 (%11,1)	0 (%0)	3 (%60)	8 (%15,1)	0.011
	Verilmedi	40 (%88,9)	3 (%100)	2 (%40)	45 (%84,9)	
Toplam n(%)		45 (%100)	3 (%100)	5 (%100)	61 (%100)	

4.6. Hastalarımızda IVIG Tedavisi Sırasında Görülen Yan Etkiler

Hastalarımızda IVIG tedavisi sırasında inme, böbrek yetmezliği, miyokard infarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner emboli, anaflaksi, aseptik menenjit gibi komplikasyonlar gelişmedi. Hastaların %6,2'sinde (n=4) yan etki görüldü. Bu hastaların %4,6'sında (n=3) erken dönem hızlı yan etki olarak ateş görülmüştü ve hastalık tanısı ile saptanan yan etki arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.598) (Tablo 4.21.). IVIG tedavisi sonrası ateş yan etkisi ile hastaların aldığı toplam IVIG dozu arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.976). Miller Fisher sendromu tanılı bir

hastada ise erken dönem hızlı yan etki olarak şiddetli karın ağrısının geliştiği ve infüzyonun sonlandırıldığı görüldü. Ağrı yan etkisi ile hastaların tanıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.062).

Tablo 4.21. Hastalarda IVIG tedavisi sırasında görülen yan etkiler ve tanılarına göre yan etkilerin dağılımı

		Guillain-Barre s. n (%)	ADEM n (%)	Viral Ensefalit n (%)	Limbik Ensefalit n (%)	Transvers Miyelit n (%)	Toplam n (%)	p
Ateş	**Var**	1 (%3,8)	0 (%0)	2 (%15,4)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%5,3)	0.598
	Yok	25 (%96,2)	4 (%100)	11 (%84,6)	8 (%100)	5 (%100)	53 (%94,7)	

4.7. Hastaların Hastaneye Yatış Süreleri ve Tedaviye Verdikleri Yanıt

Hastaların hastanede yatış süresi ortalama 20,3±2,8 gün, minimum 5, maksimum 129 gün idi. Hastaların, hastaneye ilk yatırıldığı gün ile polikliniğe son başvurduğu veya eksitus olduğu tarihler arasındaki ortalama izlem süresi 14,2±12,3 ay idi. Hastaların tanıları ile hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.001). Tedaviye en fazla iyileşme yanıtı veren GBS'li hastalarda ortalama yatış süresinin en az olduğu görüldü. Hastaların şifa ile taburcu edilme oranı arttıkça hastane yatış süresinin kısaldığı saptandı. Tanılara göre hastanede yatış süreleri Tablo 4.22'de verilmiştir.

Tablo 4.22. Hastaların hastaneye yatış süreleri

	Hastane yatış süreleri (Gün)				
	Ort	**ss**	**Median**	**Q1**	**Q3**
GBS	12	8	9	7	13
Viral Ensefalit	21	17	14	11	23
Transvers Miyelit	31	22	27	21	34
ADEM	66	67	64	8	123
Limbik Ensefalit	20	13	19	10	27

Hastaların tedaviye verdikleri yanıt ile hastanede yatış süreleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p=0.01). Hastanede yatış süreleri ile izleminde şifa/sekel/eksitus durumu ikili karşılaştırma ile analiz edildiğinde; yatış süresi/şifa durumu ve yatış süresi/eksitus durumu arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.009). Şifa ile taburcu edilen hastalarda hastane süresinin daha kısa olduğu saptandı. Hastane yatış süreleri ve şifa/sekel ile taburcu edilme durumu ya da sekel/eksitus durumu arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı, sırasıyla p=1.0, p=0.55. (Tablo 4.23.).

Tablo 4.23. Hastaların hastanede yatış süreleri ile prognoz ilişkisi

	Hastane Yatış Süreleri (Gün)				
	Ort	**ss**	**Median**	**Q1**	**Q3**
Şifa	17	19	11	8	16
Sekel	17	8	21	8	22
Eksitus	58	44	53	29	66

Çalışmada hastaların tanıları ve hastane yatış süreleri arasında Kruskal Wallis testinde anlamlı bir sonuç çıktığından (p=0.037), Dunn testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Ancak anlamlı bir sonuç elde edilemedi (Tablo 4.24.). Bu durumun hasta gruplarındaki kişi sayısının az olması ve verilerin dağılım özelliklerine bağlı olabileceği düşünüldü.

Tablo 4.24. Hastaneye yatış süreleri arasında ikili karşılaştırmalar

Hastaneye Yatış Süreleri	**p**
Guillain-Barre Sendromu-Limbik Ensefalit	0.413
Guillain-Barre Sendromu-Viral Ensefalit	0.195
Guillain-Barre Sendromu-ADEM	1.0
Guillain-Barre Sendromu-Transvers Miyelit	0.214
Limbik Ensefalit-Viral Ensefalit	1.0
Limbik Ensefalit-ADEM	1.0
Limbik Ensefalit-Transvers Miyelit	1.0
Viral Ensefalit-ADEM	1.0
Viral Ensefalit-Transvers Miyelit	1.0
ADEM-Transvers Miyelit	1.0

4.8. Hastaların Tedaviye Verdikleri Yanıt ve Prognoz

Nöroimmünolojik hastalık endikasyonu ile IVIG tedavisi alan tüm hastaların %79,7'si (n=51) şifa ile, %7,8'i (n=5) sekel ile taburcu edildi; %7,8'i (n=5) eksitus olmuş idi. Hastaların %4,7'si (n=3) ise izlem sırasında başka sağlık kuruluşlarına sevk edilmiş idi.

Hastalarımızın tanı aldıkları hastalıklar ile IVIG tedavisi sonrasında izlemdeki prognozlarını karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizde hastanemizden başka bir merkeze sevk edilen GBS, transvers miyelit ve ADEM tanılı üç hasta analize alınmadı. Her iki grup arasında yapılan analizde anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.124) (Tablo 4.25.).

Tablo 4.25. Hastaların IVIG tedavi sonrası prognozu

	Prognoz				Toplam n(%)
	Şifa	Sekel	Ölüm	Sevk	
GBS	25 (%49)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%33,3)	26 (%40,6)
Viral Ensefalit	10 (%19,6)	1 (%20)	2 (%40)	0 (%0)	13 (%20,3)
Limbik Ensefalit	6 (%11,8)	1 (%20)	1 (%20)	0 (%0)	8 (%12,5)
Transvers Miyelit	2 (%3,9)	1 (%20)	1 (%20)	1 (%33,3)	5 (%7,8)
ADEM	2 (%3,9)	0 (%0)	1 (%20)	1 (%33,3)	4 (%6,3)
Myastenia Gravis	2 (%3,9)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%3,1)
Dermatomiyozit	0 (%0)	2 (%40)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%3,1)
Serebellit	1 (%2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1,6)
Opsoklonus Myoklonus Sendromu	1 (%2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1,6)
Paraneoplastik Sendrom	1 (%2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1,6)
Okülomotor Sinir Felci	1 (%2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1,6)
Toplam n(%)	51 (%100)	5 (%100)	5 (%100)	3 (%100)	64 (%100)

Nörolojik defisit ile taburcu edilen beş hastanın izleminde bulgularının %60'ının (n=3) tamamen düzeldiği, %40'ının (n=2) ise devam ettiği görüldü.

Hastaların hastane başvurusundaki ilk muayenelerindeki Glasgow koma skorları ile izlemde sağkalımları arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.013). Glasgow koma skoru yüksek olan hastalarda sağkalım oranının yüksek olduğu, GKS'si düşük hastalarda ise mortalitenin yüksek olduğu saptandı. Hastaların başvurusunda hesaplanan yoğun bakım beklenen ölüm oranı (p=0.056) ve PRISM skoru ile izlemde sağkalımı arasında ise anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0.062). İzlemi sağ ve ölüm ile sonuçlanan hastaların beklenen ölüm oranları, PRISM skorları, Glasgow koma skorları Tablo 4.26'da verilmiştir.

IVIG dozu, IVIG verilen toplam gün sayısı ve tedavi boyunca alınan toplam IVIG miktarı ile hastaların tedaviye verdikleri yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı; sırasıyla, p=0.406, p=0.310, p=0.488.

Tablo 4.26. Sağkalım ile başvuru anındaki beklenen ölüm oranları, PRISM skorları ve Glasgow koma skorları arasındaki ilişki

	Sağ					Eksitus				
	Ort	**ss**	**Median**	**Q1**	**Q3**	**Ort**	**ss**	**Median**	**Q1**	**Q3**
Beklenen Ölüm Oranı	3,35	3,85	1,00	0,80	7,60	11,26	9,08	15,00	2,80	15,70
PRISM Skoru	4,37	5,26	1,00	0,00	11,00	10,74	7,41	15,00	6,00	15,70
GKS	14	3	15	15	15	8	7	3	3	15

Hastaların sağkalım durumuna göre aldıkları IVIG tedavisi dozu ile tedavi aldıkları gün sayıları tablo 4.27'de gösterilmiştir.

Tablo 4.27. Hastaların sağkalım durumuna göre aldıkları IVIG tedavisi dozu ile tedavi aldıkları gün oranları

	Sağkalım									
	Sağ					Eksitus				
IVIG Tedavisi	**Ort**	**ss**	**Median**	**Q1**	**Q3**	**Ort**	**ss**	**Median**	**Q1**	**Q3**
Doz (mg/kg/gün)	515	235	400	400	400	420	45	400	400	400
Tedavi Gün Sayısı	5	4	5	4	5	6	3	5	5	7

Hastaların IVIG ile tedavi edildikleri gün sayısı ile şifa ile taburcu olma durumu arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (p<0.0001). Hastaların IVIG tedavisi aldığı gün sayısı arttıkça şifa ile taburcu olma durumunda azalma saptandı. Hastaların sekel ile taburcu olma durumu ile IVIG ile tedavi edildikleri gün sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (p<0.002). Başka bir deyişle, hastaların IVIG tedavisi aldığı gün sayısı arttıkça sekel ile taburcu olma oranında artış saptandı. Mortalite ile IVIG tedavisi alınan gün sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.858). Toplam IVIG dozu ile görülen yan etki arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.976).

Hastaların aldıkları tanılar ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.133) (Tablo 4.28.).

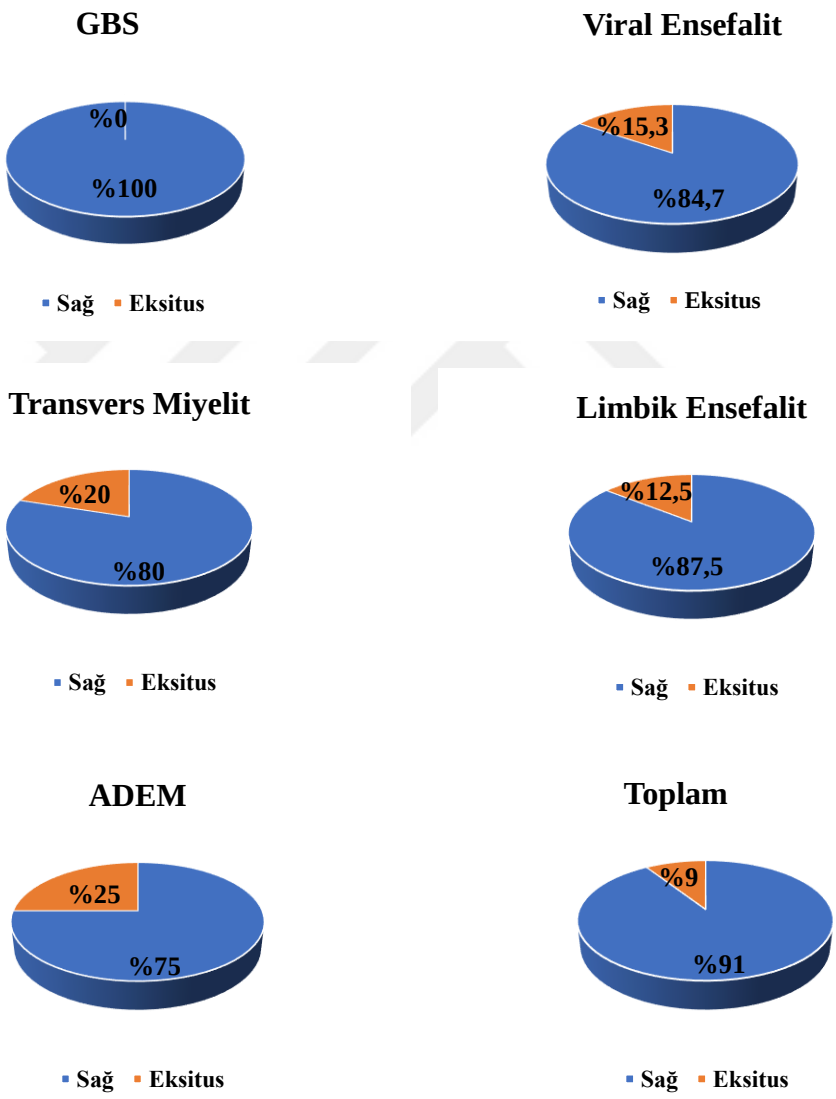
Tablo 4.28. Tanı-prognoz ilişkisi

Hastalıklar	Şifa n(%)	Sekel n(%)	Ölüm n(%)	Toplam n(%)	p
GBS	25 (%56,8)	0 (%0)	0 (%0)	25 (%48,1)	0.133
ADEM	2 (%4,5)	0 (%0)	1 (%20)	3 (%5,8)	
Viral Ensefalit	10 (%22,7)	1 (%33,3)	2 (%40)	13 (%25)	
Limbik Ensefalit	6 (%13,3)	1 (%33,3)	1 (%20)	8 (%15,1)	
Transvers Miyelit	2 (%4,5)	1 (%33,3)	1 (%20)	4 (%7,7)	
Toplam n(%)	45 (%100)	3 (%100)	5 (%100)	53 (%100)	

Predispozan faktör birlikteliği olan %90,9 (n=20) hasta şifa ile taburcu edilirken; %9,1'i (n=2) eksitus olmuştu. Predispozan faktörü olmayan hastalarda ise %79,4 (n=31) hasta şifa ile; %12,8'i (n=5) sekel ile taburcu edilirken; %7,8'i (n=3) ise eksitus olmuştu. IVIG tedavisi alan hastalarda predispozan faktör birlikteliği ile tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.576).

İzlemde nöroimmünolojik endikasyon ile IVIG tedavisi alan tüm hastaların %92,2'sinin (n=59) yaşadığı, %7,8'sinin (n=5) ise eksitus olduğu saptandı. Viral

ensefalit hastalarının %15,3'ü (n=2), limbik ensefalit hastalarının %12,5'i (n=1), transvers miyelit hastalarının %20'si (n=1), ADEM hastalarının %25'inin (n=1) eksitus olduğu saptandı (Şekil 4.2). Guillain-Barre sendromlu hastalarda mortalite saptanmadı. Viral ensefalit, transvers miyelit, ADEM tanılı hastalarımızın eksitus nedenlerinin çoklu organ yetmezliği ve sepsis olduğu görüldü. Hastaların tanıları ile sağkalım durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.186).



Şekil 4.2. Hastaların tanılarına göre sağkalım dağılımı

Hastaların 12'sine birden fazla IVIG tedavisinin uygulandığı görüldü. Bu hastaların %58,3'ünün (n=7) şifa ile, %16,7'sinin (n=2) sekel ile taburcu edildiği, %25'inin (n=3) eksitus olduğu saptandı. Tekrarlayan IVIG tedavisi ile hastaların tedaviye verdikleri yanıt (p=0.023) ve hastaların sağkalım durumu (p=0.042) arasında anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 4.30.). IVIG doz tekrarı yapılan hastalarda, yapılmayanlara göre mortalitenin daha fazla olduğu görüldü.

Tablo 4.30. Tekrarlayan IVIG uygulaması ile sağkalım arasındaki ilişki

		Sağ n(%)	**Eksitus n(%)**	**Toplam n(%)**
Tekrarlayan IVIG uygulaması	**Yapılmadı**	50 (%84,7)	2 (%40)	52 (%81,3)
	Yapıldı	9 (%15,3)	3 (%60)	12 (%18,8)
Toplam n(%)		59 (%100)	5 (%100)	64 (%100)

4.9. Cinsiyete Göre Tedavi Yanıtı ve Prognozu

Kız hastaların takibinde %72'si (n=18) şifa ile, %12'si (n=3) sekel ile, %16'sı (n=4) ölüm ile sonuçlandı. Erkeklerin ise %91'i (n=33) şifa ile, %6'sı (n=2) sekel ile, %3'ü (n=1) ölüm ile sonuçlandı. Hastaların cinsiyetleri ve IVIG tedavisi sonrasında tedaviye verdiği yanıt arasında anlamlı ilişki görülmedi (p=0.096).

Çalışmamıza dahil edilen seçilmiş hastalıkların (GBS, viral ensefalit, transvers miyelit, limbik ensefalit, ADEM) ayrı ayrı demografik ve tıbbi verileri aşağıda incelenmiştir.

4.10. Tanılarına Göre Hastaların Değerlendirmesi

4.10.1. Guillain-Barre Sendromu

Çalışmamızdaki GBS hastalarının %30,8'i (n=8) kız, %69,2'si (n=18) erkekti. Kız/erkek oranı 0.44 idi. Ortalama tanı yaşı 10,55±0,88 yıl, minimum yaş 1,5, maksimum yaş ise 17 idi. Hastaların %34,6'sı (n=9) ilkbahar, %15,4'ü (n=4) yaz, %19,2'si (n=5) sonbahar ayında, %30,8'i (n=8) ise kış ayında tanı aldı. Hastaların

%69,2'si (n=18) servise, %30,8'i (n=8) yoğun bakıma yatırılmıştı. Hastaların %84,6'sında (n=22) motor defisit, %3,9'unda (n=1) duyusal defisit, %11,5'i (n=3) ise hem motor hem de duyusal defisit ile başvurmuştu. Predispozan faktör %53,8 (n=14) hastada mevcuttu. Bu hastaların ise %34,6'sında (n=9) üst solunum yolu enfeksiyonu, %15,4'ünde (n=4) akut gastroenterit, %3,8'inde (n=1) ise ilaç kullanımı mevcuttu. Başvuru öncesi ilaç kullanım öyküsü olan bir hasta GBS tanısı almadan önce konulan Bruselloz tanısına yönelik rifampisin, doksisiklin ve gentamisin tedavisi almaktaydı. Guillain-Barre sendromuna hastaların %11,5'inde (n=3) enfeksiyon hastalığı, %3,8'inde (n=1) romatizmal hastalık, %3,8'inde (n=1) demir eksikliği anemisi eşlik etmekte idi. Hastaların sadece %3,8'inin (n=1) bilinci kapalı olarak başvurmuş ve mekanik ventilatöre alınmıştı. Yoğun bakımda izlenen hastaların beklenen ölüm oranı ortalama değeri 0,62±0,16, minimum 0, maksimum oran ise 1; PRISM skoru ortalama değeri 0,28±0,18, minimum 0, maksimum oran ise 1 idi. GKS skoru ortalama 14,9±0,03, minimum 14, maksimum 15 olarak değerlendirildi. IVIG tedavisi %88,4 (n=23) hastaya 400 mg/kg/gün dozunda toplam 5 gün, %11,6 (n=3) hastaya ise 1gr/kg/doz 2 gün olarak verildi. Hastaların %11,6'sı (n=3) birden fazla IVIG tedavisi almıştı. Guillain-Barre sendromu tanılı %3,8 (n=1) hastada IVIG infüzyonu sırasında erken, hızlı yan etki olarak ateş görüldü. Hastaların %53,8'ine (n=14) kraniyal MRG tetkiki yapılmıştı, bu hastaların %19,2'sinde (n=5) beyin ödemi, %34,6'sında (n=9) ise iskemik alanlar mevcuttu. Spinal MRG'de ise %65,4 (n=17) hastada bulgu saptanmıştı, bu hastaların %26,9'unda (n=7) leptomeningeal kontrastlanma artışı, %38,5'inde (n=10) medulla spinaliste hipointens alanlar saptandı. Hastaların %96,2'si (n=25) şifa ile %3,8'i (n=1) ise sekelle taburcu edilmiş idi, sekelle taburcu edilen bu hasta takipten çıktığından prognozu belirlenemedi. Hastanede ortalama yatış süresi 11,6±1,5 gün, minimum 6, maksimum 46 gün idi. Hastaların hiçbirinde ölüm görülmedi, hiçbirinin vazopressör ihtiyacı olmadı. Steroid tedavisi %7,7'sine (n=2) verildi. Yoğun bakımda izlenen bir hastaya (%3,8) klinik bulgularda kötüleşme olması nedeniyle plazmaferez de uygulanmıştı, bu hasta şifa ile taburcu edildi.

4.10.2. Viral Ensefalit

Viral ensefalit tanılı hastalarımızın %53,8'i (n=7) kız, %46,2'si (n=6) erkekti. Ortalama tanı yaşı 10,65±1,54 yıl, minimum tanı yaşı 2 yıl, maksimum tanı yaşı ise 17

yıldı. Hastaların %30,8'i (n=4) ilkbahar, %23,1'i (n=3) yaz, %23,1'i (n=3) sonbahar, %23,1'i (n=3) kış mevsiminde başvurmuştu. Hastaların başvuru nedenleri %61,5'inde (n=8) motor defisit, %15,4'ünde (n=2) nöbet, %15,4'ünde (n=2) denge kaybı, %7,7'sinde (n=1) ise ekstremitelerde güçsüzlük ve ağrı idi. Predispozan faktör bir hastada (%7,7) akut gastroenterit olarak kayıtlanmış idi. Hastaların %7,7'sine (n=1) demir eksikliği anemisi, %7,7'sine (n=1) ise genetik sendrom eşlik etmekte idi. Hastaların %38,5'i (n=5) serviste, %61,5'i (n=8) ise yoğun bakımda takip edilmişti. Yoğun bakımda izlenen hastaların beklenen ölüm oranı ortalama değeri 9,85±1,97, minimum 0,8, maksimum oran ise 15,7; PRISM skoru ortalama değeri 11,24±2,0, minimum 0, maksimum oran ise 15,7 idi. GKS skoru ortalama 10,46±1,54, minimum 3, maksimum 15 olarak değerlendirildi. Muayenede yedi hastada (%53,8) kuadriparezi, iki hastada (%15,4) paraparezi, bir hastada (%7,7) hemiparezi saptanmış idi. Hastaların altı hastanın (%46,2) mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştu, bir hastaya trakeostomi açılmış idi. Tüm hastalara IVIG tedavisi 2 gr/kg/gün olarak verildi. Tekrarlayan IVIG tedavisi alan bir (%7,7) hastanın şifa ile taburcu edildiği görüldü. Hastaların %15,4'ünde (n=2) IVIG infüzyonu sırasında erken dönemde hızlı yan etki olarak ateş reaksiyonu görüldü. Ortalama hastane yatış süresi 21,3±4,7 gün, minimum 8, maksimum 56 gün idi. Hastaların %84,6'sının (n=11) izlemde sağ olduğu, %15,4'ünün (n=2) ise eksitus olduğu görüldü. Hastaların %76,9'u (n=10) şifa ile taburcu edilirken, %7,7'si (n=1) nörolojik defisit ile taburcu edilmişti. Eksitus olan iki hastanın yoğun bakım servisinde uzun süre izlendiği, çoklu organ yetmezliği ve sepsis nedeniyle eksitus olduğu görüldü.

4.10.3. Transves Miyelit

Transvers miyelit tanılı hastalarımızın %80'i (n=4) kız, %20'si (n=1) erkekti. Ortalama tanı yaşı 10,5±3,5, minimum tanı yaşı 7, maksimum tanı yaşı ise 14'tü. Başvurulan mevsimin %20 (n=1) hastada yaz mevsimi, %80 (n=4) hastada ise kış mevsimi olduğu görüldü. Hastaların başvuru nedenleri üçünde (%60) motor defisit, ikisinde ise (%40) hem motor hem de duyusal defisit idi. Hastaların hiçbirinde predispozan faktör saptanmamış idi. Hastaların %60'ında (n=3) üriner sistem anomalisi, %20'sinde (n=1) romatizmal hastalık eşlik etmekte idi. Hastaların %60'ı (n=3) serviste, %40'ı (n=2) yoğun bakımda takip edilmişti. Yoğun bakımda izlenen

hastaların beklenen ölüm oranı ortalama değeri 1,8±1, minimum 0,8, maksimum oran ise 0,8; PRISM skoru ortalama değeri 3±3, minimum 0, maksimum oran ise 6 idi. GKS skoru ortalama 8,5±5,5, minimum 3, maksimum 14 olarak değerlendirildi. Yoğun bakımda takip edilen hastaların beklenen ölüm oranı ortanca değeri 1,8±1,41, Yoğun bakımda takip edilen %20 (n=1) hastanın bilinci konfüze, diğerlerinin ise açıktı. İzlem sırasında iki hastanın (%40) mekanik ventilatör ihtiyacı olmuş, bu hastalara vazopressör desteği de verilmişti. Tüm hastalara IVIG tedavisi 400 mg/kg/doz toplam 5 gün olarak verilmiş idi, yoğun bakımda takip edilen bir (%20) hastaya birden fazla IVIG tedavisi verilmiş idi. Transvers miyelitli hastalarda IVIG infüzyonu sırasında erken ya da geç yan etki görülmedi. Hastanede ortalama yatış süresi 31±9,81 gün, minimum 7 gün, maksimum 66 gün olarak saptandı. Hastaların %40'ı (n=2) şifa ile, %20'si (n=1) motor defisit ile taburcu edilmiş iken, %20'si (n=1) eksitus olmuş, %20'si (n=1) ise başka bir merkeze sevk edilmişti. Motor defisit ile taburcu edilen bir hastamızın ise bir kez polikliniğe başvurduğu, şikayetlerinin gerilediği, daha sonra izlemden çıktığı görüldü. Eksitus olan iki hastanın yoğun bakım servisinde uzun süre izlendiği, çoklu organ yetmezliği ve sepsis nedeniyle eksitus olduğu görüldü.

4.10.4. Akut Dissemine Ensefalomiyelit

ADEM tanılı hastalarımızın %50'si (n=2) kız, %50'si (n=2) erkekti. Ortalama tanı yaşı 2,7±1,25, minimum yaşı 1,5 yıl, maksimum yaşı 4 yıldı. Başvurulan mevsimin %75'i (n=3) yaz, %25'i (n=1) ilkbahar mevsiminde olduğu görüldü. Hastaların %50'si (n=2) motor defisit, %25'i (n=1) duyusal defisit, %25'i (n=1) ise serebellar bulgular ile hastaneye başvurmuştu. Bu hastaların %50'sinde (n=2) predispozan faktör olarak önceden geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcut idi. Başvuru sırasında bir hastada (%25) kuadriparezi saptanmış idi. Hastaların %50'si (n=2) serviste, %50'si (n=2) yoğun bakımda takip edilmiş idi. Yoğun bakımda izlenen hastaların beklenen ölüm oranı ortalama değeri 1,55±0,75, minimum 0,8, maksimum oran ise 2,3; PRISM skoru ortalama değeri 2,5±2,5, minimum 0, maksimum oran ise 5 idi. GKS skoru ortalama 15 olarak değerlendirildi. Yoğun bakımda takip edilen ADEM'li hastaların tümünün izleminde mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu, vazopressör ilaç tedavisi verildiği ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldığı görüldü. ADEM tanılı hastaların %75'ine (n=3) IVIG

sonrasında steroid tedavisi de verilmişti. Tüm hastalara IVIG tedavisi 400 mg/kg/doz olmak üzere toplam beş gün olarak uygulanmıştı. IVIG infüzyonu sonrasında erken veya geç yan etki izlenmedi. Hastaların ortalama yatış süresi ise 70±59 gün, minimum yatış süresi 11 gün, maksimum yatış süresi 129 gün, idi. Yoğun bakımda takip edilen bir hastada klinik düzelme olmaması üzerine ikinci kez IVIG tedavisi 400 mg/kg/dozunda iki gün verilmiş ancak izlemde çoklu organ yetmezliği ve sepsis nedeni ile eksitus olmuştu. Hastaların %75'ine (n=3) IVIG ile birlikte steroid tedavisi de verilmiş, hiçbir hastaya plazmaferez uygulanmamış idi. Hastaların %50'si (n=2) şifa ile taburcu edilmiş, %25'i (n=1) ise başka bir sağlık kuruluşuna sevk edilmiş idi.

4.10.5. Limbik Ensefalit

Çalışmamızdaki limbik ensefalit tanılı hastalarımızın %37,5'i (n=3) kız, %62,5'i (n=5) erkekti. Ortalama tanı yaşı 8,35±3,64 yıl, minimum 1,5 yıl, maksimum ise 13 yıl idi. Başvurulan mevsimin %28,6 (n=2) hastada ilkbahar, %14,3'ünde yaz, %57,1'inde ise kış olduğu görüldü. Hastaların %87,5'i (n=7) serviste, %12,5'i (n=1) yoğun bakımda takip edilmiş idi. Yoğun bakımda izlenen hastaların beklenen ölüm oranı ortanca değeri 4,2, minimum 0,8, maksimum oran ise 22; PRISM skoru ortanca değeri 8, minimum 0, maksimum oran ise 17 idi. GKS skoru ortalama 11,2±4,3, minimum 3, maksimum 15 olarak değerlendirildi. Başvuru nedeni %75 (n=6) hastada nöbet geçirme, %25 (n=2) hastada ataksi idi. Predispozan faktör olarak üç hastada (%37,5) geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, bir hastada (%12,5) akut gastroenterit saptandı. Hastaların daha önceden bilinen bir hastalığı yoktu. IVIG dozları 400 mg/kg/gün 5 dozda ya da 500 mg/kg/gün 4 dozda olmak üzere toplam 2 gr/kg dozla verilmiş idi. Dört hastaya IVIG tedavisi (%50) ilk kür sonrasında yeniden tekrarlandı. İnfüzyon sırasında erken ya da geç reaksiyon görülmedi. Hastaların %67,5'ine (n=5) IVIG'e ek olarak intravenöz steroid, %37,5'ine (n=3) plazmaferez tedavisi verilmiş idi. Hastaların hastanede ortalama yatış süresi 20,6±13,3 gün, minimum yatış süresi 6 gün, maksimum ise 48 gün idi. Yoğun bakımda takip edilen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bir hasta (%12,5) izlem sırasında eksitus olmuş idi. Hastaların %75'i (n=6) şifa, %12,5'ü (n=1) ise nörolojik defisit ile taburcu edilmiş idi. Eksitus olan bir hastanın yoğun bakım servisinde uzun süre izlendiği, pnömoni ve sepsis nedeniyle eksitus olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Pediatride IVIG'in nöroloji, hematoloji, romatoloji, dermatoloji, neonatoloji, immünoloji, kardiyoloji ve enfeksiyon hastalıklarında çeşitli kullanım alanları bulunmaktadır (213). Geçmişte özellikle son 20 yıla kadar IVIG, öncelikle primer ve sekonder immün yetmezlik hastalarında yerine koyma tedavisi amacı ile kullanılmakta idi. Günümüzde ise IVIG'in otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde anti-inflamatuvar/immünmodülatör amaçlı kullanım endikasyonları ön plandadır. Gelfand bir derlemede bu endikasyonların %75'ten fazlasını oluşturduğu bildirilmiştir (214). Ulusal ve uluslararası literatür incelendiğinde pediatrik dönemde IVIG'in anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etkilerinin gösterildiği birçok olgu sunumu mevcuttur. Buna karşın, özellikle nöroimmünolojik endikasyonla kullanılan IVIG tedavisinin ele alındığı ve birbirleri ile karşılaştırıldığı geniş kapsamlı retrospektif veya prospektif klinik çalışmalar oldukça nadirdir (9, 215).

Bu çalışmada, hastanemizde nöroimmünolojik hastalık nedeniyle yatarak tedavi gören ve IVIG tedavisi verilen hastaların klinik özelliklerinin, hastalıkla ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve hastaların tedaviye verdikleri klinik yanıtların değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla dokuz yıllık sürede bir üniversite hastanesinde nöroimmunolojik nedenlerle IVIG tedavisi alan, yaş ortalaması 10,1±4,7 yıl olan toplam 64 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Eskişehir Osmangazi Ünversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde yatırılarak IVIG tedavisi alan 508 hastanın 64'ünü (%12,6) nöroimmunolojik nedenler oluşturmakta idi. En sık nöroimmunolojik nedenler Guillain-Barre sendromu, viral ensefalit, limbik ensefalit ve transvers miyelit olarak bulundu. IVIG verilme endikasyonlarının tüm hastalarımızın %66'sında FDA, %45'inde EMA, %68'inde ise SUT yönergeleri ile uyumlu olduğu görüldü. Nöroimmunolojik nedenler ile IVIG tedavisi alan hastaların %6,2'sinde ateş ve karın ağrısını içeren erken dönem hızlı yan etkiler gözlendi, geç dönem yan etki ise saptanmadı. Hastaların %79,7'si (n=51) şifa ile, %7,8'i (n=5) sekel ile taburcu edildi, mortalite oranı %7,8 idi.

Güngör ve Yaralı'nın IVIG tedavisi gören hastalarda yaptıkları bir çalışmada hastaların %32,8'inin Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, %17,2'sinin Büyük Çocuk ve %15,1'inin Çocuk Yoğun Bakım Servisine yatırıldığı; IVIG verilme endikasyonları

incelendiğinde ise hastaların %39,2'sinin hematolojik hastalık grubunda %16,7'sinin kardiyolojik hastalık grubunda, %13,5'inin romatizmal hastalık grubunda ve %11,8'inin nörolojik hastalık grubunda yer aldığı görülmüştür. Hastaların %45,7'sinde IVIG verilme endikasyonunun FDA kullanım endikasyonu ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (216). Bizim çalışmamızda Ocak 2011 ile Ocak 2020 tarihleri arasında yaptığımız retrospektif araştırmada IVIG tedavisi alan toplam 508 çocuk hastanın olduğu; bu hastaların %45,4'ünün Çocuk Hastalıkları servisine yatırıldığı, hastaların IVIG tedavisini en sık Güngör ve Yaralı'nın yaptığı çalışma ile uyumlu olarak hematolojik hastalık endikasyonuyla (%33,1) aldığı görüldü. Hematolojik hastalıklar içinde en sık IVIG tedavisi endikasyonunun %20,6 ile ITP olduğu, tüm hastalıklar içinde en sık IVIG endikasyonunun ise 131 hasta (%27,5) ile sepsis olduğu saptandı. Çalışmamızda nörolojik hastalık nedeniyle IVIG kullanım oranı tüm hasta grubunun %12,6'sına karşılık gelmekte idi ve Güngör ve Yaralı'nın yaptığı çalışma ile uyumlu idi. IVIG kullanımı ile ilgili ulusal ve uluslararası yönergeler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer şekilde çocuk nörolojisi pratiğinde FDA, EMA ve SUT yönergeleri dışında da IVIG tedavisinin kullanıldığı görülmektedir (8,9,215). IVIG verilme endikasyonlarının tüm hastalarımızın %66'sında FDA, %45'inde EMA, %68'inde ise SUT yönergeleri ile uyumlu olduğu görüldü. IVIG tedavisinin pahalı olması ve yan etki riskleri nedeni ile kullanım endikasyonlarının iyi belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Limbik ensefalit gibi görece daha yeni tanımlanmış durumlarda IVIG kullanım koşullarının belirlenmesi de önemlidir. Son dönemlerde öne çıkan bireyselleştirilmiş tıp yaklaşımı IVIG tedavisinde de yararlı olabilir (9).

Nosadini ve ark.'nın nöroimmünolojik bozukluk tanısı alan ve IVIG tedavisi verilen 196 çocukta yaptıkları bir çalışmada en sık endikasyonun GBS olduğu bildirilmiştir. Bu hastalar tüm hastane endikasyonları arasında IVIG endikasyonlarının %15,5'ini oluşturmuştur. Çalışmada IVIG dışında hastaların %74,5'ine kortikosteroid tedavisi verilmiş, %2'sine ise plazma değişimi uygulanmıştır (9). Çalışmamızda en sık IVIG verilme endikasyonları ise; %40,6 oranı ile GBS ve %20,3 oranı ile viral ensefalit idi. Guillain-Barre sendromu tanılısı ile IVIG verilen hastalar tüm hastane endikasyonlarının %5,1'ini oluşturuyordu. Çalışmamızda IVIG tedavisinin yanı sıra hastaların %29,1'ine kortikosteroid tedavisi verilmiş, %14,5'ine ise plazma değişimi

uygulanmış idi. Bizim çalışmamızda Nosadini ve ark.'nın çalışmasına göre daha düşük oranda kortikosteroid tedavisi verilmiş olması ve daha yüksek oranda plazma değişimi yapılmış olması çalışma popülasyonlarının ve hastalık şiddetinin farklı olması ile ilişki olabilir.

Gadian ve ark.'nın yayımladığı bir vaka serisinde IVIG tedavisinin, Guillain-Barre sendromunda iyileşme süresini (Düzey B) kısalttığı ve en az plazmaferez kadar etkili olduğu, kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropatide (Düzey C) kortikosteroidler kadar ve Rasmussen sendromunda (Düzey C) takrolimus tedavisi kadar etkili olduğu, myastenia graviste (Düzey C) hastalığı stabilize ettiği, N-metil-D-aspartat reseptör ensefalitinde (Düzey C), akut dissemine ensefalomiyelitte (Düzey C), opsoklonus-miyoklonus sendromunda (Düzey C) klinik iyileşme sağladığı, miyokarditle birlikte seyreden akut ensefalit sendromunda mortaliteyi azalttığı (Düzey C), narkolepside katapleksi belirtilerini azalttığı (Düzey C), Sydenham koresinde iyileşmeyi hızlandırdığı (Düzey C), Tourette sendromu vakalarında görülen tik bozuklukları (Düzey D) ve streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluktaki (PANDAS) belirtileri iyileştirdiği (Düzey B) bildirilmiştir (8). Görüldüğü gibi nöroimmünolojik nedenlere yönelik IVIG tedavisi uygulaması geniş bir yelpazeye sahiptir. Öneri düzeylerinin genellikle orta-düşük seviyede olduğu dikkati çekmektedir. Guillain-Barre sendromu öneri düzeyi en yüksek olan nöroimmünolojik tanılardan biridir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi IVIG'in en sık kullanım alanlarından birini oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda nöroimmünolojik hastalık endikasyonu ile GBS dışında ayrıca viral ensefalit, limbik ensefalit, transvers miyelit, ADEM, myastenia gravis, dermatomyozit, serebellit, opsoklonus myoklonus sendromu, paraneoplastik sendrom, okulomotor sinir felci tanıları olan hastalara IVIG tedavisi verilmiş idi. Hastaların %79,7'si şifa ile, %7,8'i sekel ile taburcu edilmiş, %7,8'i ise eksitus olmuştu. Hastaların %4,7'si ise izlem sırasında başka sağlık kuruluşlarına sevk edilmiş idi. Hastaların aldıkları tanılar ile prognozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte ($p=0.124$) IVIG tedavisi verilen hastaların başvuru anındaki nörolojik bulgularında büyük oranda düzelme olduğu görüldü. Bu etkilerin elimizdeki veriler ile sadece IVIG'e bağlı olduğunu söylemek mümkün gözükmemektedir. Zira destekleyici tedavi, steroid ve plazmaferez tedavilerinin etkileri yanı sıra spontan iyileşme gibi olasılıklar

da göz önünde bulundurulmalıdır. IVIG'in çocuklarda nöroimmunolojik hastalıkların tedavisinde etkinliğinin belirlenmesi için daha homojen hasta popülasyonları yararlı olabilir.

Pediatrik GBS yönetiminde prospektif randomize plasebo kontrollü klinik araştırmalara literatürde rastlamadık. Akıl ve ark. GBS tanılı pediatrik ve yetişkin yaş grubunu içeren bir çalışmada kız/erkek oranının ise 0.63 olduğunu bildirmişlerdir. Predispozan faktör olarak hastaların %36,1'inde üst solunum yolu enfeksiyonu, %27,8'inde ise akut gastroenterit gibi öncül enfeksiyonlar gösterilmiştir. Yine bu çalışmada hastaların %75'inin ekstremitelerde güç kaybı ile hastaneye başvurduğu görülmüştür (217). Yayımlanan diğer çalışmalarda, GBS hastalarında belirtiler başlamadan 1-6 hafta önce görülen enfeksiyon ya da aşılanma gibi predispozan faktörlerin çocuklarda %50-82 oranında görülebildiği bildirilmiştir (67). Kıhtır ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada GBS tanısı ile takip edilen olguların %37'sinin ilkbahar, %25,9'unun yaz, %22,2'sinin sonbahar, %14,8'inin ise kış mevsiminde başvurduğu tespit edilmiştir (218). Bizim çalışmamızda kız/erkek oranı 0.44, en sık başvurulan mevsimin ise ilkbahar idi. Hastalarımızın %92'si ekstremitelerde güç kaybı ile başvurmuştu, %53,8'inde predispozan faktör mevcuttu. Bu hastaların %34,6'sında üst solunum yolu enfeksiyonu, %15,4'ünde akut gastroenterit, %3,8'inde ise ilaç kullanımı mevcuttu. Başvuru öncesi ilaç kullanım öyküsü olan bir hasta GBS tanısı almadan önce konulan bruselloz tanısına yönelik rifampisin, doksisiklin ve gentamisin tedavisi almaktaydı. Ekstremitelerde güçsüzlük ile başvuran bu hasta nörolojik açıdan tetkik edilmişti. Hastanın tetkikleri sonrasında bruselloz alevlenmesinin olmadığı görüldü. Guillain-Barre sendromu tanısı konulup IVIG tedavisi sonrası şifa ile taburcu edilen bu hastanın daha önceden kullandığı antibiyoterapilerin literatürde miyopati yapabildiği bilinmektedir (219). Ancak kullanılan ilaçların GBS yaptığına dair bir yayın literatürde görülmemiştir. Nadir olmakla birlikte Balcı ve ark. ile Babamahmoodi ve ark. tarafından yayımlanan farklı vaka bildirimlerinde brusella enfeksiyonu sonrasında gelişen GBS hastalarından bahsedilmiştir (68, 220).

Akıl ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada GBS tanılı hastaların %80,5'ine sadece IVIG, %8,3'üne ise IVIG'e ek olarak plazmaferez uygulanmıştır. Taburcu

edildiklerinde %52,8'inde motor defisiti olmadığı ya da veya çok hafif motor defisiti olduğu, %27,8'inin desteksiz yürüdüğü, %11,1'inin destekli yürüdüğü, %2,8'sinin yatağa bağımlı olduğu, %5,6'sının eksitus olduğu görülmüştür. Bu hastaların taburculuk sonrası poliklinik değerlendirilmelerinde ise %72,3'ünün motor defisitinin olmadığı ya da çok hafif motor defisitinin olduğu, %16,7'sinin desteksiz yürüdüğü, %5,6'sının destekli yürüdüğü, yatağa bağımlı hasta olmadığı bildirilmiştir (217). Bazı prospektif ve retrospektif çalışmaların sonuçlarına göre IVIG tedavisinin destek tedavisine göre üstün olduğu; iyileşmeyi, bağımsız hareketi hızlandırdığı ve hastanede yatış sürelerini kısalttığı bulunmuştur (10). Modern tedavi ve bakım yöntemlerine rağmen ölüm oranının %5, engellilik oranının ise %20 civarında olduğu görülmüştür (221). Bizim çalışmamızda ise GBS tanılı hastalarımızın %96,2'si şifa ile %3,8'i ise nörolojik sekel ile taburcu edilmişti. Sekelle taburcu edilen hasta takipten çıktığı için prognozu belirlenemedi. GBS tanılı hastalarımızın prognozu, Akıl ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki olgularla karşılaştırıldığında daha iyi olduğu görülmüştür. Bu durum hastaların başvuru tanısı, klinik tablo ağırlığı veya uygulanan tedavinin farklılığı/etkinliği gibi değişkenlerle ile ilişkili olabilir.

Çocuk Yoğun Bakımda GBS tanısı ile izlenen hastalarda Kıhtır ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastaların tümüne IVIG tedavisi verilmiş, %52,17'sine IVIG öncesinde plazma değişim tedavisi, %22,2'sine ise mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Bununla birlikte hastane ve yoğun bakım yatış süreleriyle birlikte destekli oturma ve yardımlı yürümeye başlama süresi IVIG tedavisi sonrası plazmaferez yapılan grupta anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Ancak IVIG sonrası plazmaferez uygulanan hasta grubunun başvuru sırasındaki klinik durumu sadece IVIG tedavisi verilen gruba göre daha kötü olduğu görülmüştür. Mekanik ventilasyon gereksiniminin de sadece IVIG ve plazmaferez tedavisi yapılan grupta görülmesi başlangıçta daha ağır seyirli olgularda plazmaferez tedavisinin öncelikle tercih edildiğini düşündürmektedir (218). Mekanik ventilasyon gerektiren GBS'li çocuklarda IVIG ve plazma değişimi tedavisinin sonuçlarını karşılaştıran El-Bayoumi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, desteksiz yürüme süreleri arasında fark görülmemiş, plazmaferez tedavisi alanlarda mekanik ventilasyon süresinin anlamlı şekilde daha kısa olduğu bulunmuştur. Sadece IVIG alan hastalarda ise mekanik ventilasyon süresi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır

(62). Bizim hastalarımızın ise %3,8'ine (n=1) IVIG tedavisinin yanında plazmaferez de uygulanmış ve hasta şifa ile taburcu edilmişti. Hastalarımızın hiçbirinin mekanik ventilatör ihtiyacı olmamıştı. Bizim çalışmamızda da GBS tanısı ile 400 mg/kg/gün 5 dozda olmak üzere IVIG tedavisi verilen hastalarımızın %96,2'si (n=25) şifa ile %3,8'i (n=1) ise sekelle taburcu edilmiş idi, sekelle taburcu edilen hasta takipten çıktığından prognozu belirlenemedi.

Çocuklarda viral ensefalit tedavisinde IVIG kullanımı FDA, EMA ve SUT yönergelerinde yer almamaktadır (16,53-55). Ancak klinik pratikte kullanımı ile ilgili örnekler bulunmaktadır (89). Rayamajhi ve ark.'nın viral ensefalit tanılı çocuklarda yaptığı bir çalışmada ortalama tanı yaşının 5 yaş (1-11 yaş) olduğu, hastaların %55'inin kız, %45'inin erkek olduğu saptanmıştır (89). Bizim çalışmamızda ise ortalama tanı yaşı 12± 5,5 yıl (2-17 yaş), kızlarda daha sık idi (%53,8). Kupila ve ark.'nın yetişkin yaş grubunda yaptığı bir çalışmada en sık görülen belirtilerin, %66 bilinç veya kişilik değişikliği, %45 amnezi, %40 afazi, %33 epileptik nöbetler, %23 halüsinasyonlar olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların başvuru nedenleri %61,5'inde motor defisit, %15,4'inde nöbet, %15,4'ünde serebellar sistem bozukluğu, %7,7'sinde ise motor defisit ve duyu bozukluğuydu. Kupila ve ark. hastaların %36'sında etyolojik ajan olarak VZV, HSV-1, kabakulak virüsü, M. pneumoniae, C. pneumoniae tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada kraniyal görüntülemede hastaların %38'inde ensefaliti düşündüren lezyon, %16'sında EEG bulgusu görülmüştür (222). Çalışmamızda viral ensefalit tanılı hastaların %53,7'sine EEG çekimi yapılmış ve %7,7'sinde patolojik EEG bulgusunun olduğu görülmüştü. Viral ensefalit tanılı hastaların %53,8'ine kraniyal MR çekildi; bu hastaların %23,1'inde beyin ödemi, %15,4'ünde hiperintens sinyal alanları, %7,7'sinde iskemik parankimal alanlar, %7,7'sinde difüzyon kısıtlılığı, %7,7'sinde ise ensefalomalazik alanlar ile diffüz parankimal volüm kaybı mevcuttu. Hastaların %15,4'ünde ise kraniyal BT'de patolojik bulgu olarak beyin ödemi ve difüzyon kısıtlılığı mevcuttu.

Rayamajhi ve ark. IVIG'in nötralize edici antikor titrelerinde önemli bir artışa neden olduğundan potansiyel bir terapötik etkiye sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak IVIG alan ve almayan gruplar arasında hastaneden taburcu olurken veya izlemde tam iyileşme gösteren hastaların oranında anlamlı bir farklılığın görülmediği, ölüm oranının ise %9 olduğu bildirilmiştir (89). Bizim çalışmamızda viral ensefalitli

olgularımızda ölüm oranı %15,4 idi. Yoğun bakım yatışı sırasında olgularımızın %7,7'sine trakeostomi açılmış, %30,8'ine ise mekanik ventilatör desteği uygulanmış idi. Rayamajhi ve ark.'nın çalışmasında IVIG ve plasebo verilen hastalar arasında yan etki sıklığı açısından da önemli bir fark bulunmamıştır (89). Bizim çalışmamızda viral ensefalit tanılı iki hastada (%15,3) hızlı dönem yan etki olarak ateş görülmüştü. Hastalarımızın tanıları ve IVIG tedavisi sırasında gözlenen yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.598).

Defresne ve ark.'nın pediatrik yaş grubu transvers miyelit tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada kız/erkek oranının 2 olduğunu, ortanca tanı yaşının ise 9,5 (2-14) yıl olduğunu bildirmişlerdir (223). De Mol ve ark.'nın transvers miyelit tanılı pediatrik hastalarda yaptığı başka bir çalışmada hastaların %65'inin kız, ortanca tanı yaşının ise 12,7 (4,5-16,1) yıl olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların %50'sinde son bir ay içinde geçirilmiş enfeksiyon, %5'inde ise aşılanma öyküsü bulunmuş, hastanede ortanca yatışı süresi 11 (5-22) gün olarak saptanmıştır (224). Bizim çalışmamızda da transvers miyelit tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 10,7±1,5 yıl (2-17 yıl) idi. Hastalarımızın %7,7'sinde geçirilmiş akut gastroenterit öyküsü vardı, hastanede ortalama yatış süresi ise 31,0±9,81 gün (7-66 gün) idi. Canpolat ve ark.'nın ülkemizde yaptıkları bir çalışmada transvers miyelit tanılı çocuklara başlangıç tedavisi olarak 30 mg/kg/gün yüksek dozda intravenöz metil prednizolon, uzun süreli idame tedavisi olarak ise oral metil prednizolon verilmiş; hastaların %62,5'ine yüksek doz steroid tedavisine yanıt olmaması nedeni ile 400 mg/kg/gün 5 gün süre ile IVIG; %25'ine ise yüksek doz steroid tedavisine yanıtsızlık nedeniyle plazmaferez uygulamışlardır; çalışmanın retrospektif olması, kontrol grubunun olmaması ve sekel oranının yüksek olması nedeniyle tedavi yanıtı ve özellikle bağımsız yürüme zamanı üzerine tedavinin etkisi değerlendirilememiştir (225). Diğer çalışmalarda transvers miyelit tanılı hastaların kortikosteroid tedavisi ile yaklaşık 1/3'ünün tamamen iyileştiği, 1/3'ünde spastik yürüyüş, inkontinans ve duyusal fonksiyon bozukluğu gibi sekellerin kaldığı, 1/3'ünde ise iyileşmenin olmadığı ve günlük hayatlarını sürdürürken yardımcı kişi ya da aletlere ihtiyaç duydukları bildirilmiştir (223). Pidcock ve ark.'nın pediatrik yaş grubundaki transvers miyelit tanılı hastalarda yaptıkları bir çalışmada hastaların %70'ine intravenöz steroid, %33'üne IVIG, %28'ine oral steroid ve %15'ine ise plazmaferez tedavisi uygulanmış; oral steroid ile yapılan tedavi duyu ve motor fonksiyonlar üzerine

daha iyi sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (185). Bazı çalışmalarda ağır demiyelinizasyon bulguları olan olgularda ya da yüksek doz metilprednisolon tedavisini tolere edemeyen olgularda plazmaferez, IVIG ya da diğer immunsüpresif tedavilerin uygulanabileceği bildirilmiştir (226-228). Literatür tarandığında transvers miyelit tanılı hastalarda yüksek doz metilprednizolon, IVIG, plazmaferez ve diğer immunsüpresif tedavilerin etkinliğini ve uzun vadeli prognoz üzerine etkilerini karşılaştıran çalışmalara ulaşılamamıştır. Bizim çalışmamızda transvers miyelit tanılı tüm hastalara 400 mg/kg/doz toplam 5 gün IVIG verildi, yoğun bakımda takip edilen hastaların %20'sinde IVIG dozu tekrarlandı. Hastaların %60'ına intravenöz steroid tedavisi verilmiş, %40'ına ise plazmaferez uygulanmıştı. Hastaların %40'ı şifa ile, %20'si motor defisit ile taburcu edilmiş iken, %20'si eksitus olmuş, %20'si ise başka bir sağlık kuruluşuna sevk edilmişti. Motor defisit ile taburcu edilen bir hastamızın ise bir kez polikliniğe başvurduğu, ancak sonrasında takiplerine gelmediği görüldü. Eksitus olan hastamızın eksitus nedeni uzun süreli yoğun bakım izleminde gelişen sepsis ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkilendirilmiş idi.

Akut dissemine ensefalomiyelit tanılı hastaların tedavisinde IVIG kullanımına dair birçok vaka sunumu olmasına rağmen literatürde büyük hasta popülasyonlarını kapsayan çalışmalara rastlanmamıştır. Cohen ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada, ADEM tanısı konulan 5-77 yaş grubunda, %66,6'sının kadın olduğu, başvuru şikayetlerinin hastaların %28,5'inde bulantı ve kusma, %23,8'inde baş ağrısı, %19'unda halsizlik, %23,8'inde ekstremitelerde güçsüzlük ve %9,5'inde ise diplopi olarak belirlenmiştir. Başvuru belirtilerinin ise hastaların %33'ünde konfüzyon, %33'ünde hemiparezi, %23,8'inde ateş, %19'unda paraparezi, %14,2'sinde üriner retansiyon ve %14,2'sinde ise ataksi olarak bildirilmiştir (229). Akut ve tekrarlayan ataklarda oral prednizolon veya intravenöz metilprednizolon ile tedavi edilen ADEM tanılı hastaların incelendiği bir vaka serisinde ise ADEM tanılı hastaların erkek/kız oranı 11/2, ortanca yaş 8,8 yıl (5-15 yıl) saptanmış; 10 hastada daha önceden enfeksiyon veya aşılama öyküsü, bir hastada ise ameliyat öyküsünün olduğu görülmüştür. Hastaların ortanca takip süresi 9,4 yıl (2-20 yıl) olarak saptanmıştır (230). Bizim çalışmamızda ADEM tanılı hastaların kız/erkek oranı 1 idi. Ortalama tanı yaşı 2,7±1,3 yıl (1,5-4 yıl) idi. Hastaların %50'si motor defisit, %25'i duyusal defisit, %25'i ise serebellar bulgular ile hastaneye başvurmuştu. Apak ve ark. ADEM tanısı

alan 16 aylık bir erkek olguda yüksek doz metilprednizolon tedavisine rağmen erken dönemde relaps görüldüğünü ve daha sonra uygulanan IVIG tedavisinin yararlı olduğunu bildirmişlerdir (231). Kocaman ve ark.'nın bildirdiği ADEM tanılı üç olguluk bir seride, metilprednizolon (2 mg/kg/gün) tedavisine yeterli klinik yanıt alınamayan bir olguda beş gün 0,4 gr/kg/gün dozda uygulanan IVIG tedavisi ile klinik düzelmenin görüldüğü bildirilmiştir. Başka bir hastaya pulse steroid ve IVIG tedavileri kombine uygulanmış, izleminde nüks gözlenmemiş; ADEM nüksü düşünülen bir hastaya ise 7 gün 2 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi verilip klinik bir yanıt alınamaması üzerine 20 mg/kg/gün olarak 5 gün pulse steroid tedavisi uygulanmış, tedavi sonrasında şikayetlerinin kaybolduğu görülmüştür (232). Kartal ve Aydın ADEM tanısı ile izlenen hastaların % 71,4'üne beş gün süre ile 30 mg/kg intravenöz metilprednizolon, takibinde iki hafta 1 mg/kg dozunda, iki haftada bir azaltılarak kesilecek şekilde bir ay süre ile oral prednizolon tedavisi verilmiş, hastaların %25'inde ise intravenöz metilprednizolon tedavisine ek olarak 2 gr/kg IVIG tedavisi verilmiştir. Hastaneden taburcu edilirken hastaların %78,6'sında herhangi bir nörolojik defisit saptanmazken %21,4'ünde hafif nörolojik defisit saptanmış; bu hastaların altıncı aydaki kontrollerinde muayenelerinin normal olduğu görülmüştür (233). Bizim çalışmamızda ADEM tanılı tüm hastalara IVIG tedavisi 400 mg/kg/doz olmak üzere toplam 5 gün olarak uygulanmıştı. IVIG'e bağlı erken veya geç yan etki izlenmedi. Hastalarımızın %75'ine IVIG ile birlikte steroid tedavisi de verilmiş, hiçbir hastaya plazmaferez uygulanmamış idi. Yoğun bakımda takip ADEM tanılı bir hastamıza klinik düzelme olmaması üzerine ikinci kez IVIG tedavisi 400 mg/kg/doz toplam iki gün verilerek uygulanmış idi. Bu hastamız yoğun bakım servisinde 129 gün boyunca izlenmiş, sepsis ve çoklu organ yetmezliğine bağlı eksitus olmuş idi. ADEM steroid ve/veya IVIG tedavisine genellikle iyi yanıt vermektedir. Bununla birlikte bizim eksitus olan hastamızda olduğu gibi nekrotizan ensefalomyelitte prognoz kötüdür. Cohen ve ark. ADEM tanısı alan hastalarda nüks oranını %24 olarak bulmuşlardır. Nüksler ilk tanıdan 1,5 ay ile 32 ay sonrasında saptanmış; bir olguda dört, iki olguda üç ve diğer iki olguda ise iki kez nüks izlenmiştir. IVIG tedavisi sonrasında nüks gözlenen vakalarda kortikosteroid ile tedaviye iyi yanıt alındığı gözlenmiştir (229). Bizim çalışmamızda ADEM tanılı hastalarımızın %50'si ise şifa ile taburcu edilmiş,

nüks izlenmemiş, %25'i ise ailenin talebi üzerine başka bir sağlık kuruluşuna sevk edilmiş idi.

Limbik ensefalitler subakut başlangıçlı bellek bozukluğu, konfüzyon ve sık nöbetlerle karakterize paraneoplastik ya da immünolojik etyolojili bir grup hastalıktır (166). Shojima ve ark.'nın limbik ensefalitli yetişkin hasta popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada erkek/kadın oranı 1.1, ortalama hastaneye yatış süresi 62,8±41,0 gün olarak bulunmuştur. Hastaların %30'unda ateş veya öksürük belirtilerinin olduğu, %26,7'sinde tümör (over teratomu, timoma, beyin tümörü, nazofarenks kanseri testis tümörü ve uterus nöroendokrin tümörü) tespit edildiği bildirilmiştir. Başlangıç belirtileri %40 nöbet, %33 bilinç bozukluğu, %26,6 psikoz, %13 ateş, %13 karakter değişiklikleri, %10 halüsinasyon, %6,6 hafıza bozukluğu, %6,6 bilişsel gerileme, %6,6 ataksi, %6,6 afazi, %3,3 istemsiz hareketler, %3,3 hemiparezi, %3,3 baş ağrısı, %3,3 yürüyüş rahatsızlık, %3,3 diskinezi, %3,3 depresyon ve %3,3 deliryum olarak belirtilmiştir (234). Bizim çalışmamızda da limbik ensefalit tanısı alan hastalarda erkek/kız oranı 1.7, hastanede ortalama yatış süresi 20,6±13,3 gün (6-48 gün) idi. Başlangıç belirtileri hastaların %71,4'ünde nöbet geçirme, %28,6'sında ataksi idi. Predispozan faktör olarak hastaların %37,5'inde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, %12,5'inde akut gastroenterit saptandı. Shojima ve ark.'nın çalışmasında otoimmün ensefalit tanılı hastaların %70'inde EEG'de patolojik bulgu bulunmuştur. Hastaların %93,3'üne intravenöz pulse metilprednizolon, %80'ine oral prednizolon tedavisi, %30'una plazma değişimi, %43,3'üne IVIG ve %70'ine antiepileptik tedavi uygulanmıştır. Hastaların %63,3'ü şifa ile taburcu edilirken, %23,3'ünün kliniğinde değişiklik olmadığı, %10'unun takibinde kötüleştiği ve %3,3'ünün eksitus olduğu gösterilmiştir. Hastaların %13,3'ünde ise bir yıllık takipten sonra kötüleşme görülmüştür (234). Bizim çalışmamızda limbik ensefalit tanılı hastalarımızın %42,9'unda patolojik EEG bulgusu mevcuttu. Hastaların %57,1'ine IVIG'e ek olarak intravenöz steroid tedavisi verilmiş, %28,6'sına plazmaferez uygulanmış idi. Hastalarımızın %71,4'ü şifa, %14,3'ü nörolojik sekel ile taburcu edilirken, %14,3'ünün ise izlemde eksitus olduğu görüldü.

Rosenfeld ve Dalmau anti-NMDA reseptör ensefaliti olan ve ortalama takip süresi 17 ay olan hastaların %47'sinde tam iyileşme, %28'inde hafif sekel, %18'sinde

ağır sekel ve %7'sinde ise hastalıkla bağlantılı ölüm görülmüş; ancak hastaların uzun süreli takibinde motor sekelde iyileşme saptanmıştır (235). Bizim çalışmamızda da 13 aylık bir erkek hastaya bilinç bulanıklığı ve diskinetik hareketleri olması nedenli yapılan tetkikleri sonucu anti-NMDA reseptör ensefaliti tanısı konulmuş, hastaya 400 mg/kg/doz olmak üzere 5 günlük IVIG tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrasında klinik bulguların düzeldiği görülmüş, IVIG tedavisine 12 ay boyunca 400 mg/kg/ay dozunda devam edilmiştir.

Paraneoplastik nörolojik sendrom (PNS), kanserli hastalarda ortaya çıkan, altta yatan tümörün doğrudan ve lokal etkileriyle oluşmayan, metastaz, fırsatçı enfeksiyonlar ve kanser tedavisinin yan etkileri ile açıklanamayan ve önemli bir kısmının otoimmün kökenli mekanizmalarla oluştuğu kabul edilen nörolojik bir tablodur. Günümüzde en geçerli görüş, altta yatan tümör ile sinir sistemi arasında olan benzer antijenik özellikler nedeniyle gelişen otoimmun bir yanıtın PNS'lerin ortaya çıkışından sorumlu olduğudur (236, 237). Tedavi için klinik sendromun erken tanısı, altta yatan tümör ve eşlik eden antikorların gösterilmesi ile paraneoplastik etyolojinin aydınlatılması önemlidir (237-240). Paraneoplastik nörolojik sendrom tanısı doğrulandıktan sonra etkin tümör tedavisi ve immünsüpresif tedavi aşamalarına geçilir. Tümör saptanan olgularda tümör rezeksiyonu ve kemoterapinin yanında steroid, IVIG veya plazmaferez ile tedaviye başlanmalıdır (241). Miller-Fisher sendromu (MFS), GBS'nin nadir görülen bir formu olup, 2-3 hafta içerisinde geçirilmiş gastroenterit veya üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra ortaya çıkan eksternal oftalmopleji, arefleksi ve ataksi ile karakterizedir. Miller-Fisher sendromu genellikle kendi kendini sınırlayarak 8-10 hafta içerisinde iyileşme gösteren bir hastalık olmakla beraber, tekrarlayıcı MFS olguları sık görülmemektedir. Kazancı ve Arslan tarafından 2015 yılında yayımlanan bir olgu sunumunda iki yaşındaki kız hastaya, bir hafta önce bacaklarda güçsüzlük ve yürüyememe, sol gözünde içe bakma şikayetleri ile başvurusunda MFS tanısı konulmuştur. IVIG tedavisi 400 mg/kg/gün 5 gün olmak üzere verilen hastanın ilk haftanın sonunda klinik tablosunda iyileşme gözlenmiş, öncelikle oftalmopleji olmak üzere ikinci haftada da kas gücü düzelmeye başlamıştır. İzleminde iki ay sonra yürümeye başladığı görülmüştür (242). Miller-Fisher sendromu paraneoplastik sendrom sonucunda da görülebilir. Bu vakalara daha çok yetişkin yaş grubunda rastlanmakla birlikte 2017 yılında yayımlanan bir vaka

serisinde 1990 ile 2013 yılları arasında akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik GBS tanılı 9 vaka bildirilmiştir (243). Yetişkin yaş grubundaki başka bir olguda splenik lenfoma tanısı alan bir hastada paraneoplastik sendrom olarak MFS kliniği saptanmıştır (244). Kliniğimize baş ağrısı, sol gözde pitozis, çift görme ve genel güçsüzlük yakınmaları ile başvuran 13 yaşında bir erkek hastanın yürümesinde ataksisi mevcuttu ve derin tendon refleksleri azalmıştı. Hastaya MFS ön tanısı ile IVIG tedavisi verilirken karın ağrısı gelişmesi üzerine infüzyon yarıda kesilmiş, pitozis ve göz hareketlerinde düzelme görülmemişti. İki gün sonra fizik muayenesinde batın sağ alt kadranda 3-4 cm, mobil, ele gelen kitle saptanması üzerine çekilen batın MRG'de çok sayıda lenfadenopati, ileumda kitle ve pankreas tutulumunun raporlanması üzerine yapılan kemik iliği aspirasyon incelemesi ile Burkitt Lösemi tanısı konulmuştu (245).

Olası ve kesin dermatomiyozit tanılı pediatrik ve yetişkin yaş gruplarındaki toplam 258 vakanın incelendiği 10 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde; üç ay boyunca immünsüpresan/modülatörler ile plasebonun karşılaştırıldığı altı çalışmanın arasında, IVIG alan grupta kas gücü skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşmenin görüldüğü bildirilmiştir (13). Çalışmamızda kas güçsüzlüğü ve kollarda uyuşukluk yakınması ile başvuran ve dermatomiyozit tanısı 18 yaşında bir kız hastaya immünsüpresif tedaviye ek olarak 400 mg/kg/doz 5 gün olmak üzere IVIG tedavisi verilmişti. Yürümede bozukluk ve kas güçsüzlüğü nedeni ile getirilen ve dermatomiyozit tanısı alan altı yaşındaki bir erkek hastamıza ise toplam altı kez siklofosfamid tedavisi yanında 400 mg/kg/gün 5 dozda IVIG tedavisi verilmiş idi. İntravenöz immunglobulin tedavisi sonrasında yakınmalarında gerileme gözlenen her iki hastamızın izlemine devam edilmektedir.

Aydın ve Tanır IVIG uygulaması sırasında en sık görülen erken dönem hızlı yan etkilerin IVIG yerinde ağrı, baş ağrısı (%8,6) ve kızarıklık (%5) olarak bildirmiştir. Aynı araştırmacılar en sık görülen erken dönem gecikmiş yan etkilerin ise bulantı-kusma (%4,3), hiponatremi (%5,7) ve akut böbrek yetmezliği (%0,35) olduğunu belirlemişler, geç yan etkilerin ise hiçbir hastada gözlenmediğini bildirmişlerdir (246). Avusturalya'da nöroimmünolojik tanı ile IVIG tedavisi alan hastalarda yapılan bir araştırmada ise en yaygın bildirilen yan etkiler olarak % 6,1 sıklıkla baş ağrısı, %5,6 sıklıkla kusma veya bulantı, %4,6 sıklıkla kanülün

yerleştirildiği yerde lokal deri reaksiyonları veya problemleri, %4,6 sıklıkla ateş, %1,5 sıklıkla müdahale gerektirmeyen hipotansiyon, ve %1,5 sıklıkla ise döküntü saptanmıştır (9). Çalışmamızda IVIG tedavisi ile ilişkilendirilen erken dönem hızlı yan etkiler, ateş (%4,6) ve karın ağrısı (%1,6) idi, geç dönem yan etki ise saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların %35,9'unda predispozan faktör varlığı vardı ve aralarında anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.023). Predispozan faktörler GBS ve ADEM tanılı hastaların %50'sinde; limbik ensefalit tanılı hastaların ise %42,9'unda saptandı. Çalışmamızda başlıca predispozan faktörün literatür ile uyumlu olarak son bir ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olduğu görülmüştür. Gonzalez-Suarez ve ark.'nın yayımladığı bir vaka serisinde GBS hastalarının %70'inde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu mevcuttu (247). Bizim çalışmamızda GBS tanılı hastaların %34,6'sında geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Mori ve ark. tarafından yayımlanan bir vaka incelemesinde akut gastroenteritten sonra ensefalit tanısı alan bir hastadan bahsedilmiş, bu hastadaki etken mikroorganizma ise Campylobacter jejuni olarak tespit edilmiştir (248). Bizim çalışmamızda da viral ensefalit tanısı alan hastaların %7,7'sinde öncesinde akut gastroenterit geçirme öyküsü vardı ve etken olarak Campylobacter jejuni saptanmış idi. Otoimmün ensefalit tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda Florance ve ark. Mycoplasma pneumonia; Pruss ve ark. influenza A ve B, Chlamydophilia pneumoniae, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis (249); Xu ve ark. ise EBV (250) ile olan ilişkisini bildirmişlerdir. Çalışmamızda limbik ensefalit tanılı hastaların %37,5'inde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, %12,5'inde ise akut gastroenterit saptandı. Üst solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran hastalarımızın nazofarengeal PZR sonucunda etken bulunamadı. Akut gastroenteriti olan hastamızda ise etken mikroorganizma rotavirüs olarak belirlendi. Turhan ve ark. tarafından yayımlanan bir vaka serisinde transvers miyelit tanılı hastaların %70,6'sında geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün olduğu, bunların %58,3'ünü üst solunum yolu enfeksiyonlarının, %41,7'sinin ise gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının oluşturduğunu bildirilmiştir (251). Bizim çalışmamızda ise transvers miyelit tanılı hastalarımızda predispozan faktör görülmedi. Yeh ve ark. ADEM tanılı hastaların yaklaşık %75'inde yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu veya aşılanma öyküsü bildirmişlerdir (252). Bizim

çalışmamızda da ADEM tanılı hastaların %50'sinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü saptandı.

Çalışmamızda hastaların hastaneye başvuru nedenleri ile aldıkları tanılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p<0.001$). Guillain-Barre sendromu, viral ensefalit, transvers miyelit, ADEM tanısı konulan hastalarda en sık hastane başvuru nedeninin motor defisit; limbik ensefalit hastalarının ise nöbet olduğu belirlendi. Çalışmamızdaki hastaların en sık başvuru nedenlerinin diğer çalışmalarla benzer olduğu görüldü. Kocaman ve ark.'nın yayımladığı bir çalışmada GBS tanılı hastalarda en sık başvuru nedeni olarak ekstremitelerde güçsüzlük ve yürüme güçlüğü bildirilmiştir (253). Tekgül ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise en sık başvuru nedeninin ekstremitede güçsüzlük olduğu belirtilmiştir (254). Bizim çalışmamızda ise GBS tanılı hastaların %84,6'sında ekstremitelerde güçsüzlük, %3,9'unda ekstremitelerde ağrı mevcuttu. Hastalarımızın %11,5'inde ise motor ve duyusal bulgu vardı; bu hastaların birinde ekstremitelerde ağrı ve güçsüzlük; birinde ekstremitelerde uyuşukluk ve güçsüzlük; diğerinde ise görme bulanıklığı ve ekstremitelerde güçsüzlük bulunmakta idi. Britton ve ark. tarafından ensefalit tanılı hastalarda yayımlanan bir çalışmada hastaların %50-60'ında kraniyal sinir felçleri, güçsüzlük ve bilinç bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (255). Bizim çalışmamızda ise viral ensefalit tanılı hastaların başvuru nedenleri %61,5'inde ekstremitelerde güçsüzlük, %15,4'ünde nöbet, %15,4'ünde denge kaybı, %7,7'sinde ise ekstremitelerde güçsüzlük ve ağrı idi. Transvers miyelit tanılı hastalarda Pidcock ve ark. hastaların %48,9'ünde yanma, karıncalanma gibi duysal yakınmalar; %57,4'sinde ise uyuşma hissi gözlemlemiştir. Turhan ve ark. ise başvuru belirtisi olarak hastaların %94,1'inde alt ekstremitelerde güçsüzlük, %5,9'unda ise ekstremitede ağrı yakınması bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %60'ında ise ekstremitelerde güçsüzlük; %20'sinde hastada ağrı, uyuşukluk hissi ve ekstremitelerde güçsüzlük; %20'sinde uyuşukluk ve ekstremitelerde güçsüzlük gözlendi. Singhi ve ark. ADEM tanılı hastaların başvuru nedenlerini %76,9 sıklıkla ekstremitelerde güçsüzlük ve %36,5 sıklıkta nöbet olarak bildirmişlerdir (256). Bizim çalışmamızda ADEM tanılı bir hastada başvuru nedeni ekstremitelerde güçsüzlüktü. Gültekin ve ark. limbik ensefalit tanılı hastaların %50'sinin nöbet, %18'inin serebellar bulgu, %14'ünün kognitif disfonksiyon, %12'sinin letarji ve stupor ile başvurduğunu bildirilmiştir (257). Bizim çalışmamızda

ise limbik ensefalit tanılı hastaların başvuru nedenleri hastaların %75'inde nöbet, %25'inde ise ataksi olduğu görüldü.

Çocuklarda nöroimmünolojik hastalık nedeniyle izlenen hastaların demografik özellikleri, hastanedeki klinik durumları ve tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmadı. Bizim çalışmamızda hastaların hastanede toplam yatış süresi 5 ile 129 gün arasında; hastanede toplam yatış süresi ortalaması ise 20,0±2,8 gündü. Çalışmamızda hastaların tanıları ve hastane yatış süreleri arasında Kruskal Wallis testinde anlamlı bir sonuç çıktığından (p=0.037), Dunn testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Ancak anlamlı bir sonuç elde edilemedi (Tablo 4.24.). Bu durumun hasta gruplarındaki kişi sayısının az olması ve verilerin dağılım özelliklerine bağlı olabileceği düşünüldü. Hastalarımızın %57,8'i servise, %42,2'si yoğun bakıma yatırılmış idi. Hastaların izlendiği yer (servis/yoğun bakım) ile tedavi sonrası prognoz ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı, sırasıyla p=0.009, p=0.011. Servislere yatırılan hastaların hiçbirinde eksitus görülmezken, yoğun bakıma yatırılan hastaların %18,5'i eksitus olmuştu.

Hughes ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada GBS tanılı hastalarda IVIG ve plazmaferez tedavileri karşılaştırıldığında tedavi yanıtları açısından anlamlı bir farkın olmadığı bildirilmiştir (10). Patwa ve ark.'nın yaptığı bir derlemede GBS hastalarında IVIG, plazmaferez ve IVIG ile plazmaferez kombine tedavileri arasında, klinik iyileşme açısından anlamlı bir farkın olmadığı gösterilmiştir (258). Guillain-Barre tanılı hastalarda Raphael ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada plazmaferez tedavisinin iyileşme sürecininin destekleyici tedaviye göre anlamlı ölçüde kısalttığı görülmüştür (73). Başka bir makalede viral ensefalit tanılı hastalarda antiviral tedavininin yanında IVIG, steroid veya plazmaferezin kullanılabileceği belirtilmiştir (88). Bununla birlikte viral ensefalit tedavisinde IVIG, steroid veya plazmaferez tedavilerinin birbirlerine üstünlüğünü gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yüksek doz glukokortikoid tedavisine yanıt vermeyen akut merkezi sinir sistemi demiyelinizan hastalıklarında plazmaferezin, etkili olabileceği gösterilmiştir (259-261). Bu nedenle, özellikle motor bozukluğu olan akut transvers miyelit hastalarında yüksek doz glukokortikoid tedavisine ek olarak plazma değişimi tedavisi önerilmiştir (262). Akut dissemine ensefalomiyelit tanılı hastalarda Stricker ve ark. IVIG ve/veya metilprednizolon tedavisine zayıf yanıt veren çocuklarda plazma değişiminin faydalı olduğunu

bildirmişlerdir (263). Bu görüşü destekleyen başka çalışmalar da bulunmaktadır (264-266). Bizim çalışmamızda IVIG'e ek olarak plazmaferez alan hastalar tedavi yanıtları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.011). Plazmaferez uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre şifa ile taburcu olma oranı daha düşük idi (p=0.011). Yine plazmaferez tedavisi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı (p=0.027). Plazmaferezin çalışmamızda negatif bir prognostik faktör olarak bulunmasının plazmaferez uygulanan hastalarımızda başvuru anında Glasgow koma skorlarının daha düşük ve hastalık seyrinin daha ağır olması; IVIG tedavisine yanıtın sınırlı olması, ek olarak plazmaferez tedavisine gereksinim duyulması gibi etkenlerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Guillain-Barre sendromu tanılı hastalarda IVIG ve plazmaferez tedavisi uygulamalarının, hastaların klinik düzelme süresini anlamlı bir şekilde azalttığı ve hastane yatış süresini azalttığı bildirilmiştir (267). Bizim çalışmamızda tüm hastaların ortalama hastaneye yatış süresi 20,3±2,8 gün (5-129 gün) idi. Hastaların, hastaneye ilk yatırıldığı gün ile polikliniğe son başvurduğu veya eksitus olduğu tarihler arasındaki ortalama izlem süresi 14,2±12,3 ay idi. Hastalarımızın hastanede yatış süreleri ile tedavi yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p=0.006). Hastaların şifa ile taburcu edilme oranı arttıkça beklendiği gibi hastanede yatış süresinin kısaldığı saptandı. Çalışmamızda tedavi yanıtı en iyi olan GBS'li hastaların ortalama yatış süresi en düşüktü.

Prasad ve ark. ile Kouznetsov ve ark.'nın yaptığı iki ayrı çalışmada hastaların hastaneye yatırıldıkları ilk 24 saatte saptanan düşük Glasgow koma skoru değerlerinin prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (268, 269). Bizim çalışmamızda da hastaların hastane başvurusundaki ilk muayenelerindeki Glasgow koma skorları ile izlemde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.013). Glasgow koma skoru yüksek olan hastalarda sağkalımın yüksek, düşük olanlarda ise mortalitenin yüksek olduğu saptandı.

Çalışmamızda başvuru anındaki Glasgow koma skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.013). Glasgow koma skoru yüksek olan hastalarda sağkalım oranı daha fazla idi. PRISM skoru ile sağkalım arasında ise

anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0.062). Kızılgüneşler ve ark.'nın yayımladığı bir çalışmada yoğun bakım hastalarında PRISM skorunun özellikle infant çocuklarda mortaliteyi öngörmede yeterli olmadığı bildirilmiştir (270). Barlas ve ark.'nın kalp ameliyatı sonrasında kardiyopulmoner yetersizlikli çocuklardaki yoğun bakım skorlamalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise PRISM skorunun mortaliteyi öngörmede yeterli olmadığı bildirilmiştir (271). Spinella ve ark. travmatik beyin hasarı olan çocuklarda 6 ay sonraki sonuç ile GKS ve PRISM skoru arasında anlamlı bir ilişki bildirmişlerdir (272). Buna karşın, Mhanna ve ark. dekompressif kraniektomi ile tedavi edilen ciddi travmatik beyin hasarlı çocuklarda sonuç ile GKS ve PRISM skoru arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (273). IVIG tedavisi alan çocuklarda GKS ve PRISM ile sonucu karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Gürses ve ark. tarafından GBS tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada IVIG verilen hastalarda hastane yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu; akut hastalıktan sonraki dönemde hiçbir hastada nüks veya başka bir komplikasyonun gelişmediği bildirilmiştir (274). Hughes ve ark. tarafından hazırlanan Cochrane analizinde ise IVIG uygulanan ve plazmaferez yapılan GBS tanılı hastalar arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (10). Thornton ve ark. tarafından yayımlanan başka bir çalışmada ise, plazma değişiminin tek başına destekleyici tedaviye kıyasla GBS'de iyileşmeyi önemli ölçüde hızlandırdığı gösterilmiştir (275). Jansen ve ark. (276) ile Ebstein ve ark. (277) tarafından yapılan çalışmalarda da plazmaferez tedavisinin iyileşmeyi hızlandırdığı ve nörolojik bulguları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda tüm hastalara IVIG verildiği için IVIG, kortikosteroid ve plazmaferez tedavisinin birbirlerine üstünlüğü değerlendirilemedi. Ancak hastalarımızın IVIG ile tedavi edildikleri gün sayısı ile şifa ile taburcu olma durumu arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p<0.0001). Hastaların %7,8'i nörolojik defisit ile taburcu edilmiş idi. Nörolojik defisit ile IVIG ile tedavi edilen gün sayısı arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmakta idi (p<0.002). Başka bir deyişle, hastaların IVIG tedavisi aldığı gün sayısı arttıkça şifa ile taburcu olma durumunda azalma saptandı. Bu durumun klinik tablosu düzelmeyen hastalarda IVIG tedavisine daha uzun süre devam edilmesi, tekrarlayan IVIG tedavi uygulamaları ve bu hastaların başvuru anındaki klinik durumlarının ağırlığı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hastaların hiçbirinde nüks görülmedi.

Çocuklarda nöroimmünolojik hastalıklarda IVIG, plazmaferez ve steroid tedavilerinin karşılaştırıldığı yayınlar yeterli değildir. Çalışmamızda IVIG tedavisi yanında plazmaferez ve kortikosteroid tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında, hastalığın prognozu üzerine kortikosteroid tedavisinin anlamlı bir etkisi saptanmadı (p=0.171). Çalışmamızda IVIG tedavisine ek olarak plazmaferez tedavisi alan hastalarda, plazmaferez tedavisi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı (p=0.027). Plazmaferez tedavisi alan hastalarda ise mortalitenin daha fazla olduğu saptandı. Bu durumun, plazmaferez alan hastaların başvuru anında GKS'lerinin daha düşük olması, klinik tablonun düzelmemesi veya kötüleşmesi nedeniyle plazmaferez ihtiyacının olması gibi etkenler ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Hastaların 12'sine birden fazla IVIG tedavisinin uygulanmış idi. Bu hastaların %58,3'ü şifa, %16,7'sinin ise sekel ile taburcu edildiği, %25'inin ise eksitus olduğu görüldü. Tekrarlayan IVIG tedavisi ile prognoz ve sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı, sırasıyla p= 0.023; p=0.042. IVIG doz tekrarı yapılan hastalarda, yapılmayan hastalara göre mortalitenin daha fazla olduğu görüldü. Bu durum, klinik tablosu daha ağır olan ve başvuru zamanındaki GKS değerleri düşük olan hastalarda daha fazla IVIG tedavisi yapılması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Yine bu hastaların hastanede uzun süre izlemlerinin gerekmiş olması, hastane enfeksiyonu risklerini arttırarak, sepsis, pnömoni ve çoklu organ yetmezliği gibi nedenlere bağlı mortalite riskinde de artışa neden olmuş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın tek merkezde yapılmış olması, retrospektif özellikte olması ve bazı verilere ulaşmadaki zorluklar çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları idi. Hastalarımızın tamamı IVIG tedavisi almakla beraber, hastalarımızın çoğunun destek, antibiyotik, steroid ve plazmaferez gibi tedavileri de alması nedeni ile çalışmamızda tedavi sonuçlarının salt IVIG tedavisine bağlanması mümkün gözükmemektedir. Çalışmamızda ayrıca farklı tanılardaki hasta sayılarının dağılım özelliği istatistiksel analizlerde karşılaştırılacak grupların oluşturulmasında zorluk oluşturmuştu. Diğer yandan, IVIG kullanımı ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte pediatrik yaş grubunda nöroimmünolojik endikasyon ile IVIG kullanımı hakkında yapılan çalışmaların çok az sayıda olması, verilerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ise çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmakta idi.

Çocuklarda nöroimmunolojik hastalıkların tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili, daha geniş çalışma popülasyonlarını içeren, çok merkezli, prospektif, longitudinal, farklı tedavi seçeneklerini karşılaştırıldığı (immünsupresan/modülatör ilaçlar, steroid, plazmaferez gibi) çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1) Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalında 01.01.2011-01.01.2020 tarihleri arasında nöroimmünolojik hastalık endikasyonu ile yatırılarak IVIG tedavisi verilen 64 hasta dahil edildi.

2) Çalışma süresi boyunca hastanemizde IVIG tedavisi verilen tüm hastalar incelendiğinde; hastaların en fazla Çocuk Hastalıkları servisine yatırılarak takip edildiği, IVIG tedavisini en fazla %33,1 oranında hematolojik hastalık endikasyonuyla aldığı görüldü. Hematolojik hastalıklardan ise en fazla IVIG endikasyonu %20,6 ile ITP olarak belirlendi. En sık IVIG endikasyonu olan tanı ise sepsis idi. Hastaların %12,6'sı (n=64) nörolojik hastalık endikasyonu ile IVIG tedavisi almıştı.

3) Hastaların %40,6'sı kız, %59,4'ü erkekti.

4) Hastaların yaş ortalaması 10,1±4,7 yıl olup; kız hastaların ortalama yaşı 10±4,9 yıl, erkek hastaların ise 11,5±4,6 yıl idi.

5) Guillain-Barre sendromu tanılı 26 (%40,6), viral ensefalit tanılı 13 (%20,3), limbik ensefalit tanılı sekiz (%12,5), transvers miyelit tanılı beş (%7,8), ADEM tanılı dört (%6,3), myastenia gravis tanılı iki (%3,1), dermatomyozit tanılı iki (%3,1), serebellit tanılı bir (%1,6), opsoklonus miyoklonus sendromu tanılı bir (%1,6), paraneoplastik sendrom tanılı bir (%1,6), okülomotor sinir felci tanılı bir (%1,6) hasta vardı.

6) Hastaların %20,3'ünde eşlik eden hastalık mevcuttu. Eşlik eden hastalığı olan hastaların %76,9'unun takibi şifa ile, %7,6'sı sekel, %7,6'sı ise ölüm ile sonuçlandı. Bir hasta ise başka bir sağlık kuruluşuna sevk edilmişti. Hastaların eşlik eden hastalık durumu ve tedaviye verdikleri yanıt arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=1.0).

7) Hastaların %29,7'si ilkbahar, %21,9'u yaz, %15,6'sı sonbahar, %32,8'i ise kış mevsiminde başvurmuştu. Hastaların hastaneye yatırıldıkları mevsim ve aldıkları tanılar arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0.138).

8) Hastaların %26,6'sında hastanemize başvurmadan önce ilaç kullanımı mevcut idi, sadece bir ilaç kullanımı olan %18,8 hasta varken, %7,8'inde birden fazla ilaç kullanımı vardı. Hastaların başvuru öncesinde ilaç kullanımı ile tanıları ve tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı, sırasıyla p=0.889, p=0.841.

9) Hastaların %35,9'unda aldıkları tanı öncesinde predispozan faktör varlığı vardı. Predispozan faktör varlığı ile tanılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.023). Predispozan faktör varlığı en sık GBS ve ADEM tanılı hastalarda (%50); ikinci sıklıkta ise limbik ensefalit tanılı hastalarda (%42,9) saptandı.

10) Guillain-Barre sendromu, viral ensefalit, transvers miyelit, ADEM tanısı konulan hastalarda en sık hastane başvuru nedeni motor defisit; limbik ensefalit hastalarının ise nöbet idi. Hastaların hastaneye başvuru nedenleri ile tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p<0.001).

11) Hastaların %57,8'i servise, %42,2'si yoğun bakıma yatırılmış idi. Servise yatırılan hastaların hiçbirinin izleminde ölüm görülmezken, yoğun bakıma yatırılan hastaların %18,5'inin takibi ölüm ile sonuçlanmış idi. Hastaların izlendiği yer (servis/yoğun bakım) ile tedavi sonrası prognoz ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı, sırasıyla p=0.009, p=0.011.

12) Yoğun bakıma yatırılan hastaların ortalama beklenen ölüm oranı 4,99±6,05, PRISM skoru 5,69±6,18 ve Glasgow koma skoru ise 13,13±3,93 idi.

13) Hastaların başvuru anındaki bilinç durumları %87,1'inin açık, %7,8'inin konfüzyon, %3,1'inin stupor, %10,9'unun koma şeklinde idi. Hastaların başvuru anındaki bilinç durumu ile IVIG tedavisine verdikleri yanıt açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.356).

14) Trakeostomisi olan viral ensefalit tanılı bir hasta varken, gastrostomisi olan hasta yoktu. Hastaların %18,2'si ventilatörde izlenmişti. Hastaların %25,5'inde nazogastrik sonda ile enteral beslenme yapılmıştı. Gruplar arasında trakeostomi kullanımı (p=0.536), ventilatör desteği (p=0.048), nazogastrik

sonda kullanımı (p=0.254) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı**.**

15) Viral marker çalışılan hastaların %37,1'inde pozitiflik saptanmıştı. Kan PZR çalışılan hastaların sonucu negatifti. Nazofarengeal PZR çalışılan hastaların %75'inde pozitiflik görüldü. BOS PZR çalışılan hastalarda da sonuç negatif saptandı. Gaita PZR çalışılan bir hastada da pozitiflik görülmüştü.

16) Kan kültürü alınan hastaların %28,6'sında üreme görüldü. Üremesi olan bu hastaların %50'sinde gram pozitif bakteri, %40'ında gram negatif, %10 hastada ise fungal üreme saptandı. İki limbik ensefalit tanılı, bir ADEM tanılı hastada yatış anında alınan kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi görülmüştü. Diğer hastalarda ise üç gün üzerinde hastane yatışı sonrasında kan kültürü pozitifliği saptandığı için hastane enfeksiyonu olarak düşünüldü.

17) Lomber ponksiyon yapılan hastaların %94,5'inde BOS rengi berrak, %2,7'sinde hemorajik, %2,7'sinde bulanık olduğu görüldü. Boyalı BOS incelemesinde sadece %2,7 hastada hücre görüldü. BOS kültürü alınan hastalardan GBS tanılı bir hastadan yatışının 2. gününde yapılan LP sonrasında BOS kültüründe gram pozitif bakteri üremesi görüldü. Ancak bu üreme kontaminasyon olarak değerlendirildi.

18) Elektroensefalografi tetkiki 17 hastaya yapılmış idi. Bu hastaların %35,2'sinde patolojik bulgu saptandı.

19) Elektromiyografi tetkiki 29 hastaya yapılmış idi. Bu hastaların %31,0'inde patolojik bulgu saptandı.

20) Kraniyal BT tetkiki 25 hastada yapılmış idi. Anormal kraniyal BT bulgusu olan %16 (n=4) hasta mevcuttu.

21) Kraniyal MRG tetkiki yapılan 36 hastanın 20'sinde (%55,5) anormal bulgu saptandı.

22) Spinal MRG tetkiki yapılan 28 hastanın %46,4'ünde (n=13) bulgu saptandı.

23) Yedi hasta vazopresör desteği almıştı.

24) Yirmi hasta steroid tedavisi almıştı. IVIG tedavisine ek olarak steroid tedavisi verilen hastalar ile verilmeyen hastalar arasında sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.171).

25) Dokuz hastaya transfüzyon uygulanmıştı.

26) Dokuz hastaya plazmaferez uygulanmıştı. Plazmaferez tedavisi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı (p=0.027). Plazmaferez uygulanan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu saptandı. Plazmaferez sonrası tedaviye alınan klinik yanıt açısından değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı (p=0.011). Plazmaferez uygulanan hastalarda şifa ile taburcu olma oranı plazmaferez yapılmayanlara göre daha az idi.

27) Hastaların %6,2'sinde IVIG infüzyonu sırasında yan etki gelişti. Erken dönemde hızlı yan etki olarak %4,6'sında ateş görüldü. Hastalık grupları ile ateş yan etkisi arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.598). IVIG tedavisi sonrası ateş yan etkisi ile hastaların aldığı toplam IVIG dozu arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.976). Miller Fisher sendromu tanılı bir hastada ise erken dönem hızlı yan etki olarak karın ağrısı görülmüş olup infüzyon yarıda kesildi. Ağrı yan etkisi ile hastaların tanıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.062).

28) Hastaların toplam hastanede yatış süreleri minimum 5, maksimum 129 gün; ortalama hastaneye yatış süresi ise 20±2,8 gündü. Çalışmada hastaların tanıları ve hastane yatış süreleri arasında Kruskal Wallis testinde anlamlı bir sonuç çıktığından (p=0.037), Dunn testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı, ancak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

29) Hastaların, hastaneye ilk yatırıldığı gün ile polikliniğe son başvurduğu veya eksitus olduğu tarihler arasındaki ortalama izlem süresi 14,2±12,3 ay idi.

30) Tüm hastaların %79,7'si şifa ile, %7,8'i sekel ile taburcu edildi; %7,8'i eksitus oldu. Hastaların %4,7'si ise izlem sırasında başka sağlık kuruluşlarına sevk edilmiş idi. Hastaların aldıkları tanılar ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.124).

31) Hastaların hastane başvurusundaki ilk muayenelerindeki Glasgow koma skorları ile izlemde sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.013). Glasgow koma skoru yüksek olan hastalarda sağkalım oranının daha fazla, düşük olan hastalarda ise mortalite oranının daha fazla olduğu saptandı. Hastaların başvurusunda hesaplanan yoğun bakım beklenen ölüm oranı (p=0.056) ve PRISM skoru ile izlemde sağkalım oranı arasında ise anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0.062).

32) IVIG dozu, IVIG verilen toplam gün sayısı ve tedavi boyunca alınan toplam IVIG miktarı ile hastaların tedaviye verdikleri yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı; sırasıyla, p=0.406, p=0.310, p=0.488.

33) Hastaların IVIG ile tedavi edildikleri gün sayısı ile sekel veya şifa ile taburcu olma durumları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı, sırasıyla p<0.0001, p<0.002. Mortalite ile IVIG tedavisi alınan gün sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.858).

34) Predispozan faktör birlikteliği olan hastaların %90,9'u şifa ile taburcu edilirken; %9,1'i eksitus olmuştu. Predispozan faktörü olmayan hastaların ise %79,4'ü şifa ile; %12,8'i sekel ile taburcu edilirken; %7,8'i eksitus olmuştu. IVIG tedavisi alan hastalarda predispozan faktör birlikteliği ile hastanın tedaviye cevabı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.576).

35) İzlemde tüm hastaların %92,2'sinin yaşadığı, %7,8'sinin ise eksitus olduğu saptandı. Hastaların aldıkları tanılar ve sağkalım oranları arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0.186).

36) Hastaların 12'sine birden fazla IVIG tedavisinin uygulandığı görüldü. Bu hastaların %58,3'ü şifa, %16,7'sinin ise sekel ile taburcu edildiği, %25'inin ise eksitus olduğu saptandı. Tekrarlayan IVIG tedavisi ile prognoz ve sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki saptandı, sırasıyla p=0.023; p=0.042. Birden fazla IVIG tedavisi yapılan hastalarda, yapılmayanlara göre mortalite sıklığının daha fazla olduğu bulundu.

37) Kız hastaların %72'si şifa ile, %12'si sekel ile taburcu edildi, %16'sı eksitus oldu. Erkeklerin ise %91'i şifa ile, %6'sı sekel ile taburcu edildi, %3'ü eksitus

oldu. Hastaların cinsiyetleri ile prognoz arasında anlamlı ilişki görülmedi (p=0.096).

38) Çalışmamızın tek merkezde yapılmış olması, retrospektif özellikte olması ve bazı verilere ulaşmadaki zorluklar çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları idi. Hastalarımızın tamamı IVIG tedavisi almakla beraber, hastalarımızın çoğunun destek, antibiyotik, steroid ve plazmaferez gibi tedavileri de alması nedeni ile çalışmamızda tedavi sonuçlarının salt IVIG tedavisine bağlanması mümkün gözükmemektedir. Ayrıca, farklı tanılardaki hasta sayılarının dağılım özelliği istatistiksel analizlerde karşılaştırılacak grupların oluşturulmasında zorluk oluşturmuştu.

39) IVIG kullanımı ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte pediatrik yaş grubunda nöroimmünolojik endikasyon ile IVIG kullanımı hakkında yapılan çalışmaların çok az sayıda olması, verilerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ise çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmakta idi.

40) Çocuklarda nöroimmunolojik hastalıkların tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili, daha geniş çalışma popülasyonlarını içeren, çok merkezli, prospektif, longitudinal, farklı tedavi seçeneklerini karşılaştırıldığı (immünsupresan/modülatör ilaçlar, steroid, plazmaferez gibi) çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu alanda yapılacak plasebo kontrollü çift kör çalışmalar çok değerli olabilir, ancak etik nedenlerle bu çalışmaların yapılmasında güçlükler bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. Nat Rev Neurol. 2015;11(2):80-9.

2. Negi VS, Elluru S, Sibéril S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. J Clin Immunol. 2007;27(3):233-45.

3. Simon HU, Späth PJ. IVIG--mechanisms of action. Allergy. 2003;58(7):543-52.

4. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med. 2001;345(10):747-55.

5. Sewell WA, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. Immunology. 2002;107(4):387-93.

6. Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. Autoimmunity. 2005;38(2):123-37.

7. Alanoğlu G. Özgün olmayan immunglobulin kullanımı [updated 16/10/2007 Available from: https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/HEM_DES_2007_1.pdf.

8. Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. Dev Med Child Neurol. 2017;59(2):136-44.

9. Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. Dev Med Child Neurol. 2016;58(11):1180-92.

10. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012(7):Cd002063.

11. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):Cd001797.

12. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12(12):Cd002277.

13. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(8):Cd003643.

14. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2015(9):Cd011381.

15. Iro MA, Martin NG, Absoud M, Pollard AJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of childhood encephalitis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10(10):Cd011367.

16. Thampakkul S BM. intravenous immune serum immunoglobulin therapy in patients with antibody immune deficiency. 2001(Immunol Allergy Clin North America):21(1): 165-84.

17. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet. 1981;1(8232):1228-31.

18. Amman AJ SE. Antibody(B-cell) immunodeficiency disorders. In Stites DP, Terr AI, Parslow TG(eds) Medical Immunology Appleton-Lange; .1996.p.332-44.

19. Stiehm ER, Vaerman JP, Fudenberg HH. Plasma infusions in immunologic deficiency states: metabolic and therapeutic studies. Blood. 1966;28(6):918-37.

20. Hypogammaglobulinaemia in the United Kingdom. Summary report of a Medical Research Council working-party. Lancet. 1969;1(7587):163-8.

21. Gardulf A HL, Smith CIE. Home treatment of hypogammaglobulinemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. Lancet 1991; 338: 162-6.

22. Stiehm ER., Casillas AM., Finkelstein JZ., Gallagher KET., Groncy PM., Kobayashi RH., et al. Slow subcutaneous human intraveneus imminoglobulin in the treatment of antibody immunodeficiency: use of an old method with a new product. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 848-9.

23. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. Transfusion. 2003;43(10):1460-80.

24. Yılmaz F, Bilici M, Karaçay Özkalayci S, Borazan A. Acute kidney Injury related to intravenous immunoglobulin therapy. Turkish Nephrol Dial Transplant2017. p. 26 (2): 232-5.

25. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. Autoimmun Rev. 2007;6(4):257-9.

26. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev. 2003;17(4):241-51.

27. Yılmaz F, Bilici M, Karaçay Özkalaycı Ş, Borazan A. Acute kidney injury related to intravenous immunoglobulin therapy: A case report. Turk Neph Dial Transpl. 2017;26 (2):234.

28. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. Int Immunopharmacol. 2006;6(4):535-42.

29. Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot MF, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. Br J Dermatol. 2006;155(4):714-21.

30. Katz U, Shoenfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. Lupus. 2005;14(10):802-8.

31. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immunoglobulin (IVIG): StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.

32. Schiff RI. Intravenous gammaglobulin, 2: Pharmacology, clinical uses and mechanisms of action. Pediatr Allergy Immunol. 1994;5(3):127-56.

33. Dietrich G, Algiman M, Sultan Y, Nydegger UE, Kazatchkine MD. Origin of anti-idiotypic activity against anti-factor VIII autoantibodies in pools of normal human immunoglobulin G (IVIg). Blood. 1992;79(11):2946-51.

34. Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 2002;51(6):673-80.

35. Spellberg B. Mechanism of intravenous immune globulin therapy. N Engl J Med. 1999;341(1):57-8.

36. Ott VL, Fong DC, Cambier JC. Fc gamma RIIB as a potential molecular target for intravenous gamma globulin therapy. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(4 Suppl):S95-8.

37. Hansen RJ, Balthasar JP. Effects of intravenous immunoglobulin on platelet count and antiplatelet antibody disposition in a rat model of immune thrombocytopenia. Blood. 2002;100(6):2087-93.

38. Bleeker WK, Teeling JL, Hack CE. Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy: studies in experimental models to determine the magnitude and time course of the effect. Blood. 2001;98(10):3136-42.

39. Teeling JL, Jansen-Hendriks T, Kuijpers TW, de Haas M, van de Winkel JG, Hack CE, et al. Therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin

preparations depends on the immunoglobulin G dimers: studies in experimental immune thrombocytopenia. Blood. 2001;98(4):1095-9.

40. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. Science. 2001;291(5503):484-6.

41. Berchtold P, McMillan R. New aspects of mechanism of action in chronic ITP. London, Academic Press. 1991:245-52.

42. Aukrust P, Frøland SS, Liabakk NB, Müller F, Nordøy I, Haug C, et al. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. Blood. 1994;84(7):2136-43.

43. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens [see comment]. J Clin Invest. 1993;91(2):602-7.

44. Vassilev T, Gelin C, Kaveri SV, Zilber MT, Boumsell L, Kazatchkine MD. Antibodies to the CD5 molecule in normal human immunoglobulins for therapeutic use (intravenous immunoglobulins, IVIg). Clin Exp Immunol. 1993;92(3):369-72.

45. Kaveri S, Vassilev T, Hurez V, Lengagne R, Lefranc C, Cot S, et al. Antibodies to a conserved region of HLA class I molecules, capable of modulating CD8 T cell-mediated function, are present in pooled normal immunoglobulin for therapeutic use. J Clin Invest. 1996;97(3):865-9.

46. Mouthon L, Kaveri S, Kazatchkine M. Immune modulating effects of intravenous immunoglobulin (IVIg) in autoimmune diseases. Transfus Sci. 1994;15(4):393-408.

47. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Lancet. 1997;349(9052):589-93.

48. Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hassin-Baer S, Barak Y, Gornish M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. Neurology. 1998;50(2):398-402.

49. Lam L, Whitsett CF, McNicholl JM, Hodge TW, Hooper J. Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulin. Lancet. 1993;342(8872):678.

50. Blasczyk R, Westhoff U, Grosse-Wilde H. Soluble CD4, CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. Lancet. 1993;341(8848):789-90.

51. Warrington AE, Bieber AJ, Ciric B, Van Keulen V, Pease LR, Mitsunaga Y, et al. Immunoglobulin-mediated CNS repair. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(4 Suppl):S121-5.

52. Tha-In T, Bayry J, Metselaar HJ, Kaveri SV, Kwekkeboom J. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. Trends Immunol. 2008;29(12):608-15.

53. Intravenous immune globulin indications [İnternet]: U.S. Food and Drug administration; 2018 [updated 03.05.2018]. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/immune-globulin-intravenous-igiv-indications.

54. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration [İnternet]: European Medicines Agency Science Medicines Health; 2018 [updated 28.06.2018]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf.

55. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği [Online]: T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi; 30/10/2020 [updated 04/09/2019]. Available from: http://www.seis.org.tr/wp-content/uploads/2019/09/SUT-Degisiklik-Islenmis-04-09-2019.pdf.

56. Jolles S, Sewell WA, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol. 2005;142(1):1-11.

57. Hume HA, Anderson DR. Guidelines for the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. Transfus Med Rev. 2007;21(2 Suppl 1):S1-2.

58. H Gamm CH, H Chapel, M Lee, F Ries, and M A Dicato. Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia. Clin Exp Immunol. 1994 Jul:97(Suppl 1): 17–20.

59. Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1991;325(2):81-6.

60. Lee ML, Gale RP, Yap PL. Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immune deficiency. Annu Rev Med. 1997;48:93-102.

61. Ephrem A, Misra N, Hassan G, Dasgupta S, Delignat S, Duong Van Huyen JP, et al. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. Clin Exp Med. 2005;5(4):135-40.

62. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. Crit Care. 2011;15(4):R164.

63. Kesici S, Tanyıldız M, Yetimakman F, Bayrakci B. A novel treatment strategy for severe Guillain-Barré Syndrome: Zipper method. J Child Neurol. 2019;34(5):277-83.

64. Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP. Management of children with Guillain-Barré syndrome. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2007;92(6):161-8.

65. Hicks CW, Kay B, Worley SE, Moodley M. A clinical picture of Guillain-Barré Syndrome in children in the United States. J Child Neurol.25(12):1504-10.

66. Ryan MM. Guillain-Barré syndrome in childhood. J Paediatr Child Health. 2005;41(5-6):237-41.

67. Rabie M, Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. Eur J Paediatr Neurol. 2009;13(3):209-18.

68. Balcı O, Işıkay S, Varan C, Almacıoğlu M, Carman KB. Brucellosis presenting with Guillain–Barré syndrome. Pediatric Infect Dis. 2013;5(2):72-4.

69. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2005;366(9497):1653-66.

70. Ammache Z, Afifi AK, Brown CK, Kimura J. Childhood Guillain-Barré syndrome: clinical and electrophysiologic features predictive of outcome. J Child Neurol. 2001;16(7):477-83.

71. Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med. 1992;326(17):1123-9.

72. Devos D, Magot A, Perrier-Boeswillwald J, Fayet G, Leclair-Visonneau L, Ollivier Y, et al. Guillain-Barré syndrome during childhood: particular clinical and electrophysiological features. Muscle Nerve. 2013;48(2):247-51.

73. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012(7):Cd001798.

74. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nature reviews Neurology. 2014;10(8):469-82.

75. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 1987;22(6):753-61.

76. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. The Lancet. 1998;352(9128):635-41.

77. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med. 1992;326(17):1130-6.

78. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2002(2):Cd001798.

79. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective multicentre study. Neuropediatrics. 2007;38(1):10-7.

80. Harel M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and Guillain-Barré syndrome. Clin Rev Allergy Immunol. 2005;29(3):281-7.

81. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. Pediatrics. 2005;116(1):8-14.

82. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Engl J Med. 1956;255(2):57-65.

83. Koul R, Chacko A, Ahmed R, Varghese T, Javed H, Al-Lamki Z. Ten-year prospective study (clinical spectrum) of childhood Guillain-Barré syndrome in the Arabian peninsula: comparison of outcome in patients in the pre– and post–Intravenous immunoglobulin eras. J Child Neurol. 2003; (18):767-71.

84. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Lancet. 1993;341(8845):586-90.

85. Pithadia AB, Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS). Pharmacol Rep. 2010;62(2):220-32.

86. Bronstein D, Shields W, Glaser C. Encephalitis and meningoencephalitis: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7 th; 2014. 492 p.

87. Sarıtaş Nakip Ö. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök pediatri. Güneş tıp kitapevleri: Yurdakök pediatri; 2017. p. 2543.

88. Cho TA, McKendall RR. Clinical approach to the syndromes of viral encephalitis, myelitis and meningitis. Handb Clin Neurol2014. p. 123:89-1.

89. Rayamajhi A, Nightingale S, Bhatta NK, Singh R, Kneen R, Ledger E, et al. A preliminary randomized double blind placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin for Japanese encephalitis in Nepal. PLoS One. 2015;10(4):1932-6203.

90. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. Epilepsia. 2013;54(3):543-50.

91. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. J Child Neurol. 2012;27(11):1408-25.

92. Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. Neurology. 2007;68:23-36.

93. Nishiyama M, Nagase H, Tomioka K, Tanaka T, Yamaguchi H, Ishida Y, et al. Clinical time course of pediatric acute disseminated encephalomyelitis. Brain Dev. 2019;41(6):531-7.

94. Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology. 2002;59(8):1224-31.

95. Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(8):756-64.

96. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. Neurology. 2001;56(10):1308-12.

97. Tanır G, Aydemir C, Akın A, Yüksek M, Şenbil N. Pnömokok menenjiti sırasında saptanan akut dissemine ensefalomiyelit olgusu. Ege Pediatri Bülteni 2004;11:135–8.

98. Fırat A, Karakas H, Yakinci C, Altinok T, Alkan A, Biçak U. An unusual case of acute disseminated encephalomyelitis confined to brainstem. Magnetic resonance imaging. 2004;22:1329-32.

99. Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. Arch Neurol. 2005;62(11):1673-80.

100. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler. 2013;19(10):1261-7.

101. Nishikawa MI, T. Hayashi, T. Ouchi, K. Furukawa, S. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. Pediatr Neurol. 1999;21(2):583-6.

102. Erol I, Ozkale Y, Alkan O, Alehan F. Acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents: a single center experience. Pediatr Neurol. 2013;49(4):266-73.

103. Koelman DL, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. J Neurol. 2015;262(9):2013-24.

104. Ravaglia S, Piccolo G, Ceroni M, Franciotta D, Pichiecchio A, Bastianello S, et al. Severe steroid-resistant post-infectious encephalomyelitis: general features and effects of IVIg. J Neurol. 2007;254(11):1518-23.

105. Filippi M, Rocca MA. Acute disseminated encephalomyelitis: White Matter Diseases; 2020 109-25 p.

106. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. Mult Scler. 2010;16(10):1258-67.

107. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. Neurology. 2002;59(7):1006-10.

108. Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. Eur J Pediatr. 2007;166(5):405-12.

109. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N Engl J Med. 2007;356(25):2603-13.

110. Wong YYM, Hacohen Y, Armangue T, Wassmer E, Verhelst H, Hemingway C, et al. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome. Eur J Neurol. 2018;25(5):782-6.

111. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? Continuum (Minneap Minn). 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-21.

112. Bö L. The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand Suppl. 2009(189):51-7.

113. Ruggieri M, Lannetti P, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM. “Multiple sclerosis in children under 10 years of age”. Neurol Sci. 2004;25:326–35.

114. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-73.

115. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, Austin TE, Hertz DP, Kuntz NL. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. J Child Neurol. 2011;26(6):675-82.

116. Lee JY, Chitnis T. Pediatric multiple sclerosis. Semin Neurol. 2016;36(2):148-53.

117. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Treatment effects of monthly intravenous immunoglobulin on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: further analyses of the Austrian Immunoglobulin in MS study. Mult Scler. 1997;3(2):137-41.

118. Kornek B. Treatment of pediatric multiple sclerosis. Neuropediatrics. 2013;44(6):309-13.

119. Bar-Or A, Vollmer T, Antel J, Arnold DL, Bodner CA, Campagnolo D, et al. Induction of antigen-specific tolerance in multiple sclerosis after immunization with DNA encoding myelin basic protein in a randomized, placebo-controlled phase 1/2 trial. Arch Neurol. 2007;64(10):1407-15.

120. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu MG, Martinelli V, et al. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferonβ-1a: long-term results. Neurol Sci. 2007;28(3):127-32.

121. Mullaney P, Vajsar J, Smith R, Buncic JR. The natural history and ophthalmic involvement in childhood myasthenia gravis at the hospital for sick children. Ophthalmology. 2000;107(3):504-10.

122. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:44.

123. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. Neuroepidemiology. 2010;34(3):171-83.

124. Huang X, Liu WB, Men LN, Feng HY, Li Y, Luo CM, et al. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. Neurol Sci. 2013;34(6):911-7.

125. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci. 2011;305(1-2):97-102.

126. Yılmaz Ü. Juvenile myasthenia gravis: A report of three cases and literature review. J Clin Anal Med. 2015:473-8.

127. Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2009;39(4):423-31.

128. Yilmaz A, Yalaki Z, Şen Z, Alioğlu B. A myasthenia gravis case presenting with bulbar symptoms. Tur Jour of Ped Dis. 2017.

129. Parr JR, Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. Dev Med Child Neurol. 2007;49(8):629-35.

130. Ashraf VV, Taly AB, Veerendrakumar M, Rao S. Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. Acta Neurol Scand. 2006;114(2):119-23.

131. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009;8(5):475-90.

132. Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. Ann N Y Acad Sci. 1998;841:789-802.

133. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. 2010;17(7):893-902.

134. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. Neurology. 2007;68(11):837-41.

135. Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, Nigro MA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. Pediatr Neurol. 2000;22(1):40-3.

136. Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev. 2007;21(2 Suppl 1):S57-107.

137. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. J Pediatr. 2003;143(5):674-7.

138. Strober J, Cowan MJ, Horn BN. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory myasthenia gravis. Arch Neurol. 2009;66(5):659-61.

139. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. Lancet. 2001;357(9274):2122-8.

140. Andrews PI, Massey JM, Howard JF, Jr., Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. Neurology. 1994;44(7):1208-14.

141. Tracy MM, McRae W, Millichap JG. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. J Child Neurol. 2009;24(4):454-9.

142. Kansiz F, Kurt NÇ, Aydin M, Yoldas T. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with chronic hepatitis B virus infection. Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi. 2004;47:194-6.

143. Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayyar DR, Shebert RT, Bradley WG. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. Arch Neurol. 2002;59(5):758-65.

144. Tascilar FN, Aciman Demirel E, Korucu O, Emre U. Hepatitis B virus infection presenting as chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Duzce Medical J. 2010(12(2)):73-7.

145. De Sousa EA, Brannagan TH, 3rd. Diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Curr Treat Options Neurol. 2006;8(2):91-103.

146. Bradley Walter G DRB, Fenichel Gerold M, Jankovic Joseph: Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management. 4. Edition: 2345-2349, 2004

147. Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neuromuscul Disord. 2006;16(5):293-303.

148. Koca S, Yoldaş TK, Özkan Y, Günay İ, Dönder E. İntravenöz immunglobulin tedavisine yanıt veren, diabetes mellitus'ta kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati; Olgu sunumu. Fırat Tıp Dergisi. 2006;11(2):144 - 6.

149. Toothaker TB, Brannagan TH, 3rd. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: current treatment strategies. Curr Neurol Neurosci Rep. 2007;7(1):63-70.

150. Hughes RA, Dalakas MC, Cornblath DR, Latov N, Weksler ME, Relkin N. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. Clin Exp Immunol. 2009;158 Suppl 1(Suppl 1):34-42.

151. Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, Franssen H, Jacobs BC, van den Berg-Vos RM, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. Neurology. 2010;75(9):818-25.

152. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996;60(6):599-603.

153. Roth G, Rohr J, Magistris MR, Ochsner F. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. Eur Neurol. 1986;25(6):416-23.

154. Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. Muscle Nerve. 1988;11(2):103-7.

155. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. Ann Neurol. 1988;24(1):73-8.

156. Ozdag Acarlı AN, Çakar A, Parman YG, Oge AE. Periferik sinirlerin yaygın ve çok odaklı hastalıkları [Internet]: İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji; 2020 [updated 04.09.2020]. Available from: http://www.itfnoroloji.org/pnp/pnp.htm.

157. Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. Neurology. 2007;69(17):1680-7.

158. Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Brain. 2001;124(Pt 1):145-53.

159. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. J Neuroimmunol. 2001;115(1-2):4-18.

160. Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Billé-Turc F, Carles G, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology. 1994;44(3 Pt 1):429-32.

161. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;59(3):248-52.

162. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology. 2000;55(9):1256-62.

163. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of

intravenous immunoglobulin maintenance treatment. Brain. 2002;125(Pt 8):1875-86.

164. Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, Carpo M, Barbieri S, Nobile-Orazio E. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? Neurology. 2004;62(4):666-8.

165. Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. Nature reviews Neurology. 2011;8(1):48-58.

166. Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. Curr Opin Neurol. 2011;24(2):146-53.

167. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51(4):676-85.

168. Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, Fulbright RK, DiMario F, Testa FM, et al. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. Brain. 2009;132(Pt 10):2785-97.

169. Bien CG, Urbach H, Schramm J, Soeder BM, Becker AJ, Voltz R, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. Neurology. 2007;69(12):1236-44.

170. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(6):638-45.

171. Ramanathan S, Bleasel A, Parratt J, Orr C, Dale RC, Vincent A, et al. Characterisation of a syndrome of autoimmune adult onset focal epilepsy and encephalitis. J Clin Neurosci. 2014;21(7):1169-75.

172. Ekizoglu E, Tuzun E, Woodhall M, Lang B, Jacobson L, Icoz S, et al. Investigation of neuronal autoantibodies in two different focal epilepsy syndromes. Epilepsia. 2014;55(3):414-22.

173. Sutter R, Fuhr P, Grize L, Marsch S, Rüegg S. Continuous video-EEG monitoring increases detection rate of nonconvulsive status epilepticus in the ICU. Epilepsia. 2011;52(3):453-7.

174. Kıraç L, Aykutlu Altindag E. Common EEG patterns in autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes. J of the Turkish Epilepsi Society. 2015;22:30-6.

175. Kossoff EH. Intractable childhood epilepsy: choosing between the treatments. Semin Pediatr Neurol. 2011;18(3):145-9.

176. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342(5):314-9.

177. Melvin JJ, Huntley Hardison H. Immunomodulatory treatments in epilepsy. Semin Pediatr Neurol. 2014;21(3):232-7.

178. Péchadre JC SB, Osier C, Gibert J. The treatment of epileptic encephalopathies with gamma globulin in children [in French]. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin 1977;7:443e7.

179. Britton J. Autoimmune epilepsy. Handb Clin Neurol. 2016;133:219-45.

180. Geng J, Dong J, Li Y, Ni H, Jiang K, Shi LL, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2017;7(7):Cd008557.

181. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. Brain. 2005;128(Pt 3):454-71.

182. Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, et al. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. Brain Dev. 2013;35(8):778-85.

183. Bittner S, Simon OJ, Göbel K, Bien CG, Meuth SG, Wiendl H. Rasmussen encephalitis treated with natalizumab. Neurology. 2013;81(4):395-7.

184. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold DL, Magalhaes S, Wambera K, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. Neurology. 2009;72(3):232-9.

185. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. Neurology. 2007;68(18):1474-80.

186. Chitnis T. Pediatric demyelinating diseases. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(4 Multiple Sclerosis):1023-45.

187. Wolf VL, Lupo PJ, Lotze TE. Pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis. J Child Neurol. 2012;27(11):1426-36.

188. Thomas T, Branson HM, Verhey LH, Shroff M, Stephens D, Magalhaes S, et al. The demographic, clinical, and magnetic resonance imaging (MRI) features of transverse myelitis in children. J Child Neurol. 2012;27(1):11-21.

189. Defresne P, Hollenberg H, Husson B, Tabarki B, Landrieu P, Huault G, et al. Acute transverse myelitis in children: clinical course and prognostic factors. J Child Neurol. 2003;18(6):401-6.

190. Bhat AN, S. Cheema, G. Gershwin, M. E. The epidemiology of transverse myelitis. Autoimmun Rev. 2010;9(5):A395-9.

191. Fenichel GM. A signs and symptoms approach. Clinical Pediatric Neurology. 6 ed: Elsevier Saunders, Philadelphia 2009. p. 277.

192. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology. 2002;59(4):499-505.

193. Yılmaz U. Enflamatuar miyelitler. In: Yurdakök M, editor. Yurdakök pediatri. 4: Güneş tıp kitapevleri; 2017 p. 4483.

194. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. Lancet. 2008;371(9631):2201-12.

195. Rider LG. The heterogeneity of juvenile myositis. Autoimmun Rev. 2007;6(4):241-7.

196. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23(5):665-78.

197. Greenberg SA. Inflammatory myopathies: disease mechanisms. Curr Opin Neurol. 2009;22(5):516-23.

198. Dalakas MC. Autoimmune inflammatory myopathies. Handb Clin Neurol. 2007;86:273-301.

199. Engel AG, Hohlfeld R. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. Inflammatory myopathies 2004;3:1321-66.

200. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG. Review of the classification and assessment of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. Dermatol Online J. 2009;15(2):2.

201. Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(10):1060-8.

202. Walker UA. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. Curr Opin Rheumatol. 2008;20(6):656-61.

203. Oflazer PS, Gundesli H, Zorludemir S, Sabuncu T, Dincer P. Eosinophilic myositis in calpainopathy: could immunosuppression of the eosinophilic myositis alter the early natural course of the dystrophic disease? Neuromuscul Disord. 2009;19(4):261-3.

204. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, Zurakowski D, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. Arthritis Rheum. 2009;60(6):1825-30.

205. Lowry CA, Pilkington CA. Juvenile dermatomyositis: extramuscular manifestations and their management. Curr Opin Rheumatol. 2009;21(6):575-80.

206. Tam kan sayımı [İnternet]: Türk Hematoloji Derneği; 2014 [updated 2014]. Available from: http://www.thd.org.tr/thdData/Books/971/bolum-ii-tam-kan-sayimi.pdf.

207. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunol Today. 1994;15(2):81-8.

208. Olshaker JS, Jerrard DA. The erythrocyte sedimentation rate. J Emerg Med. 1997;15(6):869-74.

209. B12 vitamini eksikliği tanı ve tedavi klavuzu [internet]: Türk Hematoloji Derneği; 2011 [updated 2011]. Available from: https://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-i-b12-vitamini-eksikligi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf.

210. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2020 [updated 08/09/2020. Available from: https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20210104143325-2021tbl_kilavuz5e76bb3d16.pdf.

211. Bıçakçı S, Sarı Doğan F, Güneysel Ö. Usage area of d-dimer in emergency service and relation with age in pulmonary embolism. Bosphorus Med J. 2017;4(1):8-15.

212. Polat C, Biçer S. Normal Değerler. Karaböcüoğlu M, editor. Memorial Pediatri Uygulamaları Karemet Basımevi; 2021. 1412-21 p.

213. Prasad AN, Chaudhary S. Intravenous immunoglobulin in children with acute myocarditis and/or early dilated cardiomyopathy. Indian Pediatr. 2014;51(7):583-4.

214. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. N Engl J Med. 2012;367(21):2015-25.

215. Gogou M, Papadopoulou-Alataki E, Spilioti M, Alataki S, Evangeliou A. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in Child Neurology. Curr Pharm Biotechnol. 2017;18(8):628-37.

216. Güngör A, Yarali N. The use of intravenous immunoglobulin therapy in a tertiary pediatric hospital. Saudi Med J. 2020;41(2):163-7.

217. Akıl E, Varol S, Taşkın A, Arıkanoğlu A, Tamam Y, Öztürk Ü. Clinical and demographic characteristics of Guillain-Barre syndrome. Dicle Med J. 2016;41 (4):707-11.

218. Kihtir H, Ankay N, Sevketoglu E, Talip Petmezci M, Yesilbas O, Kıhtır Z. Retrospective Analysis of Cases with Guillain-Barré Syndrome in Pediatric Intensive Care Unit. J Ped Emerg Intensive Care Med. 2017;4.

219. Yılmaz S. İlaca bağlı miyopatiler. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008:34 (3) 129-33.

220. Babamahmoodi F, Babamahmoodi A. Brucellosis, presenting with guillain-barré syndrome. J Glob Infect Dis. 2011;3(4):390-2.

221. Pritchard J. What's new in Guillain-Barré syndrome? Postgrad Med J. 2008;84(996):532-8.

222. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. Neurology. 2006;66(1):75-80.

223. Defresne P, Meyer L, Tardieu M, Scalais E, Nuttin C, De Bont B, et al. Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;71(2):272-4.

224. De Mol CL, Wong YYM, van Pelt ED, Ketelslegers IA, Bakker DP, Boon M, et al. Incidence and outcome of acquired demyelinating syndromes in Dutch children: update of a nationwide and prospective study. J Neurol. 2018;265(6):1310-9.

225. Canpolat M, Gümüş H, Per H, Poyrazoglu G, Yikilmaz A, Coskun A, et al. Long term follow-up, treatment and prognosis of acute transverse myelitis patients in childhood. J of Clin and Analy Med. 2014;5:294-9.

226. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. Neurology. 2002;58(1):143-6.

227. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011;77(24):2128-34.

228. Hammond ER, Kerr DA. Priapism in infantile transverse myelitis. Arch Neurol. 2009;66(7):894-7.

229. Cohen O, Steiner-Birmanns B, Biran I, Abramsky O, Honigman S, Steiner I. Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis at the previously affected brain site. Arch Neurol. 2001;58(5):797-801.

230. Dundar NO, Anlar B, Guven A, Serdaroglu A, Yarar C. Relapsing acute disseminated encephalomyelitis in children: further evaluation of the diagnosis. J Child Neurol. 2010;25(12):1491-7.

231. Apak RA, Anlar B, Saatci I. A case of relapsing acute disseminated encephalomyelitis with high dose corticosteroid treatment. Brain Dev. 1999;21(4):279-82.

232. Kocaman C, Yolcu ÖÜ, Arslan G, Asüyek E, Adal E, . Akut dissemine ensefalomiyelit. Göztepe Tıp Dergisi. 2006;21(2):99-101.

233. Kartal A, Aydın K. Çocukluk çağında akut dissemine ensefalomiyelit: Tek merkez deneyimi. Dicle Tıp Dergisi. 2013;40(4):611-5.

234. Shojima Y, Nishioka K, Watanabe M, Jo T, Tanaka K, Takashima H, et al. Clinical Characterization of Definite Autoimmune Limbic Encephalitis: A 30-case Series. Intern Med. 2019;58(23):3369-78.

235. Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis and other synaptic autoimmune disorders. Curr Treat Options Neurol. 2011;13(3):324-32.

236. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. Curr Opin Neurol. 2007;20(6):732-7.

237. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. Neurologist. 2007;13(5):261-71.

238. Honnorat J. Onconeural antibodies are essential to diagnose paraneoplastic neurological syndromes. Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:64-8.

239. Vincent A. Antibodies to ion channels in paraneoplastic disorders. Brain Pathol. 1999;9(2):285-91.

240. Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. Curr Opin Neurol. 2003;16(3):351-7.

241. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol. 2006;13(7):682-90.

242. Yaroğlu Kazancı S, Arslan G. Miller-Fisher syndrome: Two case reports. İKSST Derg. 2015:137-9.

243. Ruelle L, Bentea G, Sideris S, El Koulali M, Holbrechts S, Lafitte JJ, et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature Part 4: Neurological paraneoplastic syndromes, involving the peripheral nervous system and the neuromuscular junction and muscles. Lung Cancer. 2017;111:150-63.

244. Ros-Castello V, Sanchez-Sanchez A, Gomez-Lopez A, Natera-Villalba E, Garcia-Barragan N, Buisan-Catevilla J, et al. Paraneoplastic Miller-Fisher syndrome associated with splenic lymphoma. Int J of Neurooncol. 2019;2(2):135-6.

245. Özdemir ZC, Kar YD, Yarar C, Şaylısoy S, Bör Ö. Incomplete Miller-Fisher syndrome with advanced stage burkitt lymphoma. Indian Pediatr. 2017;54(5):413-5.

246. Aydın Z, Tanır G. Clinical Indications of Intravenous Immunoglobulin Use in Pediatric Infectious Diseases Clinic. J Pediatr Inf 2017;11(4):166-70.

247. González-Suárez I, Sanz-Gallego I, Rodríguez de Rivera FJ, Arpa J. Guillain-Barré syndrome: natural history and prognostic factors: a retrospective review of 106 cases. BMC Neurol. 2013;13:95.

248. Mori M, Koga M, Yuki N, Hattori T, Kuwabara S. Bickerstaff's brainstem encephalitis after an outbreak of Campylobacter jejuni enteritis. J Neuroimmunol. 2008;196(1-2):143-6.

249. Prüss H, Dalmau J, Harms L, Höltje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. Neurology. 2010;75(19):1735-9.

250. Xu CL, Liu L, Zhao WQ, Li JM, Wang RJ, Wang SH, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen: a case report and one year follow-up. BMC Neurol. 2011;11:149.

251. Turhan M, İncecik F, Hergün MÖ, Yıldızdaş D, Altunbaşak S. Evaluation of 17 patients with transverse myelitis in terms of clinical, treatment and prognosis. Behcet Uz Cocuk Hast Derg. 2019;9(3):229-34.

252. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. Pediatrics. 2004;113(1 Pt 1):e73-6.

253. Kocaman C, Yıldırım Yeşinel S, Yeşinel S, Aksüyek E, Arslan G. Clinical and electrophysiological features of children with the Guillain Barre syndrome. Tepecik Eğit Hast Derg. 2005;15(2):91-7.

254. Tekgul H, Serdaroglu G, Tutuncuoglu S. Outcome of axonal and demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome in children. Pediatr Neurol. 2003;28(4):295-9.

255. Britton PN, Dale RC, Blyth CC, Clark JE, Crawford N, Marshall H, et al. Causes and clinical features of childhood encephalitis: A multicenter, prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2020;70(12):2517-26.

256. Singhi PD, Ray M, Singhi S, K. NK. Acute disseminated encephalomyelitis in North Indian children: Clinical profile and follow-up. Journal of child neurology. 2006;21(10):851-7.

257. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain. 2000;123 (Pt 7):1481-94.

258. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular

disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2012;78(13):1009-15.

259. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol. 1999;46(6):878-86.

260. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011;76(3):294-300.

261. Bigi S, Banwell B, Yeh EA. Outcomes after early administration of plasma exchange in pediatric central nervous system inflammatory demyelination. J Child Neurol. 2015;30(7):874-80.

262. Greenberg BM. Treatment of acute transverse myelitis and its early complications. Continuum (Minneap Minn). 2011;17(4):733-43.

263. Stricker RB, Miller RG, Kiprov DD. Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. J Clin Apher. 1992;7(4):173-9.

264. Balestri P, Grosso S, Acquaviva A, Bernini M. Plasmapheresis in a child affected by acute disseminated encephalomyelitis. Brain Dev. 2000;22(2):123-6.

265. Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV, Valencia I, Hardison HH, Yum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. Pediatrics. 2005;116(2):431-6.

266. Miyazawa R, Hikima A, Takano Y, Arakawa H, Tomomasa T, Morikawa A. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. Brain Dev. 2001;23(6):424-6.

267. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Lancet. 1997;349(9047):225-30.

268. Prasad MR, Ewing-Cobbs L, Swank PR, Kramer L. Predictors of outcome following traumatic brain injury in young children. Pediatr Neurosurg. 2002;36(2):64-74.

269. Kouznetsov E, Brennan M, Vassilyadi M. Towards development of a survival prediction tool for pediatric head injury. Pediatr Neurosurg. 2012;48(1):1-5.

270. Aslan Kızılgüneşler A, Umay F, Halıcıoğlu O, Sütçüoğlu S, Darığlu B, Yaprak I. Yoğun bakırnda izlenen süt çocuklarında mortalite riskinin belirlenmesi: PRISM ve PIM skorlama. SSK Tepecik Hast Derg 2004;14:41-8.

271. Barlas S, Tireli E, Tekinalp H, Karslı M, Dağlı S, Dayıoğlu E, et al. Apache III sisteminin kalp ameliyatı sonrasında kardiopulmoner yetersizlikli çocuklardaki değeri. GKD Cer Derg 1994; 2:304-308. 1994;2:304-8.

272. Spinella PC, Dominguez T, Drott HR, Huh J, McCormick L, Rajendra A, et al. S-100beta protein-serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. Crit Care Med. 2003;31(3):939-45.

273. Mhanna MJ, Mallah WE, Verrees M, Shah R, Super DM. Outcome of children with severe traumatic brain injury who are treated with decompressive craniectomy. J Neurosurg Pediatr. 2015;16(5):508-14.

274. Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, Işlek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. Scand J Infect Dis. 1995;27(3):241-3.

275. Thornton CA, Griggs RC. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin treatment of neuromuscular disease. Ann Neurol. 1994;35(3):260-8.

276. Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barré syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. Pediatr Neurol. 1993;9(1):16-20.

277. Epstein MA, Sladky JT. The role of plasmapheresis in childhood Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 1990;28(1):65-9.