

Çocuk yoğun bakım ünitesi'nde sepsis nedeni ile izlenen hastalarda poliklonal intravenöz immünglobülin tedavisi mortaliteyi azaltıyor mu?

Dinçer Yıldızdaş¹, Hacer Yapıcıoğlu², Gökhan Tümgör³, Fatih Erbey⁴

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Yardımcı Doçenti, ³Pediyatri Uzmanı, ⁴Pediyatri Araştırma Görevlisi

SUMMARY: Yıldızdaş D, Yapıcıoğlu H, Tümgör G, Erbey F. (Department of Pediatrics, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey). Does polyclonal intravenous immunoglobulin reduce mortality in septic children in the pediatric intensive care unit? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 136-141.

Although advances in medicine and our understanding of the pathogenesis of sepsis and septic shock have dramatically improved, the mortality rate in sepsis is still very high. The harmful effects of sepsis and septic shock have been postulated to be largely due to the lipid A component of the endotoxin molecule in gram-negative bacteria. Thus the use of antibodies against the endotoxin molecule in treatment has been investigated. There have been a number of studies about immunoglobulin preparations in the treatment of sepsis, and studies on monoclonal and polyclonal immunoglobulin preparations have increased. In this prospective randomized study, 84 patients followed in the Pediatric Intensive Care Unit for systemic inflammatory response syndrome were enrolled in the study. The patients with primary immune deficiency and chronic disease that may lead to immune deficiency were excluded. Intravenous immunoglobulin (IVIG) in a dose of 1 g/kg/day for two days was administered to 41 patients; 43 patients served as control. Of these 84 patients, 60 had blood culture-proven sepsis. The mean age of the patients was 32.6 ± 32.1 months. There was no statistical difference between groups (30 patients in IVIG group and 30 patients in control group) in terms of hospitalization days in the Pediatric Intensive Care Unit (10.8 ± 3.2 days vs 11 ± 3 days), ventilator treatment (33.3% vs 30%), septic shock (26.6% vs 39.9%), multiorgan dysfunction (36.6% vs 43.3%) and mortality rate (26.6% vs 33.2%), ($p > 0.05$). In conclusion, as IVIG administration is very expensive and does not reduce mortality and morbidity, we think it is not necessary to initiate IVIG to septic children as an adjuvant therapy until further studies including a larger number of septic children are conducted.

Key words: sepsis, children, intravenous immunoglobulin.

ÖZET: Tıptaki gelişmelere, sepsis ve septik şok patogeneğinde elde edilen ilerlemelere rağmen sepsiste mortalite oranı hâlâ oldukça yüksektir. Sepsis ve septik şokun tahrip edici etkisinden gram negatif bakterilerdeki endotoksin molekülünün lipid A kompleksi sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle endotoksin molekülünün değişik bileşenlerine karşı gelişen antikorların tedavide kullanımı araştırılan bir konu olmuştur. Sepsis tedavisinde insan immünglobülin preparatlarının kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve çalışmalar monoklonal ve poliklonal immünglobülinler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu prospektif randomize çalışmaya Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde sistemik enflamatuvar yanıt sendromu nedeni ile izlenen, primer immün yetmezliği ve sekonder immün yetmezliğe yol açabilecek kronik bir hastalığı olmayan, 84 çocuk hasta alındı. 41'ine iki gün süre ile 1 gr/kg/gün poliklonal intravenöz immünglobülin (İVİG) uygulandı, 43 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Bu hastalardan kan kültürü ile kanıtlanmış sepsisi olan, ortalama yaşları 32.6 ± 32.1 ay olan 60 hasta incelendiğinde İVİG uygulanan grup (n: 30) ile kontrol grubu

(n: 30) arasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenme süresi (10.8 ± 3.2 güne karşın 11 ± 3 gün), ventilatöre bağlanma oranı (%33.3'e karşın %30), septik şok (%26.6'a karşın %39.9), multiorgan yetmezliği gelişmesi (%36.6'a karşın %43.3) ve mortalite (%26.6'a karşın %33.2) bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$). Sonuç olarak bu bulgular eşliğinde mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmadığı ve çok pahalı bir tedavi olduğu için daha geniş sayıda çocuk hastanın alındığı çalışmalar yapılmaya dek sepsisli çocuk hastalarda İVİG desteğinin adjuvan tedavi olarak başlanmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: sepsis, çocuk, intravenöz immünoglobulin.

Tüm ülkelerde ciddi bir sağlık sorunu olan sepsis bir enfeksiyona karşı konağın gösterdiği sistemik yanıtıdır. Tıp alanındaki gelişmelere rağmen yirmi yıl öncesine göre sepsis sıklığı ve mortalite oranı değişmemiştir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi lösemi gibi kronik hastalığı olan hastaların tedavilerle yaşam sürelerinin uzatılması ve bu nedenle immün yetmezlikli hasta sayısının artmasıdır. Sepsisteki mortalite oranı yaşa bağlı olarak değişmektedir: çocuklarda %10 kadarken yaşlılarda bu oran %38'e çıkabilmektedir, ortalama %28'dir¹.

Sepsiste sistemik enflamatuvar yanıt kendi kendini sınırlayabildiği gibi ağır sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliğine dek ilerleyebilir. Sepsisin ilk döneminde sistemik bir enflamasyon gelişir. Bu ilk dönem kısa sürebilir ve mortalite ile sonuçlanabilir. İkinci dönemde ise hastada antienflamatuvar sitokinlerin salındığı, sitokin inhibitörlerinin arttığı ve hücre sel yanıtızlığın geliştiği bir durum oluşur. Bu dönemde hücreler bakteri antijenlerine karşı enflamatuvar mediatörler salamaz². İkinci dönem, enflamatuvar döneme göre daha uzun olabilir. Bu dönemde hastanın immün fonksiyonlarını geri döndürmeyi amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır^{3,4}. Bu tedavilerden bir tanesi de intravenöz immünglobülin (İVİG) kullanımınıdır. Sepsiste İVİG'nin her iki dönemde olası etkileri toksin inaktivasyonunu sağlamak, lökositleri aktive etmek, serumda bakterisidal aktiviteyi arttırmak, sitokin etkilerini engellemek ve kompleman sistemini düzenlemektir⁵. Sepsiste özellikle yenidoğan bebeklerde ve erişkinlerde insan immünglobülin preparatlarının kullanımı ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada amacımız Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde (ÇYBÜ) sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SEYS) nedeni ile izlenen ve kan kültüründe üremesi olan hastalarda poliklonal

İVİG tedavisinin morbidite ve mortalite üzerine etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya Ocak 2002- Temmuz 2003 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde SEYS nedeni ile izlenen hastalar alındı. Çalışmaya primer immün yetmezliği olan ve lösemi, kronik böbrek yetmezliği, malnütrisyon, konjenital kalp hastalığı gibi sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek kronik bir hastalığı olan çocuklar alınmadı. Tanı "Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği" (American Collage of Chest Physicans) ve "Yoğun Bakım Topluluğu" (Society of Critical Care Medicine) grupları tarafından birlikte düzenlenen SEYS tanı kriterlerine göre konuldu (6). Aşağıdaki kriterlerden en az ikisi varsa SEYS olarak kabul edildi:

- Aksiller ısı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$,
- Taşikardi (yaş için >90 . persentilden fazla),
- Takipne (solunum sayısı bir yaş altı $>50-60$ /dakika, bir yaş üstü >40 /dakika) veya hiperventilasyon ($\text{PaCO}_2 <32$ mmHg),
- Lökosit sayısı $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ veya immatür/total nötrofil oranı $> \%10$.

Sepsis, kan kültürü ile kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyona ikincil olarak gelişen SEYS olarak tanımlandı. Septik şok ise sıvı yüklemesine karşın hipotansiyonu dirençli bir şekilde devam eden ve organ hipoperfüzyonunun veya disfonksiyonunun olduğu sepsis olarak kabul edildi. Multiorgan yetmezliği iki veya daha fazla organ disfonksiyonu olarak kabul edildi. Organ disfonksiyonu aşağıdaki kriterlere göre belirlendi:

- *Merkezi sinir sistemi:* Mental durumda ve yanıt verebilirlikteki değişikliklerin olması

(konfüzyon, ajitasyon veya letarji) ve Glasgow koma skalasının <7 olması.

- **Kardiyovasküler sistem:** Hipotansiyon (kan basıncının yaşa göre iki standart sapmanın altında olması), taşikardi (yaşa göre 90. persentilden fazla olması), ejeksiyon fraksiyonunun azalması, metabolik asidoz.
- **Hepatik sistem:** Serum total bilirübin miktarının >2 mg/dl olması ve karaciğer enzimlerinin normalin iki katına artması ve/veya protrombin zamanının (PT) 20 saniyeden ve parsiyel tromboplastin zamanının (PTT) 60 saniyeden uzun olması.
- **Renal sistem:** Yeterli sıvıya rağmen oligüri (idrar çıkışı <0.5 ml/kg/st) olması, altta yatan bir renal hastalık olmadan serum kreatinin düzeyinin >1.5 mg/dl olması.
- **Gastrointestinal sistem:** Kanama (hematemez veya melena).
- **Hematolojik sistem:** Lökosit sayısının <4000/mm³, trombosit sayısının <100 000/mm³, PT >20 saniye veya PTT >60 saniye olması.

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde SEYS'u olan hastalar rastgele sayılar tablosuna göre İVİG tedavisi verilecek grup ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Her iki gruptaki hastalara kan kültürü alındıktan sonra antibiyotikleri ampirik olarak başlandı. Ampirik tedavi olarak seftriakson ± vankomisin başlandı. Nazokomiyal enfeksiyon geliştiği düşünülen hastalara ise vankomisin ve servisimizde en sık gram negatif bakteriler izole edildiği için meropenem başlandı. Hastaların antibiyotikleri kültür sonuçları alındıktan sonra etkene ve anti-biyograma göre değiştirildi. İVİG uygulanacak hastalara antibiyotik ve destek tedavileri (sıvı, beslenme, vazopressörler, ventilatör tedavisi gibi) yanı sıra standart poliklonal İVİG 1 gr/kg/gün dozda toplam iki gün verildi. İVİG tedavisi öncesi hastaların serum immünglobülin düzeyleri ölçülmedi. Diğer gruba ise antibiyotik ve diğer destek tedavileri uygulandı. Kan kültürü için peds plus/F hemokültür şişelerine 1-3 ml kan konularak bir hafta süre ile otomatik Bactec 9240 (Becton Dickinson) cihazında inkübe edildi. Pozitif bulunanlardan Gram boyama yapıldı ve kanlı agar ve MacConcey agarına pasajlar yapıldı. Bu besiyerlerinde üreme olmadığı takdirde Brucella agarı, Haemophilus influenzae agarı ve Sabouraud dekstoz agarına ekimler yapıldı.

Hastalar ÇYBÜ'de kalış süresi, mekanik ventilatöre bağlanma oranı, mekanik ventilatörde kalış süresi, septik şok, multiorgan yetmezliği ve eksitus oranları açısından değerlendirildi. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin ve İVİG uygulanan hastaların ailelerinden onay alındı.

Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmede Student t testi kullanıldı. Tüm analizlerde p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 84 hasta alındı; 41'i İVİG uygulanan grupta, 43'ü ise İVİG uygulanmayan grupta idi. Altmış (%71.4) hastanın kan kültüründe üreme oldu. Otuz hasta İVİG uygulanan grupta (Grup İ), 30'u İVİG verilmeyen grupta (Grup K) idi. Grup İ'deki hastaların ortalama yaşları 30.4 ± 31.2 ay (5-120 ay), hastaların 15'i (%50) erkek ve Grup K'deki hastaların ortalama yaşları 35.9 ± 33.4 ay (6-120 ay), 14'ü (%48) erkek idi. Bu iki gruptaki hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyetleri arasında istatistiksel bir fark yoktu (p>0.05).

Hastaların tanıları Tablo I'de gösterilmektedir. En önemli sepsis nedeni pnömoni idi. Bunu sırası ile menenjit ve idrar yolu enfeksiyonu izlemekte idi. Hastaların kan kültüründe tespit edilen en önemli etken Pseudomonas aeruginosa idi (Tablo II).

Her iki grup arasında ÇYBÜ'de yatış süreleri, mekanik ventilatöre gereksinimi olan hasta sayısı, mekanik ventilatörde kalış süreleri, multiorgan yetmezliği, septik şok gelişimi ve mortalite oranları bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p>0.05, Tablo III).

Tablo I. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde sepsis nedeni ile izlenen hastaların tanıları

	Grup İ (n: 30)	Grup K (n: 30)
Pnömoni	16	17
Menenjit	4	4
İdrar yolu enfeksiyonu	4	3
Gastroenterit	3	4
Diğer	3	2
Toplam	30	30

Tablo II. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde sepsis tanısı ile izlenen hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	Grup İ (n: 30)	Grup K (n: 30)
Pseudomonas aeruginosa	6	8
Klebsiella pneumoniae	3	2
Staphylococcus aureus	4	3
Pnömonokok	2	3
Serratia marcescens	3	2
Escherichia coli	2	1
Mikst gram negatif basiller	2	1
Mikst gram negatif basiller ve Staphylococcus aureus	4	5
Candida albicans	1	1
Acinetobacter baumannii	1	3
Meningokok	2	1
Toplam	30	30

Tartışma

İntravenöz immünglobülinlerin içinde bulunan nötralizasyonu ve opsonik aktiviteyi arttıran antikorlar serumun bakterisidal aktivitesini arttırabilirler, lökositleri uyarabilir ve bakteriyel endo- ve eksotoksinleri nötralize edebilirler. Antiendotoksin antikorları İVİG preparatlarının sadece IgM fraksiyonunda değil IgG fraksiyonunda da bulunur. İmmünoglobülin G, özellikle de IgM antikorları kompleman aktivasyonunun sitotoksik etkilerini arttırabilirler. Ayrıca İVİG içerdiği antilaktamaz antikorlara bağlı olarak ve gram negatif bakterilerinin dış duvarında düzensizliğe neden olmaları dolayısı ile açilureidopenisilinlerle sinerjistik etki gösterebilir⁷. Bu özellikleri nedeni ile İVİG'nin sepsisli hastalarda yararlı olabileceği ve immünmodülasyonda önemli olabileceği düşünülmüştür^{5,7-9}.

Çocuklarda sepsiste İVİG kullanımı ile ilgili yayınlar daha çok yenidoğan dönemine aittir. İVİG'nin yenidoğan sepsislerini önlemede ve tedavide etkili olduğu; birkaç çalışmada^{10,11} mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilse de, mortaliteyi azaltmada yararsız olduğunu gösteren çalışmalar daha çoktur. Prematür bebeklerde IgG düzeyleri düşük olmasına karşın meta-analiz çalışmalarda bu bebeklere profilaktik İVİG verilmesinin sepsis gelişimini önlemede yararlı olmadığı gösterilmiştir¹²⁻¹⁴. Benzer şekilde yenidoğanlarda şüpheli sepsiste de İVİG kullanımının mortaliteyi azaltmadığı ve rutin kullanımının önerilmediği görülmektedir¹⁵.

Yenidoğan dönemi dışında çocuklarda sepsiste İVİG kullanımı ile ilgili maalesef çalışma bulamadık. Çocuklarda yapılan az sayıda çalışma da İVİG'nin profilaktik kullanımı ile ilgilidir^{16,17}. On sekizi İVİG uygulanan 34 çocuk hastanın alındığı bir çalışmada profilaktik uygulanan İVİG'in kafa travması sonrası enfeksiyon sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir¹⁶. Başka bir çalışmada ise nöroşirürji ameliyatı yapılacak hastalarda profilaktik İVİG'nin postoperatif respiratuvar ve üriner enfeksiyonları azalttığı bildirilmiştir¹⁷.

Erişkin sepsisli hastalarda İVİG kullanımı ile ilgili daha çok çalışma bulunmaktadır. Dominiononi ve arkadaşları¹⁸ ciddi cerrahi ameliyat sonrası sepsiste İVİG tedavisi ile mortalitede %36 azalma saptamışlardır. Streptokokkal toksik şok sendromlu 21 hastada yapılmış bir başka çalışmada da mortalitede önemli ölçüde azalma olduğu belirlenmiştir (%66'a karşın %33, p<0.01)¹⁹. Ancak bu çalışmalar az sayıda hasta grubunu içermektedir. Bojic ve arkadaşlarının²⁰ yaptıkları çalışmada, İVİG uygulanan 18 hasta ile uygulanmayan 86

Tablo III. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde sepsis tanısı ile izlenen hastaların özellikleri*

	Grup İ (n: 30)	Grup K (n: 30)
Ünitede yatış süresi (gün)	10.8 ± 3.2 (4-12)	11 ± 3 (3-13)
Mekanik ventilatöre bağlananlar (%)	10 (33.3)	9 (30.3)
Mekanik ventilatöre bağlanma süresi (gün)	6.54 ± 2.9 (3-9)	6.9 ± 2.5 (2-10)
Septik şok gelişenler (%)	8 (26.6)	12 (39.9)
Multiorgan yetmezliği gelişenler (%)	11 (36.6)	13 (43.3)
Eksitus olanlar (%)	8 (26.6)	10 (33.2)

* Grup İ ve Grup K arasındaki istatistiksel fark p>0.05

hasta arasında mortalite bakımından bir farklılık bulunamamıştır. En fazla sayıda hastanın alındığı SBITS (Score-Based Immunglobulin Treatment in Sepsis Study) çalışmasında, sepsis tanısı almış ve İVİG ile tedavi edilmiş 653 hastanın 28 günlük izleminde mortalitede azalma olmadığını göstermiş, ancak hastaların morbiditesinde (sepsis derecesi ve hastalığın ciddiyetinde) orta derecede bir azalma oluştur¹⁵. Bizim çalışmamızda ise her iki grup karşılaştırıldığında morbidite ve mortalite oranları bakımından farklılık görülmedi.

İmmünglobülin M'den zengin preparatlarla yapılan poliklonal İVİG çalışmalarında genellikle daha iyi sonuçlar bildirilmiştir^{21,22}. Haque ve arkadaşları^{21,22} IgM'den zengin İVİG uygulanan septik yenidoğanlarda mortalitenin belirgin azaldığını göstermişlerdir. Erdem ve arkadaşları²³ ise IgM'den zengin İVİG preparatları ile tedavi edilen prematüre bebeklerde mortalite oranının kontrol grubuna göre farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. Tuğrul ve arkadaşlarının²⁴ sepsisli erişkin hastalarda yaptıkları çalışmalarında da IgM'den zengin İVİG preparatlarının kontrol ile karşılaştırıldığında morbidite ve mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak sepsis patogenezi dikkate alındığında İVİG tedavisinin yararlı olabileceği düşünülmeyle birlikte yenidoğanlarda ve erişkinlerde yapılan bir çok çalışmada İVİG mortaliteyi azaltmada başarılı bulunmamıştır. Ancak çalışmaların çoğu az sayıda hastayı içermektedir. Ayrıca donör havuzunun değişkenlik göstermesinden dolayı İVİG preparatlarında antikor miktarları değişik lotlarda değişik titrelerde spesifik antikorlar içermektedir²⁵. Bu nedenle çalışmaları değerlendirmek daha da zor olmaktadır. Bizim çalışmamızda aynı lota ait İVİG kullanılmadığı için dolayısı ile uygulanan immünglobulin preparatları da olabilir. Çalışmamızın sonuçları da bu çalışmaları desteklemekle birlikte hasta sayımız az olup yaşları da geniş dağılım göstermektedir. Bu nedenle değişik yaş gruplarında ve hastalıklarda İVİG etkisi araştırılmamıştır.

Sonuç olarak Türkiye gibi gelişmekte olan bir ülke için maliyeti çok yüksek olan bu tedavi seçeneğinin geniş sayıda çocuk hasta grubunun alındığı prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalar yapılınca dek sepsis tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
2. van der Poll T, van Deventer SJ. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 413-426.
3. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 179-205.
4. van der Poll T. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 165-174.
5. Werdan K. Supplemental immune globulins in sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 341-349.
6. SCCM Consensus Committee: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
7. Werdan K. Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Ther Apher* 2001; 5: 115-122.
8. Lee ML, Gale RP, Yap PL. Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immune deficiencies. *Annu Rev Med* 1997; 48: 93-102.
9. Zanetti G, Calandrea T. Intravenous immunoglobulins and granulocyte colony-stimulating factor for the management of infection in intensive care units. *Curr Opin Crit Care* 1997; 3: 342-347.
10. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001090.
11. Jenson HB, Pollock BH. Metaanalyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997; 99: E2.
12. Lacy JB, Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: meta-analyses. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72: F151-155.
13. Sandberg K, Fasth A, Berger A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 2000; 137: 623-628.
14. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD000361.
15. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD0001239.
16. Gooding AM, Bastian JF, Peterson BE, Wilson NW. Safety and efficacy of intravenous immunoglobulin prophylaxis in pediatric head trauma patients: a double-blind controlled trial. *J Crit Care* 1993; 8: 212-216.

17. Scielzo R, Caramazza L, Circone R, Graziano DV. Intravenous immunoglobulin in the prevention of infections in high-risk pediatric neurosurgery. *Minerva Anesthesiol* 1992; 58 (Suppl): 235-238.
18. Dominioni L, Bianchi V, Imperatori A, et al. High dose intravenous IgG for treatment of severe surgical infections. *Dig Surg* 1996; 13: 430-434.
19. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome- a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 800-807.
20. Bojic I, Begovic V, Trnjak Z, Dokic M. The significance of immunoglobulins in the treatment of patients with sepsis and septic shock. *Vojnosanit Pregl* 1998; 55: 75-78.
21. Haque KN, Zaidi MH, Bahakim H. IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1293-1296.
22. Haque KN, Remo C, Bahakim H. Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in treatment of neonatal sepsis. *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 328-333.
23. Erdem G, Yurdakök M, Tekinalp G, et al. The use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin for the treatment of neonatal sepsis in preterm infants. *Turk J Pediatr* 1993; 35: 277-281.
24. Tuğrul S, Özcan PE, Akıncı O, et al. The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2002; 6: 357-362.
25. Lamari F, Anastassiou ED, Tsegenidis T, Dimitracopoulos G, Karamanos NK. An enzyme immunoassay to determine the levels of specific antibodies toward bacterial surface antigens in human immunoglobulin preparations and blood serum. *J Pharm Biomed Anal* 1999; 20: 913-920.