

✓ **TERAPI IMUNOGLOBULIN INTRAVENA PADA  
PENYAKIT AUTOIMUN KULIT**

Ratna Nurlaila, Nur Fitri Astuti, Aprilina Dwi Sulistyowati, Dyah Cinde Cahyani, Arief Budiyo

Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
FK Universitas Gadjah Mada/ RSUP. dr. Sardjito Yogyakarta

**ABSTRAK**

Penelitian terkini melaporkan bahwa imunoglobulin intravena (IgIV) merupakan terapi yang efektif untuk berbagai penyakit kulit, antara lain penyakit inflamasi kronik dan autoimun. Beberapa penyakit autoimun kulit yang pernah dilaporkan mendapat pengobatan dengan IgIV, antara lain penyakit autoimun bulosa misalnya pemfigus vulgaris dan penyakit jaringan ikat misalnya lupus eritematosus dan skleroderma. Cara kerja IgIV diduga melalui beberapa mekanisme, yaitu modulasi apoptosis, netralisasi superantigen, netralisasi autoantibodi oleh anti-idiotipik, regulasi kerja berbagai sel imun, supresi aktivitas komplemen, peningkatan katabolisme antibodi dan aktivasi atau inhibisi reseptor Fc. Sebelum dan setelah pemberian terapi IgIV, diperlukan beberapa pemeriksaan penunjang, antara lain fungsi ginjal dan hepar, sedangkan saat pemberian terapi, diperlukan pemantauan ketat berupa tanda vital. Dosis yang diberikan bervariasi antara 1-3mg/kgBB/siklus. Faktor risiko pemberian terapi ini adalah usia tua, hipertensi, dan gangguan jantung. Efek samping yang mungkin terjadi terbagi dalam ringan dan berat. Efek samping tersebut dapat dikurangi dengan pemberian profilaksis antara lain analgetik, antihistamin dan anti inflamasi non-steroid. (MDVI 2013; 40/3:133-137).

*Kata kunci* : imunoglobulin intravena, penyakit autoimun kulit

**ABSTRACT**

Recent studies have reported intravenous immunoglobulin (IVIg) as effective treatment of various skin diseases, such as chronic inflammatory and autoimmune. Some of autoimmune skin diseases which have been treated with IVIg are autoimmune blistering disease (pemfigus vulgaris) and connective tissue disease such as lupus erythematosus and scleroderma. Various mechanisms are proposed for IVIg actions are : modulation of apoptosis, superantigen neutralization, blocking autoantibodies by anti-idiotypes, regulation of proliferation and action of immune cells, suppression of complement activity, increased catabolism of antibodies, and activation or inhibition of Fc receptors. Pre and post treatment laboratory examination such as liver and renal function test are needed, while close evaluation of vital signs during therapy are also needed. The doses were varies, between 1-3mg/body weight/cycle. Risk factors for this therapy are old, hypertension and heart disease. Side effects can be mild or severe. This side effect could be minimized by prophylactic medicament such as analgetics, antihistamine and non steroid anti inflammation. (MDVI 2013; 40/3:133-137).

*Key words* : intravenous immunoglobulin, autoimmune skin disease.

---

Korespondensi:  
Jl. Farmako, Sekip, Yogyakarta 55281  
Telp. 0274 - 560700  
Email : ajra\_azka@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Imunoglobulin intravena (IgIV) merupakan agen biologi yang akhir-akhir ini semakin sering digunakan sebagai terapi penyakit autoimun dan inflamasi kronik. Imunoglobulin intravena merupakan imunoglobulin yang dimurnikan dari kumpulan plasma beberapa ribu donor sehat. Sediaan IgIV terutama mengandung molekul IgG manusia, dengan sejumlah kecil IgA dan IgM.<sup>1,2</sup>

Penyakit autoimun terjadi sebagai akibat gangguan toleransi imun terhadap diri sendiri, meskipun etiologi yang mendasarinya masih sulit dijelaskan. Mekanisme gangguan toleransi imun tersebut bersifat multifaktorial, termasuk faktor genetik dan faktor lingkungan yang secara bersama-sama menimbulkan proses aktivasi imun melawan antigen dari sel tubuhnya sendiri dan mengakibatkan kerusakan jaringan.<sup>3</sup>

Penyakit autoimun membutuhkan terapi untuk memicu remisi penyakit, diikuti pemberian dosis pemeliharaan dalam periode waktu tertentu dengan menggunakan dosis obat serendah mungkin untuk mengontrol penyakit serta meminimalkan efek samping obat tersebut.<sup>4</sup> Penyakit autoimun dapat menjadi fatal sebelum era penggunaan kortikosteroid, namun setelah penggunaan kortikosteroid juga masih terjadi kondisi yang berpotensi mengancam jiwa karena efek samping terapi konvensional yang digunakan.<sup>5</sup>

Tinjauan pustaka ini bertujuan menambah wawasan mengenai pemberian immunoglobulin intravena sebagai alternatif terapi pada berbagai penyakit autoimun kulit.

## PENYAKIT AUTOIMUN

Penyebab penyakit autoimun bersifat multifaktorial. Autoimun didefinisikan sebagai respons imun melawan antigen dari dalam tubuh sendiri (autologus). Kondisi autoimun diperkirakan terjadi pada 1-2% pada individu di negara berkembang dengan prevalensi yang terus meningkat.<sup>6,7</sup>

### Faktor Kepekaan Genetik

Genetik merupakan faktor yang penting sebagai penentu kepekaan pada penyakit autoimun.<sup>6</sup> Faktor tersebut bersifat poligenik, melibatkan berbagai gen *major histocompatibility complex* (MHC) dan gen non-MHC.<sup>3</sup>

Beberapa dari berbagai gen tersebut memiliki tingkat risiko lebih tinggi dibandingkan dengan yang lain. Sebagian besar penyakit autoimun berhubungan dengan sebagian molekul *human leukocyte antigen* (HLA) kelas I atau II, namun hubungan ini terkadang juga membutuhkan hubungan dengan gen lain, misalnya gen yang mengkode *tumor necrosis factor α* (TNF- $\alpha$ ) maupun komplemen.<sup>6</sup>

Gen non-MHC yang dihubungkan dengan autoimun ketika beberapa gen tersebut terhapus atau diekspresikan berlebihan, antara lain adalah gen yang mengkode sitokin, *autoantigen clearance*, memicu dan menghambat apoptosis,

serta gen yang berhubungan dengan ekspresi *co-stimulatory molecules*.<sup>3,6</sup>

Kepekaan genetik dianggap juga berperan pada kepekaan organ target terhadap kerusakan yang diperantarai imun. Hal tersebut dapat menjadi dasar pengamatan klinis yang menunjukkan bahwa pada individu dengan abnormalitas serologi yang sama tidak mutlak memiliki abnormalitas jaringan yang sama.<sup>6</sup>

### Faktor Lingkungan

Lingkungan atau faktor eksternal dapat mempengaruhi atau memicu timbulnya penyakit autoimun, di antaranya adalah obat-obatan, toksin dan infeksi.

**Obat-obatan.** Beberapa obat tertentu dapat memicu terjadinya penyakit autoimun, di antaranya prokainamid dan hidralazin yang dikatakan dapat memicu terjadinya lupus eritematosus sistemik, meskipun mekanisme pastinya belum diketahui. Beberapa obat lain yang juga dapat memicu terjadinya autoimun adalah penisilin dan sefalosporin.<sup>3,6</sup>

**Toksin.** Bahan kimia yang diketahui secara luas berpotensi menyebabkan penyakit autoimun adalah kristal silika. Mekanisme autoimun yang terjadi akibat paparan silika belum diketahui dengan jelas, namun dikatakan silika berhubungan dengan penyakit sklerosis sistemik maupun lupus eritematosus sistemik.<sup>3</sup>

**Infeksi.** Antigen beberapa mikroba dikatakan dapat menjadi faktor penyebab terjadinya autoimun. Kemungkinan mekanismenya melalui beberapa cara, yaitu : 1) pelepasan sitokin inflamasi, misalnya *interferon- $\alpha$*  (IFN- $\alpha$ ) oleh *antigen presenting cells* (APC) yang kemudian memodulasi respons imun; 2) produksi antibodi yang bereaksi silang atau limfosit T yang dapat mengenali autoantigen maupun antigen asing; dan 3) aktivasi poliklonal limfosit T autoreaktif oleh superantigen, meskipun mekanisme ini belum terbukti.<sup>8</sup>

## IMUNOGLOBULIN INTRAVENA

Imunoglobulin dalam terapi penyakit yang diperantarai imun seperti penyakit autoimun semakin meningkat.<sup>9</sup>

### Mekanisme kerja immunoglobulin

Imunoglobulin intravena sebagai terapi penyakit autoimun diduga bekerja melalui beberapa mekanisme yaitu : 1). modulasi apoptosis, 2). netralisasi superantigen, 3). netralisasi autoantibodi oleh anti-idiotipik, 4). regulasi kerja sel-sel imun, 5). supresi aktivitas komplemen, 6). meningkatkan katabolisme antibodi, dan 7). aktivasi atau inhibisi reseptor Fc.<sup>10,11</sup>

**Modulasi apoptosis.** Imunoglobulin intravena dapat menginduksi apoptosis sel B dan sel T melalui aktivasi Fas (CD95). Sediaan IgIV mengandung dua antibodi spesifik, yaitu yang bersifat agonis dan antagonis untuk reseptor

ligan Fas yang mentransduksi sinyal apoptosis terhadap sel. Berbagai antibodi dapat menginduksi apoptosis sel T dan sel B autoreaktif yang mengekspresikan CD95 pada permukaan selnya.<sup>12</sup>

**Netralisasi superantigen.** Superantigen adalah aktivator poliklonal sel T CD4. Sediaan imunoglobulin mengandung superantigen yang menghambat aktivasi sel T yang diaktivasi oleh superantigen tersebut.<sup>13</sup>

**Netralisasi autoantibodi oleh anti-idiotipe.** Berbagai penelitian sebelumnya memiliki postulat bahwa sediaan IgIV mengandung antibodi anti-idiotipik yang menekan respons imun. Antibodi anti-idiotipik mampu mengenali kemudian berikatan pada *region* Fab imunoglobulin yang lain. Kemampuan tersebut yang mendasari kerja IgIV menetralkan autoantibodi. Anti-idiotipik tersebut dapat menetralkan autoantibodi patogen pada *region* yang bervariasi menyerupai autoantibodi natural, meskipun peran netralisasi ini belum terbukti secara luas.<sup>14</sup>

**Regulasi kerja berbagai sel imun.** Imunoglobulin intravena mempengaruhi aktivasi sel dendritik.<sup>15</sup> Dosis tinggi IgIV (minimal 10mg/mL) dapat menghambat diferensiasi dan maturasi sel dendritik, hambatan tersebut menurunkan kemampuan sel dendritik untuk mengenali antigen sehingga dapat memperbaiki kondisi penyakitnya.<sup>2,16</sup>

**Supresi aktivitas komplemen.** Pada pemberian terapi IgIV kadar serum IgIV yang tinggi dapat menghambat ikatan fragmen C3 dan C4 aktif dengan sel target. Hambatan tersebut mencegah aktivitas komplemen yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>11</sup>

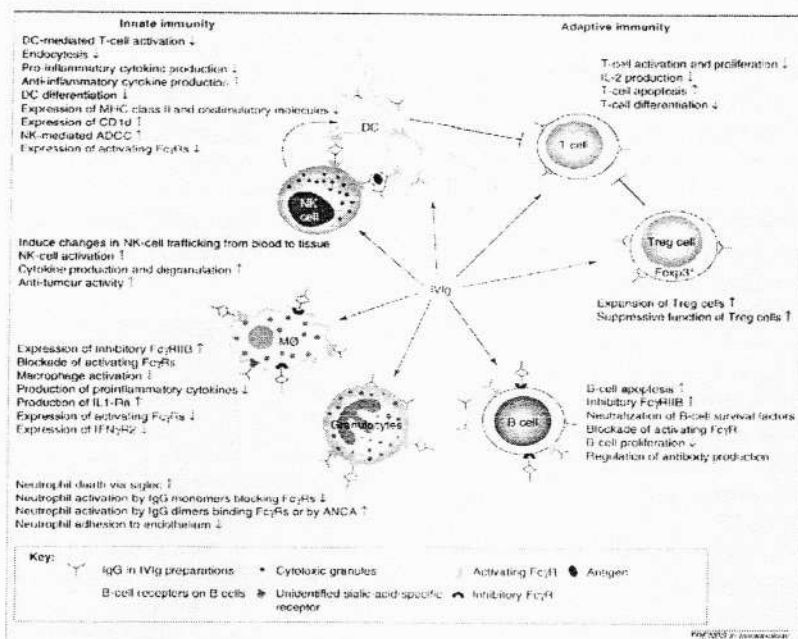
**Meningkatkan katabolisme antibodi.** Pemberian IgIV dapat meningkatkan kadar antibodi dalam serum. Peningkatan tersebut memicu katabolisme antibodi sehingga kadar antibodi yang abnormal juga dapat berkurang.<sup>10</sup>

**Aktivasi atau inhibisi reseptor Fc.** Imunomodulasi akibat pemberian IgIV dapat terjadi karena interaksi bagian Fc Ig dengan reseptor FC di sel target. Hambatan maupun gangguan afinitas reseptor Fc ini merupakan mekanisme lain kerja IgIV.<sup>11</sup>

Pemberian IgIV dapat menekan ekspresi FcγRIIA pada sel dendritik manusia. Reseptor FcγRIIB yang diekspresikan oleh sel limfosit B tidak memicu terjadinya fagositosis, namun pemberian IgIV memungkinkan saturasi sementara pada beberapa reseptor tersebut, menimbulkan *cross-linking* yang menginduksi sinyal sehingga menghambat produksi sel limfosit B dan produksi imunoglobulin.<sup>2,11</sup>

### IMUNOGLOBULIN INTRAVENA PADA PENYAKIT AUTOIMUN KULIT

Penggunaan IgIV dalam terapi penyakit autoimun makin banyak dilaporkan, termasuk penyakit autoimun yang berkaitan dengan kulit. Penyakit autoimun kulit yang pernah dilaporkan mendapat terapi IgIV adalah penyakit kulit berlepuh, antara lain pemfigus vulgaris, pemfigoid bulosa dan epidermolisis bulosa akuisita. Penyakit lainnya adalah lupus eritematosus sistemik dan skleroderma.



Gambar 1. Mekanisme kerja IgIV pada imunitas seluler

### Pemfigus vulgaris

Penelitian oleh Lolis (2010) mengemukakan pemberian IgIV dengan atau tanpa obat sitotoksik pada 16 pasien pemfigus vulgaris (PV) yang tidak responsif terhadap pengobatan kortikosteroid sistemik. Immunoglobulin intravena diberikan sebanyak 3 atau 4 siklus dan masing-masing siklus diulang setiap 2 minggu. Tiap siklus diberikan 400mg/kgBB hari selama 5 hari berturut-turut. Pemberian IgIV tanpa obat sitotoksik menurunkan keparahan penyakit sebanyak 38% dan pada kelompok yang ditambahkan obat sitotoksik, keparahan penyakit menurun sampai 61%.<sup>10</sup>

Ahmed (2001) melakukan penelitian pada 21 pasien kulit putih dengan PV derajat berat yang diterapi IgIV 2g/kgBB/siklus dengan interval 4 minggu untuk setiap siklus. Hasil yang didapat IgIV sebagai monoterapi PV efektif mengontrol penyakit dan dapat mempertahankan remisi dengan rerata pemberian terapi 18 siklus pada seluruh subyek.<sup>17</sup>

### Pemfigoid bulosa

Penelitian efek terapi IgIV pada 15 pasien pemfigoid bulosa derajat berat yang dilakukan oleh Ahmed (2001) menunjukkan bahwa pemberian terapi tersebut memberikan hasil yang lebih baik dan bermakna secara statistika pada angka kejadian relaps, remisi, rawat inap dan efek samping yang timbul dibandingkan dengan kelompok tanpa terapi IgIV. Pemberian dosis IgIV pada setiap siklus adalah 2g/kgBB dan pemberiannya dibagi dalam infus lambat 4-5jam/hari selama 3 hari berturut-turut dengan interval setiap siklus 4 minggu sampai lesi lama sembuh dan tidak muncul lesi baru, kemudian diikuti dengan dosis pemeliharaan.<sup>18</sup>

### Epidermolisis bulosa akuisita

Gourgiotou (2002) melaporkan 1 kasus epidermolisis bulosa akuisita (EBA) pada seorang wanita yang diterapi dengan 6 siklus IgIV. Pasien dalam kondisi lemah dan juga menderita tuberkulosis paru sehingga terapi kortikosteroid sistemik tidak diberikan. Dosis 400mg/kgBB/hari untuk tiap siklus selama 5 hari berturut-turut dengan interval 4 minggu antar siklus. Pengamatan dilakukan hingga 6 minggu setelah siklus terakhir, pasien dalam kondisi baik.<sup>19</sup>

Kasus EBA derajat berat dengan terapi IgIV juga dilaporkan oleh Kofler dkk (1997). Pasien telah 7 tahun mendapat terapi berbagai obat sitotoksik namun tidak mengalami perbaikan. Dosis terapi IgIV yang diberikan untuk tiap siklus adalah dosis rendah yaitu 40mg/kgBB/hari selama 5 hari berturut-turut. Pasien mendapat 7 siklus terapi dengan hasil periode remisi sampai dengan 10 bulan sejak terapi dimulai.<sup>20</sup>

### Lupus eritematosus sistemik

Francioni dkk (1993) melakukan penelitian terhadap 12 pasien lupus eritematosus sistemik (SLE) refrakter

yang diberikan IgIV dengan dosis tiap 400mg/kgBB siklus selama 16-24 bulan. Hasil yang didapatkan berupa perbaikan klinis yang cepat pada 11 pasien. Perbaikan klinis ini bertahan selama pemberian terapi dan tidak didapatkan adanya efek simpang.<sup>21</sup>

### Skleroderma

Bodemer dkk (1990) melaporkan 1 kasus anak usia 12 tahun dengan sklerodermatomiositis yang responsif dengan prednison namun sering mengalami episode relaps. Terapi ditambah dengan kolkisin untuk mengatasi kalsifikasi namun tidak didapatkan perbaikan. Terapi IgIV dimulai dengan dosis 400mg/kgBB/hari selama 5 hari dan siklus diulang setiap 10 hari. Akhir siklus pertama, pasien telah mengalami perbaikan. Terapi diteruskan hingga 2 bulan, diikuti dengan siklus 1g/kgBB/hari selama 2 hari per bulan. Enam bulan terapi, kekuatan otot membaik hingga hampir sempurna, lesi skleroderma membaik, kalsifikasi berkurang dan nekrosis jari sembuh.<sup>22</sup>

### CARA PEMBERIAN

Dosis, durasi dan pemeliharaan terapi IgIV yang optimal belum memiliki standar baku. Dosis berkisar 1-3g/ kgBB/ siklus yang diberikan melalui infus diberikan dalam waktu 4-6 jam. Berdasarkan berbagai penelitian sebelumnya, dosis yang diberikan untuk kondisi kelainan dermatologi yang bersifat kronik adalah 2g/kgBB tiap siklusnya dan diberikan selama 2-5 hari.

Pemeriksaan awal sebelum dimulai terapi IgIV meliputi darah lengkap, fungsi hati dan ginjal. Infus Ig harus diberikan perlahan dan tidak melebihi 4ml/menit untuk mengurangi risiko kelebihan cairan. Hidrasi yang adekuat diperlukan untuk mengurangi kemungkinan toksisitas ginjal. Pemantauan ketat terhadap tanda vital sangat penting, mengingat reaksi yang berlawanan sering terjadi dalam 1 jam setelah pemberian IgIV. Tanda vital diperiksa setiap 15 menit selama 1 jam dan setelah itu diperiksa setiap 1 jam. Pemeriksaan darah lengkap dan fungsi ginjal perlu dikerjakan setelah terapi IgIV.<sup>23</sup>

### KEAMANAN DAN EFEK SAMPING

Terapi IgIV secara umum dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang mungkin terjadi biasanya ringan dan bersifat swasirna.<sup>20</sup> Efek samping dapat timbul 30-60 menit setelah infus dimulai, berupa sakit kepala, mialgia, demam, mual-muntah, perubahan tekanan darah dan takikardi. Untuk menghindari terjadinya efek samping akibat pengobatan IgIV ini dapat diberikan pra-terapi berupa analgetik, antihistamin atau anti inflamasi non-steroid (NSAIDs).<sup>24</sup> Efek samping lanjutan dapat lebih

berat, antara lain gagal ginjal akut, kejadian tromboemboli, meningitis aseptik dan neutropenia.<sup>25</sup>

Faktor risiko pemberian IgIV antara lain adalah usia tua, riwayat hipertensi, hiperkoagulabilitas, trombosis, stroke dan infark miokard.<sup>24</sup>

## KESIMPULAN

Imunoglobulin intravena dapat dijadikan terapi alternatif pada berbagai penyakit autoimun kulit yang tidak responsif terhadap terapi konvensional. Pemberiannya dilakukan dengan cara infus perlahan dan diperlukan hidrasi serta pengawasan tanda vital yang adekuat. Umumnya efek samping yang terjadi termasuk ringan dan bersifat swasirna.

## DAFTAR PUSTAKA

- Gurcan, Hakan M, Sunil J, Razzaque AA. Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2010; 11(5): 315-26.
- Tha-in T, Bayry J, Metselaar HJ, Kaveri SV, Kwekkeboom J. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. *Trends in Immunol.* 2008; 29(12): 608-15.
- Kang I, Craft J. Mechanisms of autoimmune disease. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Edisi ke-7. New York: Mc Graw Hill; 2008. h.1509-14.
- Harman KE, Albert S, Black MM. Guideline for the management of pemphigus vulgaris. *British J Dermatol.* 2003; 149: 926-37.
- Ahmed AR. Use of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune blistering diseases. *Int Immunopharmacol.* 2006; 6: 557-78.
- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *The New Engl J Medicine.* 2001; 345(5): 340-50.
- Abbas AK, Lichtman AH. Immunological tolerance and autoimmunity. Dalam: *Basic Immunology functions and disorders of the immune system.* Edisi ke-3. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. h.173-88.
- Mathis D, Goodnow CC, Curtin J, Ravetch J, Wood K, Craft JE, dkk. Autoimmunity and transplantation. Dalam: Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology: The immune system in health and disease.* New York: Garland Science Publishing; 2005. h.557.
- Ruetter A, Luger TA. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin for immune-mediated skin disease current view. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5 (3): 153-60.
- Lolis M, Toosi S, Czernik A, Bystryk JC. Effect of intravenous immunoglobulin with or without cytotoxic drugs on pemphigus intercellular antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 4: 1-6.
- Emmi L, Chiarini F. The role of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune and inflammatory disorders. *The Journal of Neuroscience.* 2002; 23: S1-8.
- Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazatchkine MD, Ruberti G, Kavery SV. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol.* 1998; 161: 3781-90.
- Delire M. Ig: rationale for the clinical use of polyvalent intravenous Ig. *Wrightson Biomedical 1995* sitasi Emmi L, Chiarini F. The role of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune and inflammatory disorders. *The Journal of Neuroscience.* 2002; 23: S1-8.
- Sacher RA. Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy and Clin Immunol.* 2001; 108(4): 139-46.
- Imbach P, Lazarus AH, Kuhne T. Intravenous immunoglobulins induce potentially synergistic immunomodulations in autoimmune disorders. *Vox Sanguinis.* 2009; 1423: 1-10.
- 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.
- Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 679-90.
- Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 825-35.
- Gourgiotou K, Exadaktylou D, Aroni K, Rallis E, Nicolaidou E, Paraskevaki H, Katsambas AD. Epidermolysis bullosa acquisita: treatment with intravenous immunoglobulins. *J EADV.* 2002; 16: 77-80.
- Kofler H, Wambacher-Gasser B, Topar G, Weinlich G, Schuler G, Hintner H. Intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 331-5.
- Francioni C, Fioravanti A, Gelli R, Megale F, Marcolongo R. Long-term treatment with i.v. immunoglobulin in the therapy of systemic lupus erythematosus. *Recenti Progressi in Medicina.* 1993; 84(10): 679-86.
- Bodemer C, Teillac D, Le Bourgeois M, Wechsler B, De Prost Y. Efficacy of intravenous immunoglobulin in sclerodermatomyositis. *British J Dermatol.* 1990; 123(4): 545-51.
- Yeung CK. Update on applications of IVIg in immunologically-related dermatoses. *The Hongkong Medical Diary.* 2008; 3(10): 21-3.
- Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side-effects of intravenous immune globulins. *Clin and Exper Immunol.* 1994; 97 (Suppl 1): 79-83.
- Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmunity Review.* 2007; 6: 257-9.