

283941

T.C.

TEPE ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS ve ROMATOİD ARTRİT'Lİ  
HASTALARDA Ig A YETMEZLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Mikrobiyoloji Uzmanı  
SEMRA KUŞTİMUR

ANKARA - 1985

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS ve ROMATOİD ARTRİT'Lİ  
HASTALARDA Ig A YETMEZLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI,

MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Mikrobiyoloji Uzmanı  
SEMRA KUŞTİMUR

Rehber Öğretim Üyesi  
Prof. Dr. EKREM GÜLMEZOĞLU

ANKARA - 1984

## İÇİNDEKİLER

|                            | <u>Sayfa</u> |
|----------------------------|--------------|
| I. GİRİŞ .....             | 1            |
| II. GENEL BİLGİLER .....   | 3            |
| III. GEREÇ ve YÖNTEM ..... | 15           |
| IV. BULGULAR .....         | 21           |
| V. TARTIŞMA .....          | 32           |
| VI. ÖZET ve SONUÇ .....    | 40           |
| VII. KAYNAKLAR .....       | 42           |

## TABLOLAR

| <u>No</u>  | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 1- Otoimmun hastalıkların oluş mekanizmaları .....                       | 3            |
| 2- Otoimmun hastalıkların özellikleri.....                               | 4            |
| 3- Serum ve salgısal Ig A'nın özellikleri .....                          | 6            |
| 4- Serum Ig A düzeyinin yaşlara göre değişimi .....                      | 7            |
| 5- Çeşitli otoimmun hastalıklarda görülen Ig A yetmezliği olguları ..... | 8            |
| 6- SLE'nin klinik ve laboratuvar tanı kriterleri .....                   | 10           |
| 7- SLE'lu hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı .....                | 22           |
| 8- RA'li hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı .....                 | 22           |
| 9- SLE'lu, RA'li ve normal serumların ANA ve RF sonuçları .....          | 26           |
| 10- Normal kontrol serumlarının Ig A düzeyleri .....                     | 27           |
| 11- SLE'lu hastalarda Ig A düzeyleri .....                               | 28           |
| 12- RA'li hastalarda Ig A düzeyleri .....                                | 30           |

## ŞEKİLLER

| <u>No</u>  | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 1- Karşılıklı immunoelktroforez .....  | 13           |
| 2- immunoelktroforez .....   | 13           |
| 3- Radial immunodiffüzyon .....  | 14           |
| 4- RID yönteminde kullanılan plak ve<br>oluşan Ig A presipitasyon halkaları .. | 15           |
| 5- Presipitasyon halkalarının ölçümünde<br>kullanılan cetvel .....             | 17           |
| 6- Ig A için standart eğri .....   | 18           |
| 7- Hasta ve kontrol gruplarının yaşlara<br>göre dağılımı .....                 | 23           |
| 8- Hasta grubunda ANA titreleri .....  | 25           |
| 9- SLE, RA ve normal serumların Ig A<br>ortalamları .....                      | 31           |

## GİRİŞ

Bu gün, enfeksiyon oluşturan ve hastalıklara neden olan viral, bakteriyel, fungal, protozoal etkenlere karşı, insan organizmasının korunmasında dört büyük bağışıklık sisteminin rolü olduğu bilinmektedir. Bu sistemler, sıvısal ve hücresele bağışıklık sistemleri ile, fagositer sistemi ve komplemanı içermektedir.

Bu sistemlerin her hangi bir yerinde meydana gelen bir bozukluk, bağışıklıkta az veya çok bozukluklara neden olmaktadır. Bağışıklık sistemindeki bozukluklar doğuştan (birincil bağışık yetmezlikler) veya doğumdan sonra bazı enfeksiyonlar ve hastalıklar sonucunda olabilmektedir (ikincil bağışık yetmezlikler) (1).

Sıvısal bağışıklık bozukluklarından seçici Ig A yetmezliği, ensık görülen bağışıklık yetmezliklerinden (2,3). Normal populasyonda görülme oranı 1:400 - 1:3080 arasında değişmekte iken, allerji, tekrarlıyan sino-pulmoner enfeksiyonlar, gastrointestinal bozukluklar, otoimmun hastalıklar ve kanser görülen hasta gruplarında bu oran artmaktadır (4,5).

Ig A yetmezliği olan kişilerin, normal sayılabilecekleri veya hastalıklara ait belirtileri gösterebilecekleri bir tartışma konusudur. Çeşitli hastalıklarda yapılan çalışmalar, Ig A yokluğunun bir çok hastalıklarda hazırlayıcı etken olabileceğini göstermektedir.

Ig A eksikliğinin, sino-pulmoner enfeksiyonlar, kronik diare ve dolaşımdaki immun kompleksler ile temel zarlara, kollagene, immunoglobulinlere, tiroglobulinlere, düz kasa, çizgili kasa veya safra kanalına karşı oluşan çeşitli oto antikorların görüldüğü klinik tablolar ile

ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca sistemik lupus eritematozus, romatoit artrit , sjögren sendromu, dermatomiyosit, tiroidit, çölyak hastalığı, vaskülit, kronik aktif hepatit, pernisiyöz anemi, ülseratif kolitis, trombositopenik purpura ve otoimmun hemolitik anemi gibi hem immum komplekslerin hem de otoantikörlerin bulunduğu çeşitli klinik olgularda da görülmektedir(2-4,6,7).

Tıpta nedeni bilinmeyen bir çok sendrom veya hastalıkların, oluş mekanizmalarında otoimmunitenin rolü olduğu sanılmaktadır. Bu nedenle her geçen gün, otoimmun hastalıkların sayısı artmaktadır. Bu gün otoimmun hastalıkların tanısında, otoantikörler ve kendi dokularına karşı oluşan hücreyel yanıtın saptanması tanıya yardımcı olmaktadır. Bu konudaki çalışmalarda, Ig A yetmezliğine otoimmun hastalıklarda daha fazla rastlandığı gözlenmiştir.

Otoimmun hastalıklar organa özgül ve organa özgül olmayanlar diye sıralanabilirler. Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoit artrit (RA), bir çok organ-da lezyonu bulunan ve çeşitli doku antijenlerine karşı otoantikörlerin bulunduğu, organa özgül olmayan otoimmun hastalıklardandır. SLE ve RA ile Ig A yetmezliği arasındaki ilişki, istatistiki olarak dikkati çekecek değerdedir. Bu nedenle toplumumuzda ki SLE ve RA'li hastaların ve normal populasyonun Ig A seviyelerinin, ileri sürülen teze ne derece uyabileceğini saptamak üzere, bu çalışmayı planladık. 121 hasta ve kontrol grubu olarak 100 sağlıklı kişinin serumları, tek yönlü immuno diffüzyon (single radial immunodiffusion) yöntemi ile araştırıldı.

## GENEL BİLGİLER

Organizmanın kendi yapı taşlarına karşı bağışık yanıtın oluşması ile ortaya çıkan hastalıklara, otoimmun hastalıklar denilmektedir. Otoimmun hastalıkların oluş mekanizması henüz çözümlenmemiş bir konudur. Bu konuda Tablo 1 de özetlenen bir çok teori, ileri sürülmektedir. Bunlar arasında son yıllarda en fazla dikkati çeken, B lenfositlerinin ve / veya T lenfositlerinin bozukluklarının neden olduğu görüşlerdir (3, 8, 9). Bu nedenle son yıllarda otoimmun hastalıklarda bağışık yanıt ile ilgili bozukluklar araştırılmaktadır.

TABLO 1 : OTOİMMUN HASTALIKLARIN  
OLUŞ MEKANİZMALARI

- 1- Dolaşım dışı antijenlerin herhangi bir nedenle dolaşıma karışması
- 2- Yasaklanmış klonların herhangi bir nedenle uyarılması.
- 3- Mikroorganizmalar ile doku antijenleri arasındaki çapraz reaksiyonlar.
- 4- Organizmanın yapı taşlarındaki molekül değişikliği
- 5- Kronik ve viral enfeksiyonlar
- 6- Hapten rolü oynayan çeşitli ilaçlar.
- 7- İmmunolojik toleransın kırılması.
- 8- T lenfosit ve B lenfosit bozuklukları.

Otoimmünite ve oto antikorlar, bu yüzyılın başlarında ortaya çıkan bir konudur. 1930 yıllarından sonra, hayvanlarda kendi dokularına karşı bağışık yanıt çıkar-



tılmıştır. 1956 yılında Hashimoto, insanda tiroglobulin line karşı, hasta serumunda antikor yanıtını göstermiştir. 1942 yılında geliştirilen floresan - antikor tekniğinin uygulanması ile, birçok otoimmün hastalığın tanınması kolaylaşmıştır (1). Otoimmün hastalıkların özellikleri Tablo 2 de gösterilmektedir.

TABLO 2:OTOİMMÜN HASTALIKLARIN ÖZELLİKLERİ

- 
- 1- Yaş ile ilgili olarak artar.
  - 2- Cinsiyete bağlı olarak kadınlarda daha fazla görülür.
  - 3- Ailesel veya kalıtsal bir ilişki gösterir. Belirli HLA tipleri ile yakın bir ilişki bulunmuştur.
  - 4- Organa özgül ve organa özgül olmayanlar diye ayrılabilirler.
  - 5- Kansere oluşumu ile ilişkili görülmektedir.
  - 6- Bağışık yetmezlik hastalıkları ile beraber daha sık görülür.
- 

Son yıllarda yapılan hayvan deneyleri, otoimmün hastalıkların oluşunda immunolojik bozuklukların önemini göstermiştir. T lenfositlerinin ve B lenfositlerinin bozukluklarının yanı sıra, bazı araştırmacılar tarafından otoimmün hastalıklar da Ig A yetmezliğinin sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir (8,9).

Bağışık yanıt yetmezliği hücresel ve sıvısal olabilir. Her iki gruba ait bağışık yanıtın, B ve T lenfositleri sorumludur. Her iki lenfositte köken olarak kemik iliğinden gelmektedir (1, 10). T lenfositleri, kemik iliğinden sonra timusta veya timus etkisi ile farklılaşan, ikincil lenfoid organlarda özel yerlerde bulunan ve hücresel bağışık yanıtın sorumlu olan hücrelerdir (1, 11).

B lenfositlerinin farklılaşması ve olgunlaşması ise kuşlarda Fabricius kesesinde, memelilerde kemik iliği gibi eşdeğer organlarda olup, bu lenfositler ikincil lenfoid dokulara yerleşerek, Ig'lerin yapımında ve sıvısal yanıtta sorumlu olurlar (1,12).

Bu gün bağışık yanıt oluşumunda ve düzenlenmesinde makrofaj, B lenfositleri, T lenfositleri, yardımcı ( $T_H$ ) ve baskılayıcı ( $T_s$ ) T lenfositleri ile bu hücrelerin salgılarının, karşılıklı etkileşim halinde oldukları bilinmektedir (2,13). Bu mekanizmaların bir noktasında ortaya çıkan bozukluk, çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir.

Ig A: hem sıvısal hem mukozal bağışıklık sistemlerinde, rol oynayan bir immunoglobulindir. Mukozal bağışıklık sisteminde burun, tükürük, gözyaşı, süt bezleri ve kadın genital organlarının mukozal yüzlerinde hakim immunoglobulin isotipi olarak bulunur (14).

Serum Ig A ile salgısal Ig A molekülleri, yapısal farklılıklar gösterirler. Yapısal özellikleri Tablo 3 de özetlenmiştir. Serum Ig A'nın büyük yüzdesi monomerik olup ancak % 10 - 20 si dimerik veya polimerik dir. Salgısal Ig A'nın ise % 10 - 20 si monomeriktir. Polimer şekli salgılarda hakimdir. Salgısal Ig A da bulunan J zinciri 15.000 mol ağırlığında olup, plazma hücreleri tarafından sentezlenir. Salgısal parça (SC) 60.000 mol. ağırlığındadır. Plazma hücrelerinin yanındaki epitelyel hücreler tarafından sentezlenir ve salgılama esnasında immunoglobulin moleküllerine bağlanır (15).

Serum Ig A'nın, Ig A ve Ig A alt grupları vardır. Normal serum Ig A'nın %93 ü Ig A<sub>1</sub> , %7 si Ig A<sub>2</sub> dir. Sadece Ig A<sub>2</sub> 'nin Am (1) ve Am (2) genetik markeri (Allotipi) bulunmaktadır. Salgılarda Ig A<sub>2</sub> nin miktarı

TABLO 3 : SERUM VE SALGISAL Ig A' NIN  
ÖZELLİKLERİ

|                                  | SERUM Ig A        | SALGISAL Ig A      |
|----------------------------------|-------------------|--------------------|
| Ağır zincir                      | $\alpha$ (Alfa)   | $\alpha$ (Alfa)    |
| Hafif zincir                     | k (Kappa)         | k (Kappa)          |
|                                  | $\lambda$ (Lamda) | $\lambda$ (Lamda)  |
| Diğer zincirler                  | —                 | J                  |
|                                  |                   | SC(Salgısal Parça) |
| Monomer Yapılar                  | 1                 | 2 - 3              |
| Çökme hızı<br>(Svedberg ünitesi) | 7 S               | 11 S - 15 S        |
| Molekül ağırlığı                 | 160.000           | 500.000            |

hemen hemen Ig A<sub>1</sub> e yakın değerinde artmıştır. Bu durum salgısal Ig A'nın gastrointestinal bölgede, bakteriyel enzimlere direncini oluşturmaktadır. Salgısal Ig A'nın eksik olduğu kişilerde, genellikle serum Ig A da eksik olmaktadır. (15).

Ig A, yetişkin serumunda ortalama 200 mg/dl miktarında olup,  $\pm$  61 mg/dl değişim göstermektedir (Tablo 4).

TABLO 4 : SERUM Ig A DÜZEYİNİN YAŞLARA  
GÖRE DEĞİŞİMİ  
(Kaynak 2; Sayfa 347 den alınmıştır.)

| YAŞ         | mg/dl    | DEĞİŞİM  | %        |
|-------------|----------|----------|----------|
| Yenidoğan   | 2 ± 3    | 0 - 11   | 1 ± 2    |
| 1 - 3 ay    | 21 ± 13  | 6 - 56   | 11 ± 7   |
| 4 - 6 ay    | 28 ± 18  | 8 - 93   | 14 ± 9   |
| 7 - 12 ay   | 37 ± 18  | 16 - 98  | 19 ± 9   |
| 13 - 24 ay  | 50 ± 24  | 19 - 119 | 25 ± 12  |
| 25 - 36 ay  | 71 ± 37  | 19 - 235 | 36 ± 19  |
| 3 - 5 yaş   | 93 ± 27  | 55 - 152 | 47 ± 14  |
| 6 - 8 yaş   | 124 ± 45 | 54 - 221 | 62 ± 23  |
| 9 - 11 yaş  | 131 ± 60 | 12 - 208 | 66 ± 30  |
| 12 - 16 yaş | 148 ± 63 | 70 - 229 | 74 ± 32  |
| Yetişkin    | 200 ± 61 | 61 - 330 | 100 ± 31 |

Seçici Ig A yetmezliği : bağışık yetmezlikler içinde en sık görülenidir. Tanımlanması için şu bulgular-  
dan faydalanılır (2, 16) :

- 1 - Serumda Ig A düzeyi 5 mg/dl den az olmalı,
- 2 - Diğer immunoglobulinlerde (G, M, D, E) yetmez-  
lik görülmemeli,
- 3 - Hücresel bağışıklık yanıtı genellikle nor-  
mal olmalı,
- 4 - Normal sıvısal antikor yapımı olmalı.

Ig A yetmezliği olan kişilerin, büyük bir kısmı tam sağlıklı görünümde dirler (17). Buna rağmen hastala-  
rın bir kısmında tekrarlayan sino-pulmoner enfeksiyonlar,  
allerji, gastro intestinal sistem bozuklukları ve otoimmün  
hastalıklar görülmektedir. Bu konuda yapılan çeşitli ça-  
lışmalar, Ig A eksikliği ile ilgili hastalıkların büyük  
bir gurubunun, otoimmün yapıda olduğunu ortaya koymuştur

(3, 6, 9, 16 - 18). Bunlar arasında sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), dermatomiyosit, pernisiyöz anemi, tiroidit, otoimmün hemolitik anemi, sjögren sendromu, kronik aktif hepatit, çölyaki hastalığı, vaskulit, ülseratif kolitis, trombositopenik purpura (Tablo 5) sayılabilir (2,19).

Ig A yetmezliği dört teorik şekilde görülür (16):

- 1 - Hem serum hem salgısal Ig A da eksiklik. Fakat salgılarda serbest salgısal parça (SC) bulunur.
- 2 - Serum Ig A da eksiklik, salgısal Ig A düzeyi normal.
- 3 - Salgısal Ig A da eksiklik, serum Ig A düzeyi normal.
- 4 - Sadece salgısal parçada eksiklik.

TABLO 5 : ÇEŞİTLİ OTOİMMÜN HASTALIKLARDA  
GÖRÜLEN Ig A YETMEZLİĞİ OLGULARI  
(Kaynak 15; sayfa 261 den alınmıştır.)

| HASTALIKLAR                       | OLGU SAYISI | %          |
|-----------------------------------|-------------|------------|
| Romatoid artrit                   | 26          | 33         |
| Sistemik lupus eritematozus       | 10          | 13         |
| Tiroidit                          | 8           | 10         |
| Transfüzyon reaksiyonu            | 7           | 8          |
| Pernisiyöz anemi                  | 6           | 7          |
| Pulmoner hemosiderosis            | 5           | 6          |
| Lupoid hepatit                    | 5           | 6          |
| Dermatomiyosit                    | 3           | 4          |
| Coomb's(+) hemolitik anemi        | 2           | 3          |
| İdiopatik Addison's               | 2           | 3          |
| Sjögren sendromu                  | 2           | 3          |
| Serebral vaskülit                 | 1           | 1          |
| İdiopatik trombositopenik purpura | 1           | 1          |
| Regional enterit                  | 1           | 1          |
| Ülseratif kolit                   | 1           | 1          |
| <b>TOPLAM</b>                     | <b>80</b>   | <b>100</b> |

Seçici Ig A yetmezliğinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. 1- Dolaşımda bulunan Ig A sentezleyen B lenfositlerinin normal sayısının azalması, 2- Ig A sentezleyen B lenfositlerinin sentezinin veya bu lenfositlerden Ig A salgınlının azalması ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (16). Lenfosit kültür çalışmaları ile, Ig A eksikliği olan hastalarda, Ig A sentezleyen B lenfositlerinin, Ig A sentezi gösterilmiş fakat, bu hücrelerden Ig A salgılanması gösterilememiştir. Bazı kişilerde, özellikle normal lenfositlerden Ig A oluşumunu önleyen, baskılayıcı T lenfositleri gösterilmiştir (20-23).

Son yılların çalışmalarında, Ig A yetmezliğinde Ig A isotipine özgül  $T_H$  yetmezliği de iddia edilmiştir (24). Seçici Ig A yetmezliği, otoimmün hastalıklardan özellikle SLE ve RA de istatistikî yönden dikkati çekecek değerdendir. Bu hastalıklarda görülme oranı 1/100-1/200 dir (2). Organa özgül olmayan, birçok organı tutan otoimmün hastalıklardan olan SLE ve RA da Ig A yetmezliğine, diğer otoimmün hastalıklardan daha sık rastlanması nedeni ile, çalışmamızda incelediğimiz bu hastalıklar hakkında kısaca bilgi vermeyi uygun gördük:

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (Systemic lupus erythematosus)(SLE): Kronik, sistemik bir hastalıktır. SLE' nin sistemik belirtileri ilk defa 1895 de Osler tarafından tanımlanmıştır (2).

Hastaların büyük kısmı genç kadınlardır. Belirtilerin başlangıcı erken çocukluk çağına kadar gitmektedir. Konjenital SLE ise, bir olguda gösterilmiştir (25). Belirtilerin ilk defa ortaya çıktığı en ileri yaş olarak, 83 ve 91 yaşlardaki olgulara da rastlanmıştır (26,27).

Genel belirtileri; eklem ağrıları, deri lezyonları, ateş, glomerulonefrit, plörazi, perikardit, peritonit, psikoz vb. olup Tablo 6 da gösterilmektedir (1,28).

TABLO 6 : SLE'NİN KLİNİK VE LABORATUAR TANI KRİTERLERİ

(Kaynak 2, 28 - 32 den hazırlanmıştır.)

- 
- 1 - Yüzdeki kızarıklık
  - 2 - Diskoid lupus döküntüsü
  - 3 - Raynaud's fenomeni
  - 4 - Oral veya nasofarangingial ülser
  - 5 - Saç dökülmesi
  - 6 - Işık hassasiyeti
  - 7 - Artrit
  - 8 - Plörit, perikardit
  - 9 - Konvülsiyon, psikoz
  - 10 - LE hücre fenomeni
  - 11 - ANA
  - 12 - Anti-DNA antikorları, anti-RNA antikorları, anti-eritrosit antikorları, azalmış serum kompleman seviyesi
  - 13 - Anti-viral antikorlar
  - 14 - Lupus band testi (LBT)
  - 15 - Sifiliz serolojik testinin yalancı pozitifliği
  - 16 - Romatoid faktör
  - 17 - Hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni
  - 18 - Albumin üri, idrarda silender
- 

SLE'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Virusların ve kullanılan ilaçların, az oranda fakat önemli derecede etken olduğu sanılmaktadır(29).

### ROMATOİD ARTRİT (Rheumatoid arthritis) (RA)

RA pirimer olarak eklemlere yayılan, tekrarlıyan, kronik sistemik bir hastalıktır. Genel belirtiler halsizlik, ateş ve kilo kaybıdır. Hastalık tipik olarak el ve ayakların küçük eklemlerinde başlar ve merkeze doğru simetrik olarak yayılır. Deformite genelde vardır (2). Eklem dışı belirtiler olarak vaskülit, deri ve kaslarda atrofi, deri altı nodüller, lenfadenopati, dalak büyümesi ve lökopeni görülür (28, 33). Kadınlarda daha fazladır (1).

R.A. etiyolojisi ve hastalıktaki kronik sinovia yangısının yinelenme mekanizması hakkında iki hipotez öne sürülmektedir. Birincisi; hastalığı bu gün bilinmeyen bir mikroorganizmanın yaptığı, ikincisi ise; bilinmeyen uyara karşı aşırı bir duyarlılık veya otoimmün reaksiyonun oluştuğu görüşüdür. Her iki hipotezinde var oluşuna ait inandırıcı deliller yoktur (30).

R.A. deki majör immunolojik özellikleri, serum ve sinovial sıvıdaki 7S - 19S Ig M ve 7 S Ig G yapısındaki romatoid faktör (RF), artan kompleman düzeyi, sinovial sıvıda artan  $\beta_2$  mikroglobulin düzeyi oluşturur (2,34). Hastaların % 80 ninde RF pozitifdir. Ig G'nin Fc kısmı için özgül immunoglobulinler olan RF, RA dışında SLE, kronikaktif hepatit, kronik enfeksiyonlar, lösemi, sarkoidosis ve bazı virus hastalıklarında pozitif olabilmektedir (17,30).

R.A'li hastaların % 5 - 10 nunda VDRL pozitifliği % 8-27 LE hücresi ve % 20-70 ANA görülür (34).

Hipogamaglobulinemi ve Ig A eksikliği olan hastalarda, kronik artrit gelişmesi immun yetmezliğin RA'e eğilimi arttırdığını düşündürmektedir (29).



ÇOCUKLUK ROMATOİD ARTRİTİ (Juvenile Rheumatoid Arthritis) (JRA) : 16 yaşın altında çocukluk çağında görülen, büyük eklemleri tutan bir hastalıktır. Genel belirtiler olarak ateş, halsizlik, deride döküntüler, deri altı nodülleri, plörit, perikardit, nefrit görülür. Lenf düğümleri ve dalak büyümeside dikkati çeker (1,2).

JRA'de mayor immunolojik özellikleri;serum invivo ve invitro baskılanmış geçtip aşırı duyarlılık, serumda artan, sinoviada baskılanan kompleman düzeyi oluşturur(2).

JRA'de majör immunolojik özellikleri; serum ve sinovial sıvıda RF'ün negatif veya gizli olması, invivo ve invitro baskılanmış geç tip aşırı duyarlılık, serumda artan, sinoviada baskılanan kompleman düzeyi oluşturur (2).

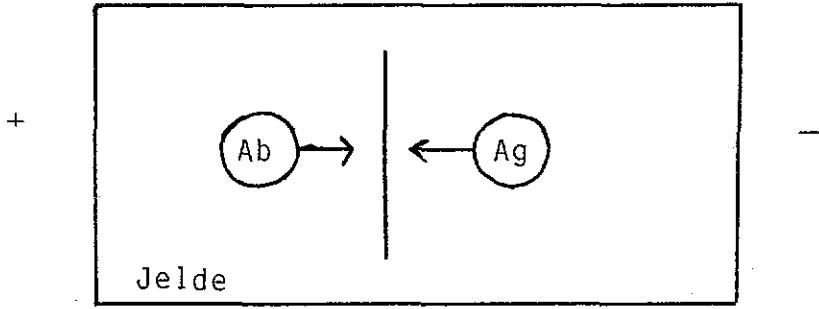
Yapılan son çalışmalarda, JRA'deki yangısal sinovitisden belirli ölçülerde sıvısal bağışıklık yanıtın sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Hücresel bağışık yanıtın bu hastalıktaki rolüne ilişkin bilgiler kısıtlıdır. JRA'li hastalarda hem Ig A yetmezliği hem bozulmuş geç tip aşırı duyarlılık bir arada bulunabilir (35 - 37).

Otoimmun hastalıkların patogenezinde,kendi anti-jenlerine karşı hem sıvısal hem hücresel yanıt oluştuğunu görmekteyiz. Son yıllarda,bu konuda yapılan çalışmalar oldukça yoğun olup özellikle sıvısal yanıtta Ig A yetmezliği üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada, otoimmun hastalıklardan SLE ve RA'li hastalarda Ig A düzeyi incelendi.

SERUMDA Ig'LERİN ÖLÇÜMÜ : Çeşitli yöntemlerle yapılmaktadır. Bu yöntemler serum elektroforezi, immuno-elektroforez, elektroimmuno diffüzyon ve radial immuno-diffüzyondur.

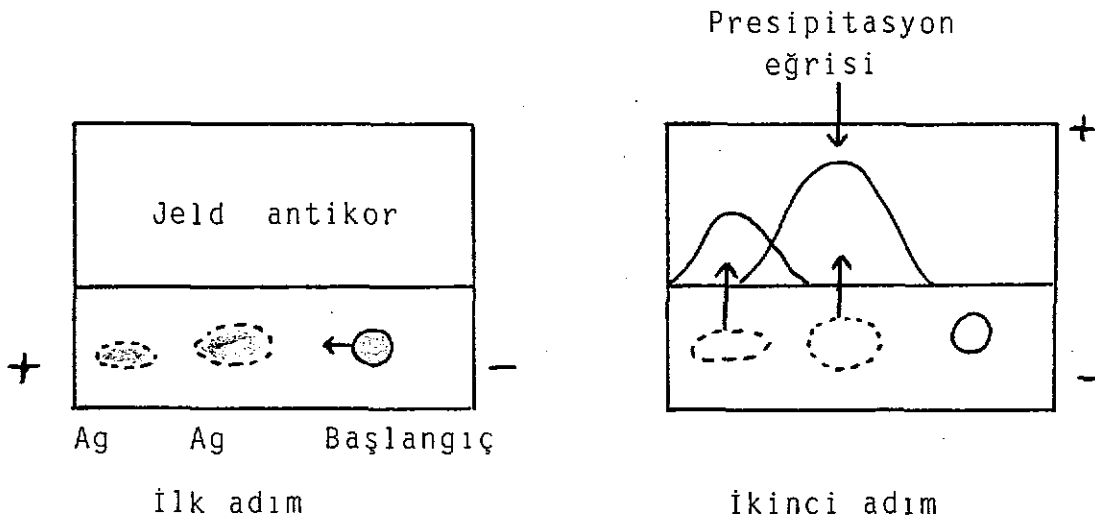
Serum elektroforezi, serumun jelde elektrik akımı geçirilerek göç etmesine dayanır. Albumin  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve gama globulin miktarlarını yüzde olarak vermektedir (2, 38, 39). Bu yöntemde gama globulinler tek bir band halinde görülmekte, miktarları ayrı ayrı incelenememektedir.

Presipitasyon  
çizgisi



ŞEKİL 1 : KARŞILIKLI İMMUNOELEKTROFOREZ

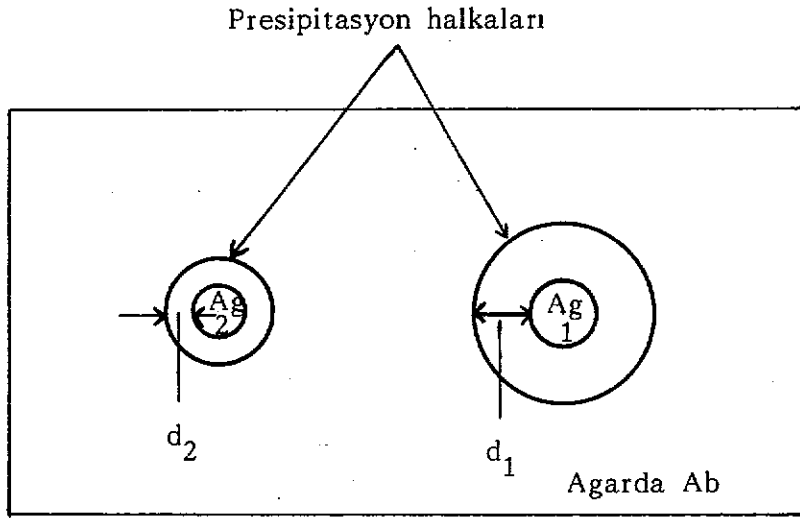
İmmunoelektroforez de ise immunoglobulinler, jelde elektrik akımı ile yayılan serumun anti-insan serumuna karşı reaksiyonu sonucu ölçülmektedir (Şekil 1,2).



ŞEKİL 2 : İMMUNOELEKTROFOREZ

Kontrol olarak standart insan serumu aynı anti-seruma karşı kullanılmaktadır. Ig'lerin miktarlarının artması veya azalması bu yöntemle kesin ölçülememektedir (40, 41).

Elektroimmunodiffüzyon ve radial immunodiffüzyon yöntemleri ise Ig'lerin miktarlarını mg olarak vermektedir (Şekil 3). Bu yöntemlerde Ig'lerin birine karşı hazırlanmış anti-serumla çalışılmakta ve yalnız bir proteine karşı presipitasyon bandı elde edilmektedir (42 - 45). Radial immunodiffüzyon (RID) ilk defa 1957 de bildirilmiştir (46).



ŞEKİL 3 : RADIAL IMMUNODİFFÜZYON

(Şekil 1,2,3, kaynak 38; sayfa 103,104,105 den alınmıştır.)

## GEREÇ VE YÖNTEM

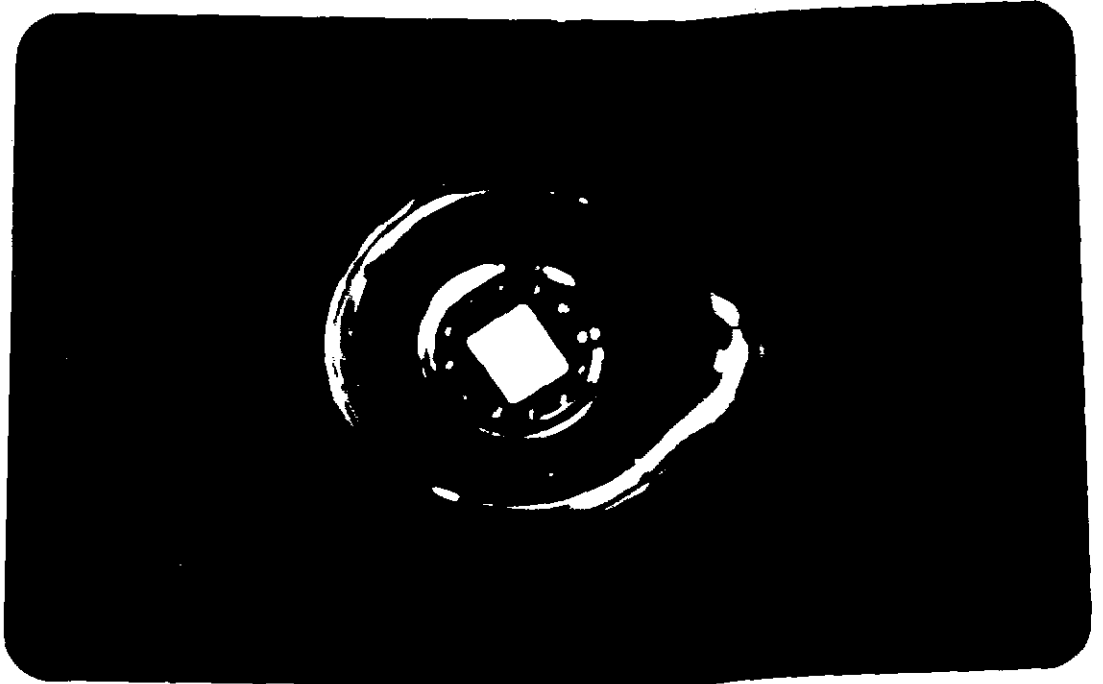
Çalışmada kullanılan hasta serumları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerine başvuran SLE'lu ve RA'li, yaşları 10 - 66 arasında değişen 121 hastadan sağlandı.

Kontrol serumları, sağlam görünümlü, otoimmün hastalık hikayesi olmayan ve yaşları 9 - 70 arasında olup yaş yönünden hasta grubuna uyan 100 normal kişiden elde edildi.

Hasta ve kontrol serumları ya hemen çalışıldı veya -20 C de deepfreeze de saklandı.

### SERUM Ig A DÜZEYLERİNİN RID YÖNTEMİ İLE SAPTANMASI :

Behring Institute Nor-Partigen Ig A ve LC-Partigen Ig A immunodiffüzyon plakları kullanıldı. (Şekil 4).



ŞEKİL 4 : RID YÖNTEMİNDE KULLANILAN PLAK VE OLUŞAN Ig A PRESİPİTASYON HALKALARI

Bu plaklar Behringwerke firmasından sağlandı.

Ig A plakları, agarose jel ortamı için hazırlanmış insan Ig A/ $\alpha$  zincirine karşı monospesifik anti-serum içermektedir. Anti-serum bağışık tavşan, koyun, keçi, at veya domuzlardan elde edilmektedir. Kullandığımız plaklar için daha çok keçi veya at serumları tercih edilmektedir. Plakların hazırlanmasında anti-seruma ilaveten % 1 - 2 agarose, Tris-saline buffer [2 - amino - 2 (hidroksimetil) - 1,3 - propanediol] ve % 0,1 sodyum azid kullanılmaktadır.

Nor - Partigen Ig A plakları, serum Ig A düzeylerini 42 mg/dl - 634 mg/dl arasında saptamaktadır.

Ig A miktarı 42 mg/dl nin altında bulunan serumlar için aynı firmanın, düşük miktardaki Ig'leri saptamak amacıyla (özellikle salgılardaki Ig A miktarını) hazırlanmış olduğu LC - Partigen Ig A immunodiffüzyon plakları kullanıldı.

Deneyler "Finn pipette" marka otomatik - mikro pipetler ile çalışıldı.

RID için en son geliştirilmiş şekli olan bu plaklarda deney sonucunda oluşan presipitasyon halkalarının çaplarının ölçümü için aynı firmanın hazırladığı özel cetvel kullanıldı (Şekil 5). Cetvelde mm cinsinden saptanan presipitasyon halkalarının çapını, mg/dl biriminden yoğunluğa çevirmek için gene aynı firmanın, değer ölçme kaynak tablosundan (Reference Value Calculator) faydalandı.

LC - Partigen Ig A plakları için geliştirilmiş değer ölçme kaynak tablosu olmadığı için standart eğri hazırlandı.

STANDART SERUM : Behringwerke firmasından sağlandı. (Standart Human Serum Stabilized. K / Lot No: 041014 D. Behringwerke AG, Marburg). Bu serum içinde Ig A 230 mg/dl

miktarında idi. Serumun 1/20, 1/40, 1/80, 1/160 sulandırılmaları steril distile su ile yapıldı.



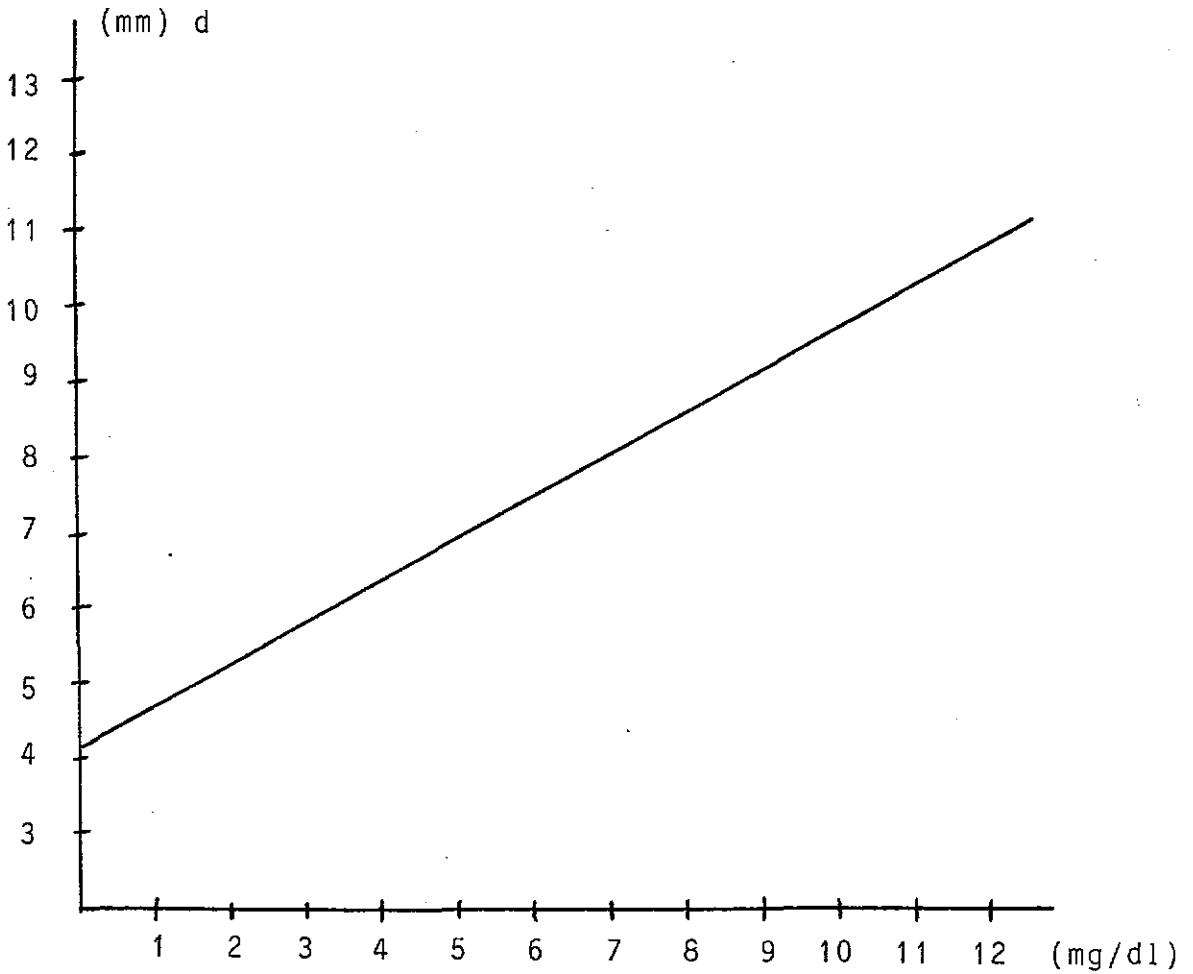
ŞEKİL 5 : PRESİPİTASYON HALKALARININ ÖLÇÜMÜNDE KULLANILAN CETVEL

STANDART EĞRİNİN HAZIRLANMASI : Standart serum sulandırılmalarından elde edilen ölçümler milimetrik kağıtlara işlendi. Her sulandırımdaki Ig A miktarı mg/dl olarak apsise ve her sulandırımın verdiği çap mm. olarak ordinata işlenip standart eğri çizildi. Ig A sulandırımlarında. 11,5 - 5,75 - 2,87 - 1,43 mg/dl Ig A vardı. Bu miktarlardaki sulandırımlar ise 10,5 - 7,3 - 5,7 - 4,9 mm çaplarında presipitasyon halkaları verdi. Bu değerler grafiğe aktarılarak standart eğri hazırlandı (Şekil 6).

DENEYİN YAPILIŞI : Buzdolabında saklanan plaklar kullanılmadan önce 5 dakika oda ısısında bekletildi. Bir numaralı deliğe 5 µl Nor - Partigen Ig A kontrol serumu, diğer 2 - 12 numaralı deliklere de 5µl hasta ve kontrol

gruplarının serumları, mikro pipetle sulandırılmadan kondu. Plakların kapağı kapatılarak 48 saat oda ısısında ve nemli ortamda bekletildi. Bu süre sonunda, elde edilen presipitasyon halkalarının çapları (d) mm. cinsinden özel cetvel de ölçüldü. Miktarlar ise mg/dl olarak değer ölçüm kaynak tablosundan saptandı.

Presipitasyon halkası oluşturmayan veya çok dar çapta oluşturup tablodan değerlendirilemeyen hasta ve kontrol grup serumları, LC - Partigen Ig A plaklarında aynı yöntemle tekrar çalışıldı. Elde edilen çaplar ölçülüp standart eğriye uygulanarak Ig A miktar ölçümü yapıldı. Bulunan miktarlar o serumun dl (100 ml) deki mg değerlerini vermektedir.



Şekil : 6 : Ig A İÇİN STANDART EĞRİ

Ig A

İNDİREK İMMUNO FLORESANS YÖNTEMİ İLE ANA'

LARIN GÖSTERİLMESİ : Bu yöntemde antijen olarak beyaz Swiss Albino soyu sıçanların dokuları kullanılır. 3 - 4 aylık sıçanlar travma ile öldürüldükten sonra karaciğer, böbrek ve mide tüm tabakaları içerecek şekilde eşit büyüklükte kesilir. Sıvı azotta dondurularak  $-70^{\circ}\text{C}$  de saklanır.

Antiserum olarak fluorescein isothiocyanat (FITC) ile işaretli anti-insan gamaglobulin serumları ticari firmalardan sağlanmaktadır (Behringwerke).

Aşağıda içeriği verilen fosfat tamponu bu yöntemde kullanılmaktadır.

|   |          |
|---|----------|
| $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ..... | 5,70 gr  |
| $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .....                            | 2,92 gr  |
| $\text{NaCl}$ .....                                       | 81,00 gr |
| Distile su .....  | 10,00 lt |
| PH = 7,2 - 7,4  |          |

Hazırlanan preparatlar Nikon floresans antikor mikroskobu ile incelendi. İyi bir inceleme yapmak lamenin lama yapışmasını sağlamak ve örneği korumak için bir kısım gliserol, 9 kısım fosfat tamponu karışımından faydalanıldı (47).

DOKU KESİTLERİNİN HAZIRLANMASI : Daha önce sıvı azotta dondurularak hazırlanan doku bloklarından,  $-22^{\circ}\text{C}$  deki kriostatda 4-6 mikron kalınlığında kesitler hazırlanır. Lam üzerine alınan kesitler, 30 dakika soğuk hava akımında kurutulur.

Deneye sokulan hasta serumlarının, çeşitli sulandırımından birer damla kesitlerin üzerine konur. Nemli ortamda oda ıssında 30 dakika bekletilir. Daha sonra fosfat tamponuyla lamlar yıkanır. Tekrar nemli ortama alınan lamlara, daha önce sulandırımı yapılmış FITC ile işaretli anti-insan gama globulini damlatılıp 30 dakika



beklenir. Daha sonra kesitler, fosfat tamponunda 60 dakika yıkanır. Kurutma kağıdı ile dokulara değmeden fazla suları alınır. Lam üzerine örtü sülüşyonu damlatılıp lamel kapatılarak mikroskopta incelenir.

Bütün dokularda hücre çekirdeklerinin boyanması ile anti-nükleer antikorlar değerlendirilir.

#### LATEX AGLÜTİNASYON YÖNTEMİ İLE RÖMATOİD

FAKTÖRÜN SAPTANMASI : Çalışmada kullanılan Difco Bacto Eosin Latex 0,81 antijeni ticari firmalardan sağlandı.

Lam aglütinasyonu yöntemi olan latex testinde, 7 S Ig G pasif olarak latex parçacıklarına adsorbe edilmektedir. Özgül determinant gruplara, buna karşı oluşan 19 S Ig M antikorları (RF) bağlanarak aglütinasyon oluşmaktadır (2).

Difco Eosin-Latex kitinde önerilen yöntem göre, özel cam tablaların üzerine bir damla hasta serumları sulandırılmadan konur. Üzerine bir damla eosin boyası ve 2 damla latex antijeni damlatılır. Tahta çubukla karıştırıldıktan sonra 3 dakika içinde aglütinasyon oluşup oluşmadığı gözlenir. Aglütinasyonun görülmesi pozitif sonuç olarak değerlendirilir.

Bu yöntemde prezon olayı olup olmadığını saptamak amacıyla, aglütinasyon vermeyen serumlar 1/20 oranında sulandırılıp tekrar deneye sokuldu.

## BULGULAR

Bu çalışmada SLE ve RA tanısı konmuş 121 hasta serumu ve 100 normal kontrol serumu ANA titreleri, RF ve Ig A miktarları yönünden incelendi.

Hasta serumları SLE'lu ve RA'li olmak üzere iki grupta incelendi. Ayrıca bunların yaşlara göre ayrımları da yapıldı. Her grubun normale göre standart sapma, standart hata, normal gruptan % farklılık miktarı, P değeri bulundu. Ortalamalar talebe "t" testi ile tesbit edildi.

SLE ve RA'li hastaların yaşları, 10 - 66 arasında değişmekte ise de, büyük çoğunluğu 21 - 30 ve 31 - 40 yaş grupları oluşturmakta idi. 100 kadın hastaya karşılık, 21 erkek hasta incelendi. Tablo 7 ve tablo 8 de, 121 hastanın yaşa ve cinsiyete göre dağılımı gösterildi.

Şekil 7 de ise, hasta ve normal grubun yaşa göre dağılımının toplu grafiği verildi. Normal grup, çalışmanın sağlıklı olması açısından, yaş yönünden, hasta gruplarına uygun seçildi.

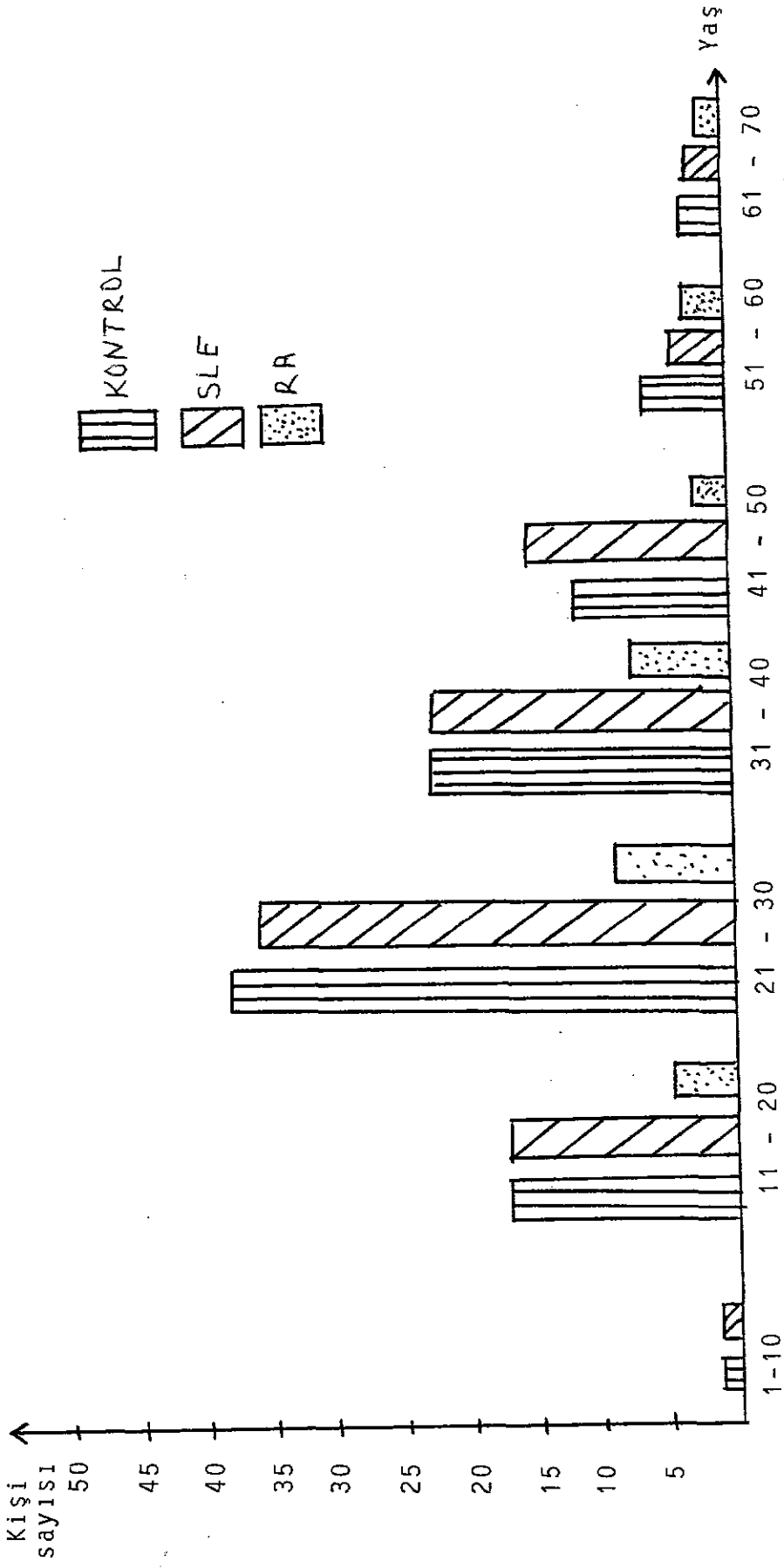
Tablo 9 da SLE'lu, RA'li ve normal serumların ANA ve RF yönünden pozitifliği gösterildi. 121 hastanın 109 unda ANA pozitifliği (%90). SLE'lu hastalardan sadece birinde ANA negatifliği. Bu da SLE'da ANA oranını %98 pozitif göstermektedir. RA'li hastalarda ise %56 oranında ANA pozitif bulundu.

TABLO 7 : SLE'LU HASTALARIN YAŞ VE  
CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

| YAŞ    | 0-10 | 11-20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | TOPLAM |
|--------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| KADIN  | 1    | 14    | 31    | 18    | 11    | 5     | 1     | 81     |
| ERKEK  | -    | 3     | 4     | 4     | 4     | -     | -     | 15     |
| TOPLAM | 1    | 17    | 35    | 22    | 15    | 5     | 1     | 96     |

TABLO 8 : RA'Lİ HASTALARIN YAŞ VE  
CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

| YAŞ    | 0-10 | 11-20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | TOPLAM |
|--------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| KADIN  | -    | 2     | 6     | 4     | 2     | 2     | 3     | 19     |
| ERKEK  | -    | 2     | 2     | 2     | -     | -     | -     | 6      |
| TOPLAM | -    | 4     | 8     | 6     | 2     | 2     | 3     | 25     |



ŞEKİL 7 : HASTA VE KONTROL GRUPLARININ YAŞLARA GÖRE DAĞILIMI

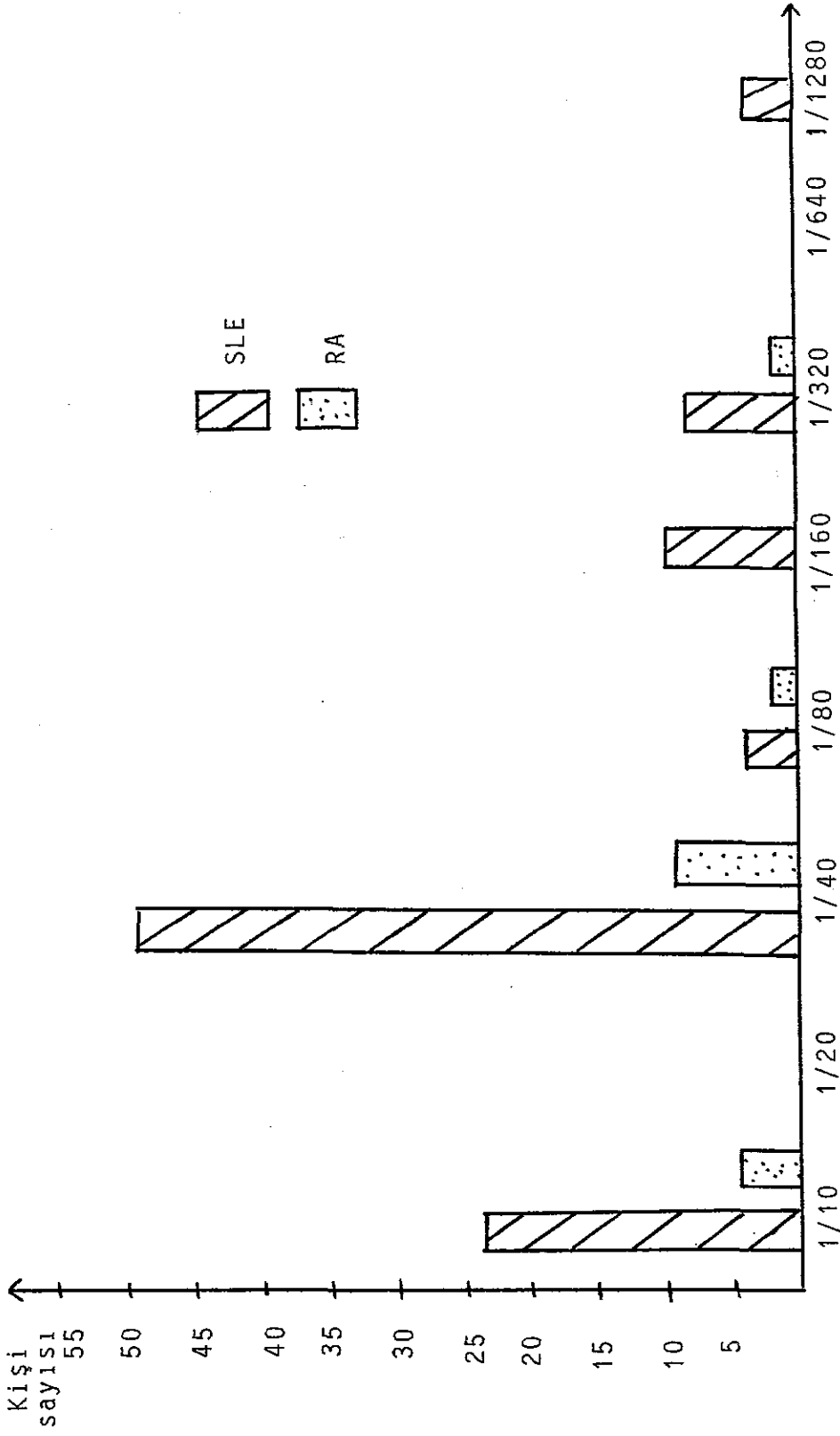
RF, serumların sulandırılmadan direk incelenmesinde, SLE'lu hastalardan 34 ünde ( % 35,41 ), RA'li hastaların ise 17 sinde (%68) pozitif bulundu. Negatif sonuç veren serumlar, 1/20 oranında sulandırıldığı zaman SLE'lu 27 hasta serumu ( %28,12) RA'li 6 hasta serumu (%24) pozitif sonuç verdi. Bu bulgu sadece sulandırılmamış serum ile yapılan latex testinin, prezon olayı nedeni ile eksik sonuç verdiğini de göstermektedir. RF, toplam olarak SLE'lu hastaların %63,53 ünde, RA'li hastaların %92 sinde pozitif bulundu.

Normal serumların hepsinde ANA negatif idi. 100 serumdan 8 inde (%8) pozitif idi.

Şekil 8 de, hasta grubunda ANA yönünden pozitif olan serumların, ANA titreleri gösterildi.

Tablo 10 da, 100 normal kontrol serumun Ig A düzeyleri, yaşlara göre gruplandırılarak gösterildi. Tablo da görüldüğü gibi 100 normal serumun ortalaması  $211,52 \pm 11,19$  mg/dl idi. 31-40 yaş grubunu oluşturan 23 kişinin serum Ig A ortalaması  $245,10 \pm 22,68$  olup, bütün grubun ortalamasından %16,1 oranında fazla idi. Diğer büyük sayıdaki gruplarda ortalama ile fark yoktu.

Tablo 11 de, SLE'lu hastalarda serum IgA düzeyleri gösterildi. 96 hasta serumunda, ortalama Ig A  $320 \pm 16,25$  mg/dl idi. Bu ortalama, normal kontrol grubundan %51,6 oranında fazla olup istatistiksel yönden önemli bir artmadır. Buna karşılık bu grupta, 3 hastada Ig A yetmezliği saptandı. Sadece 41-50 yaş grubundaki 15 hastanın serum Ig A düzeyi, aynı yaş grubundaki normal düzeye göre istatistiksel yönden önemsiz artma gösterdi.



ŞEKİL 8 : HASTA GRUBUNDA ANA TİTRELERİ

TABLO 9 : SLE'LU, RA'Lİ VE NORMAL SERUMLARIN  
ANA VE RF SONUÇLARI

|                                     | SLE        | RA      | TOPLAM     | NORMAL    |
|-------------------------------------|------------|---------|------------|-----------|
| ANA pozitif                         | 95(%98)    | 14(%56) | 109(%90)   | - (%0)    |
| ANA negatif                         | 1(%2)      | 11(%44) | 12(%10)    | 100(%100) |
| RF pozitif                          | 34(%35,41) | 17(%68) | 51(%42,15) | 5(%5)     |
| RF direknegatif<br>1/20 de pozitif. | 27(%28,12) | 6(%24)  | 33(%27,32) | 3(%3)     |
| RF negatif                          | 35(%36,47) | 2(%8)   | 37(%30,53) | 92(%92)   |
| TOPLAM                              | 96         | 25      | 121        | 100       |

TABLO 10 : NORMAL KONTROL SERUMLARIN Ig A  
DÜZEYLERİ

| YAŞ<br>GRUPLARI | ADET | DEĞİŞİM    | ORTALAMA<br>mg/dl | SS     | % FARKLILIK** |
|-----------------|------|------------|-------------------|--------|---------------|
| 0-10            | 1*   | —          | 135,00            | -      | -36           |
| 11-20           | 17   | 55,80-343  | 186,15±29,73      | 122,59 | -11,8         |
| 21-30           | 39   | 55,80-343  | 193,54±16,50      | 103,05 | -8,5          |
| 31-40           | 23   | 93,20-331  | 245,10±22,68      | 108,78 | +16,1         |
| 41-50           | 11   | 93,20-331  | 239,47±38,52      | 127,77 | +13,3         |
| 51-60           | 6    | 48,80-331  | 187,46±42,59      | 104,32 | -11,3         |
| 61-70           | 3*** | 220,00-368 | 294,00            | -      | +39,3         |
| TOPLAM          | 100  | 48,80-368  | 211,52±11,19      | 111,29 | -             |

\* Bir kişi olduğu için istatistik hesabına alınmadı.

\*\* Yaş gruplarının ortalama ile arasındaki fark

\*\*\* Bir kişide Ig A 2,1 mg/dl bulundu. Çok düşük değer olduğu için ortalamaya alınmadı. Diğer iki kişi istatistik hesabına sokulmadı.



TABLO 11 : SLE'LU HASTALARDA İg A DÜZEYLERİ

| YAŞ GRUPLARI  | ADET            | DEĞİŞİM    | ORTALAMA mg/dl | SS     | % FARKLILIK <sup>4</sup> | P <sup>5</sup> |
|---------------|-----------------|------------|----------------|--------|--------------------------|----------------|
| NORMAL (9-70) | 100             | 48,80-368  | 211,52±11,19   | 111,29 | ±0                       | -              |
| 0-10          | 1 <sup>1</sup>  | -          | 231,00         | -      | + 9,5                    | -              |
| 11-20         | 17 <sup>2</sup> | 55,80-634  | 354,86±45,24   | 180,95 | + 68,2                   | P<0,05         |
| 21-30         | 35              | 55,80-634  | 310,91±27,62   | 163,40 | + 46,9                   | P<0,05         |
| 31-40         | 22 <sup>3</sup> | 118,00-558 | 317,60±28,72   | 128,44 | + 50,0                   | P<0,05         |
| 41-50         | 15              | 77,70-529  | 279,98±32,67   | 126,52 | + 32,2                   | p>0,05         |
| 51-60         | 5               | 224,00-634 | 459,40±78,24   | 174,95 | + 117,5                  | P<0,05         |
| 61-70         | 1 <sup>1</sup>  | -          | 634,00         | -      | +200,4                   | -              |
| TOPLAM        | 96              | 55,80-634  | 320,00±16,25   | 155,83 | + 51,6                   | P<0,05         |

1 Bir kişi olduğu için istatistik hesaplamaya alınmadı.

2 Bir kişide İg A 1,55 mg/dl olarak bulundu.

3 Bir kişide İg A 2,87 mg/dl olarak bulundu.

Bir kişide ise İg A yoktu.

4 Hasta grupları ile normal grup arasındaki fark.

5 P değerleri normal grup ile SLE'lu hasta grupları arasındaki farkın önemli olup olmadığını belirtmektedir.

P < 0,05 önemli.

p > 0,05 önemsiz.

Tablo 12 de ise, 25 RA'li hastanın serum Ig A düzeyleri, normal kontrol grubu ile karşılaştırılarak gösterildi. RA'li hastalarda ortalama Ig A düzeyi  $302,66 \pm 36,57$  mg/dl olarak saptandı. Bu değer, normal grubun ortalamasından %43,1 oranında fazla olup istatistiksel yönden de önemli idi. 25 RA'li hastadan bir kişide Ig A yetmezliği bulundu. Sayıca fazla olan yaş grupları, normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman 21-30 yaş grubunda %56 oranında artma ve 31-40 yaş grubunda ise %46,9 oranında artma saptandı. Bu değerler istatistiksel yönden de önemli artmalardır.

SLE'lu ve RA'li hasta grupları arasında ise, Ig A düzeylerinin ortalamaları farklı bulunmadı. Bunların t değeri 0,49 olup aralarındaki fark, istatistiksel yönden önemsizdir ( $P > 0,05$ ).

Şekil 9 da SLE'lu, RA'li ve normal serumların Ig A düzeyleri yaş gruplarına göre grafikte gösterildi. Görüldüğü gibi 41-50 yaş grubu dışında, diğer büyük sayıda hastaları içeren gruplarda serum Ig A düzeyleri artmıştır.

Bu çalışmada, 121 hasta grubunda, SLE'lu 3 hasta ve RA'li bir hastada olmak üzere toplam 4 hastada Ig A yetmezliği saptandı.

TABLO 12 : RA'Lİ HASTALARDA Ig A DÜZEYLERİ

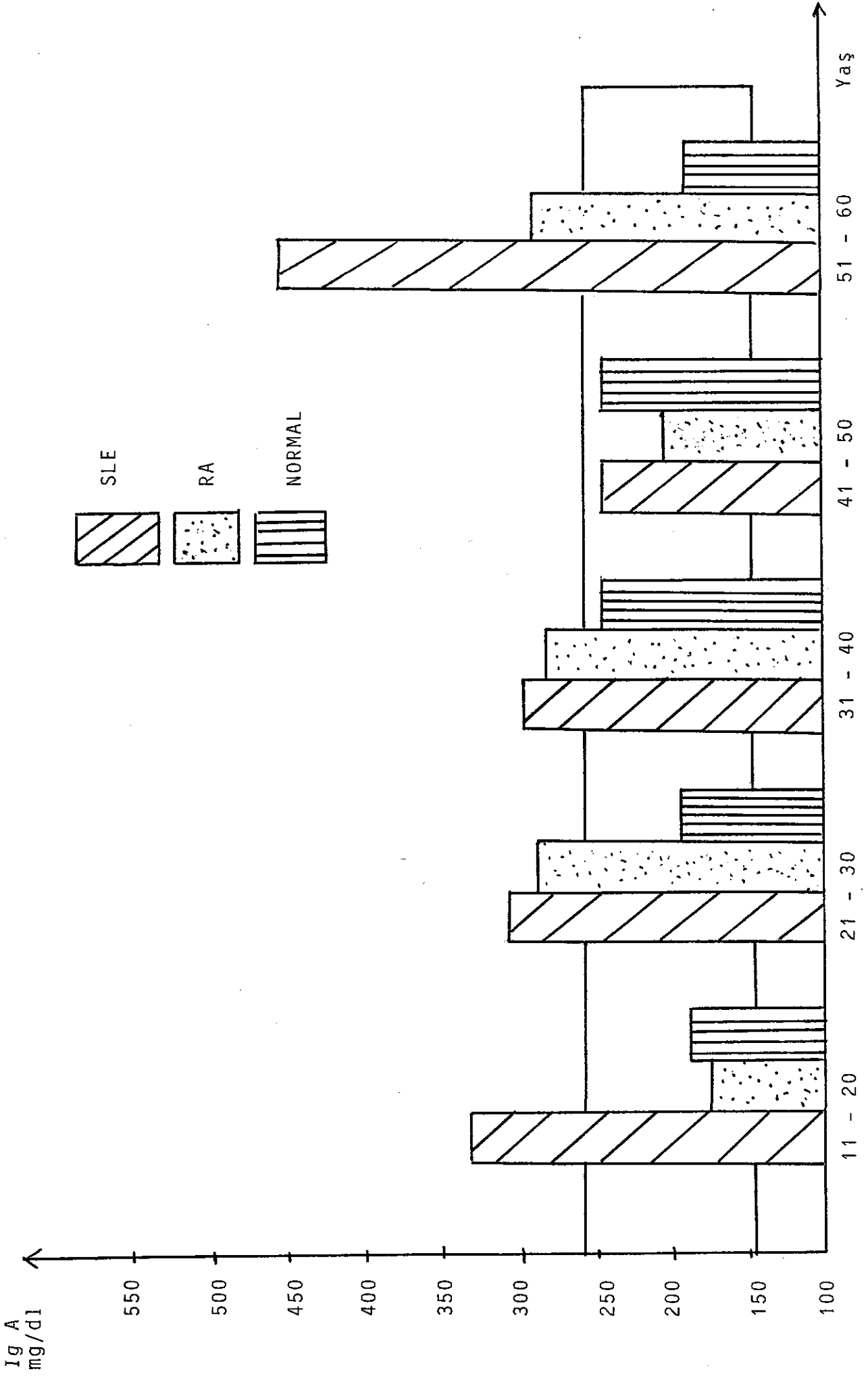
| YAŞ<br>GRUPLARI  | ADET           | DEĞİŞİM    | ORTALAMA.<br>mg/dl | SS     | %FARKLILIK <sup>3</sup> | P <sup>4</sup> |
|------------------|----------------|------------|--------------------|--------|-------------------------|----------------|
| NORMAL<br>(9-70) | 100            | 48,80-368  | 211,52 ± 11,19     | 111,29 | 0                       | -              |
| 0-10             | -              | -          | -                  | -      | -                       | -              |
| 11-20            | 4              | 77,70-331  | 170,00 ± 56,44     | 112,88 | -19,4                   | P > 0,05       |
| 21-30            | 8 <sup>1</sup> | 118,00-558 | 328,86 ± 62,63     | 165,70 | +56,0                   | P < 0,05       |
| 31-40            | 6              | 118,00-634 | 310,33 ± 84,84     | 207,83 | +46,9                   | P < 0,05       |
| 41-50            | 2 <sup>2</sup> | 93,00-319  | 206,00             | -      | -2,4                    | -              |
| 51-60            | 2 <sup>2</sup> | 162,00-406 | 284,00             | -      | +34,6                   | -              |
| 61-70            | 3 <sup>2</sup> | 263,00-634 | 480,00             | -      | +127,5                  | -              |
| TOPLAM           | 25             | 93,00-634  | 302,66 ± 36,57     | 179,16 | +43,1                   | P < 0,05       |

<sup>1</sup> Bir kişi de Ig A 8,8 mg/dl olarak bulundu.

<sup>2</sup> Çok az sayıda hasta olan gruplar istatistik hesaplama alınmadı.

<sup>3</sup> Tablo 11 de açıklandığı gibi.

<sup>4</sup> Tablo 11 de açıklandığı gibi.



ŞEKİL 9 : SLE, RA VE NORMAL SERUMLARIN Ig A ORTALMALARI  
( Yatay band normal Ig A değer değişimini göstermektedir )

## TARTIŞMA

Serum Ig A yetmezliğinin SLE ve RA gibi, çeşitli otoimmün hastalıklar ile ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar, özellikle son bir kaç senede artmıştır. Serum Ig A konsantrasyonları ile ilgili bulgular, normal kişilerde hastane popülasyonunda (48-52) ve çeşitli hastalarda (48,50,53-58) yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Normal kişilerde bulunan Ig A miktarları, hemen her çalışmada farklıdır. Allansmith 315 serumda ortalama Ig A'yı 170 mg/dl olarak bulmuştur (49). Immonen ve ark., 90 serumda Ig A'yı 104 mg/dl olarak saptamışlardır (56). Ammann ve Hong ise yayınlarında, normal yetişkinlerde Ig A miktarını 200 mg/dl olarak göstermektedirler (16). Huntley ve ark. ise 33 normal kontrol grubunda, 193 mg/dl Ig A bulmuşlardır (18). İrkeç, üremide humoral ve hücre sel bağışıklığı araştırırken, 25 diskopatili olguyu kontrol olarak değerlendirmiş ve bunlarda Ig A'yı  $250 \pm 40$  olarak saptamıştır (59). İmir ve Gülmezoğlu ise çalışmalarında, 34 normal serumda Ig A ortalamasını 215 mg/dl olarak bulmuşlardır (50). Yurdumuzda yapılan diğer çalışmalarda, sağlıklı kişilerde bulunan Ig A değerleri, Berkel ve ark. göre 46 erişkin kişide 144,40 mg/dl (60), Özışık ve ark. göre ise 20 erişkin kişide  $211 \pm 11,8$  mg/dl dir (61).

Bu çalışmada, 100 normal kontrol grubunun serum Ig A ortalaması,  $211,52 \pm 11,19$  mg/dl olarak bulundu (Tablo 10). Çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda bulunan farklı değerlere neden olarak, ele alınan popülasyonların ve kullanılan yöntemlerin değişik olması gösterilebilir. Özışık ve arkadaşlarının bulgusu, bizim

Ig A değerlerimiz ile aynı, İmir ve Gülmezoğlu'nun bulgusu ise oldukça yakındır. Buda aynı populasyonun ele alındığını ve yöntem benzerliğini göstermektedir.

Ig A yetmezliği, serumda 5 mg/dl den daha düşük düzey ile tarif edildiğinde, bir çok Avrupa populasyonlarındaki dağılım %0,12 veya 1:700 olguyu göstermektedir (6). Hobbs 11.000 hastane hastalarında, 21 mg/dl altında 24 kişi saptamış ve bu 1:457 dağılım göstermiştir. 19 kişide ise tam Ig A yetmezliği, yani 5mg/dl den daha az Ig A miktarı bulunmuştur. Bu sonuç ise 1:580 dağılımı vermektedir (62). Clark ve ark. ise, 6240 sağlıklı kan donörlerinde yaptıkları çalışmada, serum düzeyi 5 mg/dl altında olan Ig A yetmezliği dağılımını %0,30 yani 1:328 olarak saptamışlardır (52). Clark ve ark.'ın bulguları sağlıklı populasyonda ki Ig A yetmezliği konusunda yayınlanan diğer çalışmaların bulgularından oldukça yüksektir.

Bu çalışmada ki 100 normal kontrol grubunun büyük çoğunluğu yetişkin kişilerden oluşmaktadır. 16 yaşın altında 7 kişi olup bunlardan sadece 1 kişi normal değer değişimlerinin ( $200 \pm 61$ ) alt sınırından düşük Ig A miktarı (70 mg/dl) gösterdi. Fakat bu değer Ig A yetmezliğine girmiyordu. 50 yaşın üzerindeki 9 normal kişiden ikisinde, düşük düzeyde Ig A saptandı. Bunlardan sadece birisi Ig A yetmezliği gösteriyordu. 2,1 mg/dl Ig A bulunan bu kişi 70 yaşında olup normal kontrol grubunda Ig A yetmezliği olarak kabul edilmiştir. İkinci serumun Ig A düzeyi ise, 48,8 mg/dl olup oldukça düşük miktarı göstermekle beraber Ig A yetmezliğine girmiyordu.

Diğer yaş gruplarında, bir 42 mg/dl, iki 55,8 mg/dl ve iki 70 mg/dl ile 5 kişide düşük değerler bulundu. Fakat bu değerlerin hiç birisi Ig A yetmezliği için önerilen kritere uymuyordu.

İncelenen 100 kişilik normal grupta, bir kişide saptanan Ig A yetmezliği ile dağılım 1:100 ü göstermektedir. Bu dağılım kaynaklardaki bilgilere göre yüksek sıklıktadır. Ancak, bir toplumda Ig A düzeylerini göstermek bakımından, çok fazla sayıdaki serumlarda miktar saptaması yapılmalıdır. Yurt dışında yapılmış normal popülasyonlardaki değerleri veren çalışmalarda en az 3000 kişi (63), en çok 64.000 kişi (51) ele alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise, teknik imkansızlıklar nedeni ile, ancak hasta sayısına yakın sayıdaki normal serumlar incelendi.

SLE de Ig A yetmezliğinin dağılımı veya düşük serum Ig A konsantrasyonlarına ait bir kaç veri vardır. Stobo ve Tomasi raporlarında SLE'lu 52 hastadan 3 ünde düşük serum Ig A konsantrasyonlarına değinmişlerdir. (64). Ancak kullandıkları sınır 50 mg/dl nin altında idi. Bu çalışmada da, 96 hastanın 6 sinda bu düzeylerde Ig A konsantrasyonu vardı.

Cassidy ve ark. 87 SLE'lu hastanın 4 ünde izlenemiyen Ig A bildirmişlerdir (65). Yewdall ve ark. ise, SLE'lu 138 hastanın 4 ünde Ig A yetmezliği bulmuşlardır (6). Bunlara karşılık Alarcon - Segovia ve Fishbein, 150 hastada sadece bir kişide şüpheli Ig A yetmezliği göstermişlerdir (66).

Bu çalışmada klinik olarak SLE tanısı konmuş ANA titreleri ve RF yönünden incelenen 96 hastada, genel olarak serum Ig A düzeyleri artmış bulundu. Bu düzey ortalaması 320 mg / dl olarak saptandı (Tablo 11). Bu değer normal kontrol grubunun ortalamasından oldukça yüksekti. Ortalamalar arasında ki t değeri 5,67 olup istatistik yönünden önemli idi ( $P < 0,05$ ) Bu bulgular beklenen sonuçtu. Zira SLE'da, B hücrelerinin hiper aktivasyonuna bağlı olarak, antikor yapımı kalitatif ve kantatif olarak artış göstermektedir (1,2,30). Buna karşılık SLE'lu 96 hastanın 2 sinda, 5 mg/dl nin altında Ig A miktarı bulundu.

Bu çalışmadaki 121 hastanın 25 i, RA'li idi. Bunların serum Ig A düzeylerinde normal kontrol grubuna göre artış saptandı. Fakat bu artış SLE grubu kadar yüksek değildi. Ig A ortalamaları 303 mg/dl olup normal grup ortalaması ile t değeri 2,41 idi. Buda istatistik yönünden önemli idi ( $P < 0,05$ ) (Tablo 12). Buna karşılık bu hastalardan üçünde, normal serum Ig A miktar değişiminin alt sınırından daha düşük düzeyde Ig A bulundu. Bunlardan da sadece biri Ig A yetmezliğine yakındı. Serum Ig A 8,8 mg/dl olan bu hasta, kadın olup 27 yaşında idi. ANA titresini 1/40, RF ise pozitif idi.

Huntley ve ark. 23 RA'li hastadan iki kız çocuğunda, tamamen serum Ig A yokluğunu göstermişlerdir (18). Buda 1:11 oranında dağılım vermektedir. Panush ve ark. ise, 176 JRA'li hastanın 3 ünde, 161 RA'li hastanın ise sadece birinde, Ig A yetmezliği bulmuşlardır (35). Bu büyük sayıdaki hasta grubunun Ig A yetmezliği dağılımı 1:84 olmaktadır. Bu çalışmada ise tam olmamakla beraber çok düşük miktarda Ig A saptanan bir hasta ile dağılım 1:25 i vermektedir.

Bu konuda yapılan araştırmalar ve bu çalışmadaki bulgular, normal popülasyona göre, SLE ve RA gibi otoimmün hastalıklarda Ig A yetmezliğine daha sık rastlandığını göstermektedir.

RA'li hastalarda, yüksek oranda ANA bulunduğu rapor edilmiştir. Ancak bu hastaların serumlarındaki ANA sıklığı, SLE'daki ANA sıklığına oranla daha düşüktür. Çeşitli kaynaklar ANA yüzdelerini %40 (67), %47(68), %20-70(34), %25-75(30) olarak göstermektedirler.

Bu çalışmadaki RA'li 25 hastanın 11 inde (%56) ANA pozitif idi (Tablo 9). Bulunan bu pozitiflik oldukça yüksekti.

Romatizmal hastalıklar arasında, RF'e en sık RA'de rastlanır. %80 oranında pozitif olmaktadır (30,67). Ancak RF, RA için ne özgül bir bulgu, ne de yalnız başına RA



tanısı koydurmaya yeterlidir. Bu çalışmada direk latex aglütinasyon deneyi ile hastaların %68 inde RF pozitif bulundu. Negatif sonuç veren serumlar, 1/20 sulandırılıp tekrar deneye sokulduğunda %24 ü pozitif saptandı. Toplam olarak 25 hastanın 23(%92) ünde RF bulundu (Tablo 9).

Normal kontrol serumlarının hepsinde ANA negatifdi. RF ise 50 ve daha yukarı yaşlardaki 8 kişinin serumunda saptandı. %8 oranındaki bu pozitiflik normaldi. Zira RF, bazı sağlıklı bireylerde, düşük oranda pozitif olabilmekte, yaşın ilerlemesi ile oran %10 a kadar yükselebilmektedir (30).

Seçici Ig A yetmezliğinin primer nedeni henüz tam açık değildir. Ig A yetmezliği multi faktöriyel bir sendrom olabilir (71). Bazı araştırmacılar, bilinmeyen genetik faktörlerin rolü üzerinde durmaktadırlar. Seçici Ig A yetmezliğinin, 18. kromozomun kısa veya uzun kolundaki bozukluk (18-q sendromu) veya halka şekli gibi anomaliler e bir arada bulunduğunu rapor etmişlerdir (16). Ig A sentezi 18. kromozomun kontrolünde olabilir fakat, Ig A allotiplerinin birbirlerinden bağımsız olarak bulunması bunu büyük ölçüde geçersiz kılmaktadır (15). 18. kromozom anomalileri bulunan hastalarda yapılan çalışmalar, bazı hastalarda serum Ig A düzeyinin normal olduğunu göstermiştir (2,15). Seçici Ig A yetmezliği, benzer ikizlerin birinde rapor edilmiş diğeriinde gösterilememiştir (2).

Ig A yetmezliği ile birarada görülen otoimmün hastalıklarda, ailevi ilişkide dikkati çekmektedir. Aile çalışmaları, genetik duyarlılığı (genetik baz) ve özellikle HLA haplotipleri ile olan ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. Bir çok otoimmün hastalarda HLA - A<sub>1</sub> , HLA - B<sub>8</sub> , HLA - Dw<sub>3</sub> ,doku uygunluk antijenleri gösterilmiştir. SLE' da HLA - Dw<sub>3</sub> daha sık saptanmıştır. RA'de genetik mekanizma tam bilinmemekle beraber, bu hastalarda sıklıkla gösterilen HLA - Dw<sub>4</sub> , genetik bazın rolünü, hastalığın oluşunda açıklanamayan virüs gibi etkenlere karşılık , arttırmaktadır (2).

Seçici Ig A yetmezliği ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiye neden olarak, ayrıca, anormal kappa/lamda oranının artması, Ig G ve/veya Ig M değerlerinin artması, serumdaki 7S Ig M özelliğinde uygun olmayan antikör cevabı oluşması, anti-sığır antikörlerinin ve süt presipitinlerinin sıklıkla görülmesi, dolaşımdaki immün komplekslerin artması gösterilmektedir (4,16).

Bağışıklığı düzenleyici mekanizmaların patolojik durumları, Ig A yetmezliğini ortaya çıkarabilir. Ig A'ya özgül  $T_s$ ,  $T_H$  ve B hücrelerindeki bozukluklar buna neden olabilir (72,73). De La Concha ve arkadaşlarına göre,  $T_H$  hücresi anomalileri majör faktördür (3). Otoimmün fenomen ile ilişkili hastalarda, T hücresinin baskılayıcı fonksiyonunda azalma olmaktadır (3,6,53).

Atwater ve Tomasi, seçici Ig A yetmezliği olan 8 hastada yaptıkları araştırmalar sonunda Ig A yetmezliğini üç nedene bağlamaktadırlar: 1) Ig A'ya özgül baskılayıcı ( $T_S$ ) hücrelerinin çok sayıda olmaları, 2) Ig A'ya özgül yardımcı ( $T_H$ ) hücrelerin yetmezliği, 3) Bilinmeyen bozukluklar (74).

Ig A'ya özgül B lenfositlerinde temel bozukluk varsa, bu normal Ig A sentezi başlamadan önceki dönemdedir. Aksi takdirde, sentez normal salgılama bozuk ise, Ig A hücre içinde kolaylıkla gösterilebilir (21). Yewdall ve ark.  $T_S$  hücre aktivitesine bağlı olarak Ig A taşıyan B hücrelerinin bulunmalarına karşın, salgılama yapamadıkları için Ig A yetmezliğinin tam veya kısmi olduğunu göstermişlerdir (6).

Cassidy ve ark. ise 8 hastada yaptıkları araştırma sonunda, T lenfositlerinin anormal baskılayıcı aktivitelerini doğrulamamışlar ve Ig A yetmezliğine neden olarak genel B hücre bozuklukları üzerinde durmuşlardır (75).

Otoimmün hastalıkların oluş mekanizmaları üzerinde son yıllarda yapılan çalışmalar, T B lenfosit

bozukluklarının neden olabileceğine dikkati çekmektedir.

Bu çalışmada, SLE ve RA gibi iki otoimmün hastalıkta kaynak bulgularına uyan Ig A yetmezliği bulunmuştur. Ayrıca Ig A düzeylerinde de normal sınırlara göre artmanın olması, otoimmün hastalıkların oluşunda immün sistemin B,  $T_H$  ve  $T_S$  hücrelerinde, henüz etiyojisi kesin anlaşılamayan bir bozukluğun olduğunu düşündürmektedir.

## ÖZET VE SONUÇ

Bu çalışmada, klinik olarak Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) tanısı konmuş 121 hastanın serumları, anti-nükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF) ve tek yönlü immunodiffüzyon (RID) yöntemi ile Ig A yönünden incelendi. Ayrıca, otoimmün hastalık hikayesi olmayan 100 normal kişinin serumlarında, kontrol grup olarak, aynı yöntemle Ig A düzeyleri saptandı.

Normal kontrol grubunda, Ig A ortalaması 212 mg/dl olarak bulundu. Bu grupta 8 kişi, normal değer değişimlerinin alt sınırından düşük Ig A miktarı gösterdi (%8). 70 yaşındaki bir kişi ise, Ig A yetmezliğine giriyordu (%1).

Hasta grubundan SLE'li, 96 hastanın Ig A ortalamaları, normalden %51,6 oranında artma gösterdi. Bu grupta 3 kişide Ig A yetmezliği saptandı. Bu bulgu, 1:32 gibi normal popülasyona göre çok daha sık bir dağılım vermektedir. Ig A yetmezliği görülen bu hastaların hepsinde ANA ve RF pozitif bulundu.

RA'li 25 hastada Ig A ortalaması, normal kontrol grubundan %43,1 artma gösterdi. Bu grupta, bir kişide Ig A yetmezliğine yakın değerlerde serum Ig A düzeyi saptandı. Bu hasta grubunda, Ig A yetmezliği dağılımı ise 1:25 olup normal kontrol grubuna göre yüksek idi.

çalışmadaki bulgular, kaynaklardaki bulgular ile paralellik göstermektedir. Normal popülasyonda 1:400 - 1:3080 oranında bildirilen Ig A yetmezliğinin, SLE ve

RA gibi, otoimmün hastalıklarda çok daha sıklıkla görüldüğü çalışmamızda da saptanmıştır. Bu konu üzerinde yapılan çalışmalar, bize otoimmün hastalıkların tanısına yardım bakımından değil, sadece oluş mekanizmalarının yani etiyolojilerinin immün sistemdeki bozukluklar ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Gülmezoğlu, E. : Bağışıklığın Temelleri. Hacettepe Üniversitesi Yayınları A/16, 3. baskı, 1983.
2. Fudenberg, H.H., et all : Basic and Clinical Immunology. Lange Medical Publications, 3rd Edition, 1980.
3. Concha Dela, E.G., et all : Disorders of regulatory T cells in patients with selective Ig A deficiency and its relationship to associated autoimmune phenomena. Clin. exp. Immunol., 49 : 410, 1982.
4. Cunningham - Rundles, C., et all : Autoimmunity in selective Ig A deficiency relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune complexes and clinical disease. Clin. exp. Immunol., 45 : 299, 1981.
5. Bachmann, R., Laurel, C.B., Svenonius, E. : Studies on the serum Ig A level. 2 : Ig A deficiency in a case of systemic lupus erythematosus. Scand. J. Clin Lab. Invest., 17:39, 1965.
6. Yewdall, V., et all : Systemic Lupus Erythematosus and Ig A deficiency. J. Clin. Lab. Immunol., 10 : 13, 1983.
7. Claman, H.N., Hartley, T. F., Merrill, D. : Hypogammaglobulinemia, primary and secondary : Immunoglobulin levels (• A, • G, • M) in one hundred and twenty five patients. J. Allerg., 38 : 215, 1966.
8. Kornstad, L., Nordhagen, R.: Immunodeficiency and Autoimmunity. Int. Arch. Allerg. Appl. Immunol., 47: 942, 1974.

9. Ammann, A.J., Hong, R.: Selective Ig A deficiency and autoimmunity. Clin. exp. Immunol., 7: 833, 1970.
10. Mc Gregor, D.D. : Bone Marrow origin of immunologically competent lymphocytes in the rat. J.exp. Med., 127 : 953, 1968.
11. Roitt, I. M., et all : The cellular basis of immunological responses. A synthesis of some current views. Lancet, 2 : 367, 1969.
12. Cooper, M.D., Peterson, R.D.A., South, M.A., et all : The functions of the thymus system and the bursa system in the chicken. J. exp. Med., 123 : 75, 1966.
13. Gülmezoğlu, E. : Bağışıklık yanıtının oluş mekanizması. Mikrobiyol. Bült., 16 : 217, 1982.
14. Allardyce, R. A., Bienenstock, J. : The mucosal immune system in health and disease, with an emphasis on parasitic infection. Bulletin of the World Health Organization, 62 (1) : 7, 1984.
15. Stiehm, E. R., Fulginiti, V.A. : Immunologic Disorders in Infants and Children. W. B. Saunders Company, Second edition, 1980.
16. Ammann, A. J., Hong, R. : Selective Ig A deficiency : Presentation of 30 cases and a review of the literature. Medicine, 50 (3) : 223, 1971.
17. Dixon, J.F., Kunkel, G.H. : Advances in Immunology. Academic Press, Vo. 28, 1979.
18. Huntley, C.C., et all : Rheumatoid Arthritis with Ig A deficiency. Amer. J. Dis. Child., 113 : 411, 1967.
19. Bach, G.L., Pillay, V.G.K., Kark, R.M. : Immunoglobulin (Ig A) deficiency in systemic lupus erythematosus. Report of a case and family studies. Acta. Rheum. Scand., 17 : 63, 1971.

20. King, M. A., Wells, J.V., Nelson, D.S. : Ig A synthesis by peripheral blood mononuclear cells from normal and selectively Ig A deficient subjects. Clin. exp. Immunol., 38 : 306, 1979.
21. Atwater, J.S., Tomasi, T.B. : Suppressor cells and Ig A deficiency. Clin. Immunol. Immunopathol., 9 : 379, 1978.
22. Schwartz, S.A. : Heavy chain-specific suppression of immunoglobulin synthesis and secretion by lymphocytes from patients with selective Ig A deficiency. J. Immunol., 124 : 2034, 1980.
23. Delespesse, G., et all : Cellular aspects of selective Ig A deficiency. Clin. exp. Immunol., 24 : 273, 1976.
24. Jones, B. M. : T-cell regulation of Ig A responses. Immunology Today, 5 (6) : 160, 1984.
25. Nice, C.M., Jr. : Congenital disseminated lupus erythematosus. Amer. J. Roentgenol., 88 : 585, 1962.
26. Haber, H., Symmers, W. St C. : The Skin : Systemic Pathology. Churchill Livingstone, Chapter 39 : 2680, 1980.
27. Miescher, P.A., Rietmüller, D. : Diagnosis and treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Seminars Hemat., 2 : 1, 1965.
28. Grieco, M. H. : Infections in the Abnormal Host. Yorke Medical Books, 1980.
29. Systemic Pathology by 38 Authors. Second edition, Vol. 6, Churchill Livingstone, 1980.
30. Tuna, N. : Romatizmal hastalıklar. Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd., 1982.
31. Tınaztepe, K. , Süllü, Z., Tınaztepe, B. : Çocukluk çağında Lupus Band testi. Mikrobiyol. Bült., 14 : 287, 1980.



32. Gell, P. G. H., Coombs, R.R.A., Lachmann, P. J. :  
Clinical Aspects of Immunology. Blackwell Scientific  
Publications, Third edition, 1975.
33. Hurd, E. R. : Extra-articular manifestations of  
rheumatoid arthritis. Semin. Arthritis Rheum., 8 :  
151, 1979.
34. Good, R. A., Fisher, D.W. : Immunobiology. Sinaver  
Associ. Inc.; Third printing, 1972.
35. Panush, R. S., et all : Juvenile Rheumatoid Arthritis.  
Clin. exp. Immunol., 10 : 103, 1972.
36. Cassidy, J. T., Burt, A. : Isolated Ig A deficiency  
in juvenile rheumatoid arthritis. Arthr. and Rheum.,  
10 : 272, 1967.
37. Peterson, R. D. A., Good, R. A. : Ataxia-telangiectasia.  
Immunologic deficiency diseases in man.  
National Foundation March of Dimes, New York, p.370, 1968.
38. Roitt, I. : Essential Immunology, Blackwell Scientific  
Publications, Second edition, 1974.
39. Cauley, L. P. : Electrophoresis and Immunoelectrophoresis.  
Little-Brown, Boston, p. 88, 1969.
40. Campbell, D. H., Garvey, J. S., Gremer, N. E. : Methods  
in Immunology. W. A. Behjamin Inc., New York, p. 260,  
1970.
41. Ouchterlony, O., Nilsson, L. A. : Immunodiffusion and  
immunoelectrophoresis. Chap. 19. Handbook of Experimental  
Immunology. Weir, D. M. (editor), Blackwell, 1973.
42. Bauer, D. J. : Clinical Laboratory Methods. The C. V.  
Mosby Company, London, Ninth edition, 1982.
43. Crowle, A. J. : Immunodiffusion. Academic Press, 2 nd.  
edition, 1973.
44. Mancini, G., Carbonara, A. O., Heremans, J. F. :  
Immunochemical quantitation of antigens by single  
radial immunodiffusion. Immunochemistry, 2 : 235, 1965.

45. Chazot, G., Paucet, J., Creyssel, R. : Quantitation of canine immunoglobulins in biological fluids by electroimmunodiffusion. *Review European Etudes Clinical et Biology*, 16 : 943, 1971.
46. Feinberg, J. G. : Identification, discrimination and Quantification in Ouchterlony Gel Plates. *Int. Arch. Allergy*, 11 : 129, 1957.
47. Bauer, D. J., Ackerman, P. G., Tora, G. : *Clinical Laboratory Methods*. Eight edition, The C. V. Mosby Company, Saint. Luise, p.817, 1974.
48. Stiehm, E. R., Fudenberg, H. H. : Serum levels of immunoglobulins in health and disease. *Pediatrics*, 37 : 715, 1966.
49. Allansmith, M., Mc Ciellan, B. H., Butterworth, M. : The development of immunoglobulin levels in man. *The Journal of Pediatrics*, 72 : 276, 1968.
50. İmir, T., Gülmezoğlu, E. : Çeşitli tümör olgularında serum immunoglobulinlerinin kantitatif değişimleri. *Mikrobiol. Bült.*, 10 : 437, 1976.
51. Koistinen, J. : Selective Ig A deficiency in blood donors. *Vox. Sang.*, 29 : 192, 1975.
52. Clark, A. J., et all : Selective Ig A deficiency in blood donors. *Am. J. Clin. Pathol.*, 80(2) : 210, 1983.
53. Burgio, G. R., et all : Selective Ig A deficiency: Clinical and immunological evaluation of 50 pediatric patients. *Eur. J. Pediatr.*, 133 : 101, 1980.
54. Twomey, J. J., Jordan, P. H., Janold, T., et all : The syndrome of immunoglobulin deficiency and pernicious anemia : a study of ten cases. *Am. J. Med.*, 47 : 340, 1969.
55. Jacobs, A., Entwistle, C. C., Campbell, H., et all : Circulatory gastric and thyroid antibodies and anti-nuclear factor. *Brit. J. Haematol.*, 17 : 589, 1969.

56. Immonen, P. : Levels of the serum immunoglobulins \* A, \* G and \*M in the malabsorption syndrome in children. *Annales Paediatrica* 13 : 115, 1967.
57. Weeke, B., Jarnum, S. : Serum concentration of 19 serum patients in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*, 12 : 297, 1971.
58. Macolongo, R., et all : Levels of serum immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 26 : 412, 1967.
59. İrkeç, C., İrkeç, M. : Üremide humoral ve hücre sel bağışıklık. *Mikrobiyol. Bült.*, 16 : 191, 1982.
60. Berkel, A. İ., Ersoy, F., Sanal, Ö., ve ark. : Çocuk yaşlarında normal immunoglobulin ve serum kompleman değerleri ve erişkinlerle mukayesesi. *TUBİTAK VII. Bilim Kongresi*, s : 289, 29 Eylül- 3 Ekim 1980.
61. Özışık, Y., Kansu, E., Akalın, E., et all : Serum bactericidal and opsonic Activities in Diabetes Mellitus. *Clinical Research*, 32 : 378 A., 1984.
62. Hoobs, J. R. : Immune imbalance in dysgamoglobulinaemia type IV. *Lancet*, I : 110, 1968.
63. Cassidy, J. T., Nordby, G. L. : Human serum immunoglobulin concentrations : Prevalance of immunoglobulin deficiencies. *J. Aller. Clin. Immunol.*, 55 : 35, 1975.
64. Stobo, J. D., Tomasi, T. B. : A low molecular weight immunoglobulin antigenically related to 19 S Ig M. *J. Clin. Invest* ., 46 : 1329, 1967.
65. Cassidy, J. T., Burt, A., Petty, R., et all : Selective Ig A deficiency in connective tissue diseases. *New Eng. J. Med.*, 280 : 275, 1969.
66. Alarcon-Segavia, D., Fishbein, E. : Serum immunoglobulins in sistemic lupus erythematosus. *Clin. Sci.*, 43 : 121, 1972.

67. Mengü, F., Gülmezoğlu, E. : Otoimmün hastalıkların tanısında kullanılan testler. Mikrobiol. Bült., 11 : 441, 1977.
68. Çetinkaya, Ş. : Sistemik lupus erythematosus ve benzeri kollagen doku hastalıklarında anti-nükleer antikör teşhisinde floresan antikör tekniğinin kullanılması. Mikrobiyol. Bült., 7 : 19, 1973.
69. Fessel, W. J. : ANA-Negative Systemic Lupus Erythematosus. The Am. J. Med., 64 : 80, 1978.
70. Cleland, L. C., Bell, D. A. : The occurrence of systemic lupus erythematosus in two kindreds in association with Selective Ig A deficiency. The Journal of Rheumatology, 5 (3) : 288, 1978.
71. Hauser, G. J., et all : Selective Ig A deficiency with multiple autoimmune disorders. J. Clin. Lab. Immunol., 6 : 81, 1981.
72. Conley, M. E., Cooper, M. D. : Immature Ig A B cells in Ig A-deficient patients. The New England Journal of Medicine, 305 (9) : 495, 1981.
73. De Graeff, P.A., et all: The primary immune response in patients with selective Ig A deficiency. Clin. exp. Immunol., 54 : 778, 1983.
74. Atwater, J. S., Tomasi, T. B. : Suppressor cells and Ig A deficiency. Clin. Immunol. and Immunopath., 9 : 379, 1978.
75. Cassidy, J. T., Oldham, G., Platts-Mills, T. A. E. : Functional assesment of a B cell defect in patients with selective Ig A deficiency. Clin. exp. Immunol., 35 : 296, 1979.