

**T.C**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİVAS YÖRESİNDE SAĞLIKLI BİREYLERDE IgA, IgG VE IgM**  
**DÜZEYLERİNİN CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**Filiz BAHTİYAR**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**  
**Prof. Dr. Yahya HAKGÜDENER**

**OCAK 2006**  
**SİVAS**

“Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu’nun 05.01.1984 tarih ve 84/1 No’lu kararı ile kabul edilen Tez Yazma Yönergesi’ne göre hazırlanmıştır.”

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
BULGULAR .....	28
TARTIŞMA .....	31
SONUÇ .....	36
ÖZET .....	37
SUMMARY .....	38
KAYNAKLAR .....	39

## SEKİL VE TABLOLAR

Sayfa No

<b>Şekil 1.</b> Serum protein elektroforezi .....	6
<b>Şekil 2.</b> Antikor moleküllerinin oluşumu .....	7
<b>Şekil 3.</b> İmmüoglobulinlerin monomer,dimer ve pentamer şekilleri .....	9
<b>Şekil 4.</b> Aminoterminal ve karboksiterminal uçlar .....	10
<b>Şekil 5.</b> Çeşitli insan immüoglobulin grup ve alt gruplarında zincirler arası disülfid bağlarının dağılımı .....	11
<b>Şekil 6.</b> İnsan immüoglobulin molekülünün bölgeleri .....	12
<b>Şekil 7.</b> IgG insan antikor molekülünün şematik görünümü .....	14
<b>Şekil 8.</b> İmmüoglobulin molekülünün pepsin ve papain enzimleri ile parçalanması .....	15
<b>Şekil 9.</b> İmmüoglobulin molekülünde $\kappa$ ve $\lambda$ zincirlerinin dağılımı .....	16
<b>Şekil 10.</b> İnsan immüoglobulin sınıflarının izotipleri .....	17
<b>Şekil 11.</b> IgG'nin şematik görünümü .....	18
<b>Şekil 12.</b> IgG alt sınıflarının şematik görünümü .....	19
<b>Şekil 13.</b> IgM molekülünün şekli .....	21
<b>Şekil 14.</b> Serumdaki monomer ve dimer IgA şekilleri .....	22
<b>Şekil 15.</b> Salgısal IgA .....	23
<b>Şekil 16.</b> IgD molekülünün şekli .....	24
<b>Şekil 17.</b> IgE molekülünün şekli .....	25
<b>Tablo 1.</b> İnsan immüoglobulinlerinin sınıfları ve biyolojik özellikleri .....	26

## GİRİŞ VE AMAC

Bağıışıklık bilimi olan immünoloji, adını eski Roma'da askerlikten muaf (korunmuş) asillere verilen "immunitas" sözcüğünden almıştır (1,2).

Organizmanın kendi kalıtsal yapısına yabancılık özelliği taşıyan antijenlere karşı gösterdiği tepkimelere bağıışık yanıt denir.

Hastalandırıcılık özelliği taşıyan mikroorganizmalar hastalık yapmak üzere organizma ile ilişki kurdukları zaman, organizma direnci ile karşılaşır. İki türlü direnç vardır;

a)Doğal direnç: Canlılarda doğal olarak bulunan ve onu mikroorganizmaların hastalıklarından koruyan, organizmanın yapısal ve genetik özelliklerine bağılı dirençtir. Bu direnç ya ayırım söz konusu olmaksızın tüm mikroorganizmalara karşı oluşmuş özgül olmayan doğal direnç veya belirli bazı mikroorganizmalara karşı organizmada bulunan özgül doğal direnç şeklindedir (3). Doğal direnç türün bütün bireylerinde vardır ve kalıtımla yavru soylara geçer (4).

b)Edinsel direnç: Organizmanın belirli hastalık etkenleri ile ilişki kurduktan sonra ortaya çıkan, oluştuğu canlıda etkili olan veya oluştuğu canlıdan başka bir organizmaya aktarılabilen, sonradan kazanılan dirençtir. Bağıışıklık biliminde; bağıışıklık denildiğinde bu direnç anlaşılır (3).

Organizma antijenle ilk karşılaştığında kişi bağıışıklık kazanır. İkinci kez karşılaşmasında daha kısa sürede, enfeksiyon etkenini ortadan kaldırmayı başarır (5,6,7).

Organizmanın yabancı bir antijene karşı bağıışık yanıtı, hem humoral hem de hücresele bağıışık sistemini birlikte içermektedir (8). Hücresele bağıışık yanıt, organizmaya giren antijenlerin ortadan kaldırılması için lenfositler ile makrofaj, granülosit ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin işbirliği ile hücreler tarafından verilen bağıışık yanıtıdır. Humoral bağıışık yanıtısa antikorların meydana getirdiği bağıışık yanıtıdır.

İmmün sistem tarafından antijenlere karşı oluşturulan ve antijenlerle özgül olarak tepkimeye giren moleküllere antikor denir (9,10,11,12).

Türkiye’de çeşitli gruplarda immünoglobulin düzeyleri ile ilgili çalışmalar yapılmış ve bu araştırmalar sonucunda çeşitli değerler bulunmuştur. Ancak serum immünoglobulin ve kompleman düzeyleri sosyo ekonomik koşullara, infeksiyon hastalıklarından etkilenmelere, beslenmeye, toplumlara ve yörelere göre farklılıklar göstermektedir (8).

Bu araştırmada daha önce yapılan çalışmalara katkıda bulunabilmek için Sivas yöresindeki yetişkin ve sağlıklı bireylerde IgA, IgG ve IgM düzeylerini saptamayı amaçladık. Bunun yanı sıra yetişkin bireylerde IgA, IgG ve IgM’nin cinsiyetle ilişkisini araştırdık.

## GENEL BİLGİLER

### **Tarihsel gelişim**

İmmünoglobulinlerle ilgili bilgilerimiz, 19.yüzyılın ikinci yarısındaki çalışmalara kadar uzanmaktadır. Organizmanın bu kadar çok sayıdaki antijenik uyarıya, nasıl olupta ayrı ayrı özgül yanıt verdiği sorusu hemen başka bir soruyu akıllara getirmiştir. Organizma neden kendi antijenik maddelerine karşı antikor yapmamaktadır? 20. yüzyılın başlarında Erhlich-Murgenroth, organizmanın kendi antijenik maddelerine karşı antikor yapmamasını, organizmanın kendi kendini zehirlenme korkusu (Horror autotoxicus) buna engeldir görüşü ile açıklamışlardır (13,14).

1937'de Tiselius, Kabat adlı araştırmacı ile birlikte kendi geliştirdikleri elektroforez aleti ile at serum proteinlerini PH 8,6 da beş fraksiyona ayırmayı başarmışlardır. Globulinler, elektroforezdeki hareketlerine göre albumin, alfa1, alfa2, beta ve gamma olarak adlandırılmıştır (9). Ultra santrifügasyon ve immünoelektroforez çalışmaları, gamma zonundaki heterojeniteyi kesin olarak ortaya koymuştur. Deatch ve arkadaşları 1946 yılında ultrasantrifügasyonla, gamma zonunda yer alan protein fraksiyonunun % 10'unun 900 000 molekül ağırlığında olup 19 S sedimantasyon sabitesi gösterdiğini, diğerlerinin 7S sedimantasyon sabitesine sahip olduğunu açığa çıkarmışlardır. 1953 yılında Grebar-Williams immünoelektroforezle, gamma globulin fraksiyonunun heterojenliğini tartışma götürmez bir şekilde göstermişlerdir (15,16).

Porter 1959 yılında, gamma globulin bölümünü serumdan ayırarak papain ve pepsinle muamele etmiş, bu çalışmanın antikorun yapısının anlaşılmasında önemli rolü olmuştur.

Edelman, antikor molekülünü mercaptoetanol gibi thiol bileşikleriyle üre varlığında redükte ettiğinde, antikor molekülünün iki tip polipeptit zincirden oluştuğunu açığa çıkarmıştır (17).

İmmünite ve immünogenezle ilgili çalışmalar 1950–1960 yılları arasında Niels K.Jerne ve Sir Marfarlane Burnet'in geliştirdikleri selektif klonlar görüşü ile

güncel konular arasına girmiştir. Dünya sağlık örgütü immün uyarı sonucu açığa çıkan, gamma zonunda yer alan, globulin yapısındaki proteinlere immünoglobulin adını vermiştir (18,19).

Antikorların hastalıkların tedavisinde kullanımının ilk örnekleri serumla tedavi uygulamalarıdır. Hericourt ve Richet adlı araştırmacılar 1895 yılında, kanser hücreleriyle bağışıklık kazandırdıkları hayvanların serumlarını hastalara vererek hastalık belirtilerinde kayda değer azalmanın olduğunu göstermişlerdir. 1920–1930 yılları arasında geçen dönem pnomoni (zatürre), menenjit, difteri ve kızamık gibi çeşitli hastalıkların etkenlerine karşı serumla yapılan tedavinin en parlak dönemi olmuştur. Fakat serumun hedef yapı dışında farklı birçok yapıya karşı gelişmiş olan antikorlarının, viral partiküller gibi bulaşıcı ajanlar ve serum proteinleri içerebilmesi nedeniyle tedavi sırasında anafilaktik şok gibi toksik olayların gelişebilmesi serumla tedavinin istenmeyen yan etkileri olmuştur.

1940 ve 1980 yılları arasında antikor üretim ve saflaştırılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. 1940 yıllarında, Cohn adlı araştırmacının geliştirdiği soğuk etanol saflaştırma yöntemiyle immünoglobulinler diğer serum proteinlerinden ayrılabilmişlerdir. Fakat bu yolla elde edilen antikor çökeltisi içeren preparatların, damar içi tedavi uygulamalarında anafilaksi benzeri tablolar görülmüştür.

1975 yılında Köhler ve Milstein geliştirdikleri hibridoma yöntemi ile monoklonal antikor üretmeyi başarmış ve 1984 yılında tıp dalında Nobel ödülünü almışlardır. Hibridoma yöntemiyle bağışıklanmış fare B lenfositleriyle, fare myeloma hücrelerinin füzyonu sonucu antikor üretme yeteneğine sahip ölümsüz hücreler elde edilebilmiştir. Günümüzde bu yöntemin geliştirilmesiyle birçok rekombinant antikor ve türevlerinin üretimi mümkün olmuştur.

1990'lı yıllardan itibaren fare kökenli CDR dışındaki tüm bölgeleri insan antikor dizilerinden oluşan, insansı antikorlar tedavi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Tümüyle insan antikorunu üretiminde fare immünoglobulin genleri yerine, insan immünoglobulin genlerine sahip transgenik farelerden yararlanılmaktadır. Bu amaçla insan vericilerden alınan büyük antikor kütüphaneleri geliştirilmiş bulunmaktadır (20).

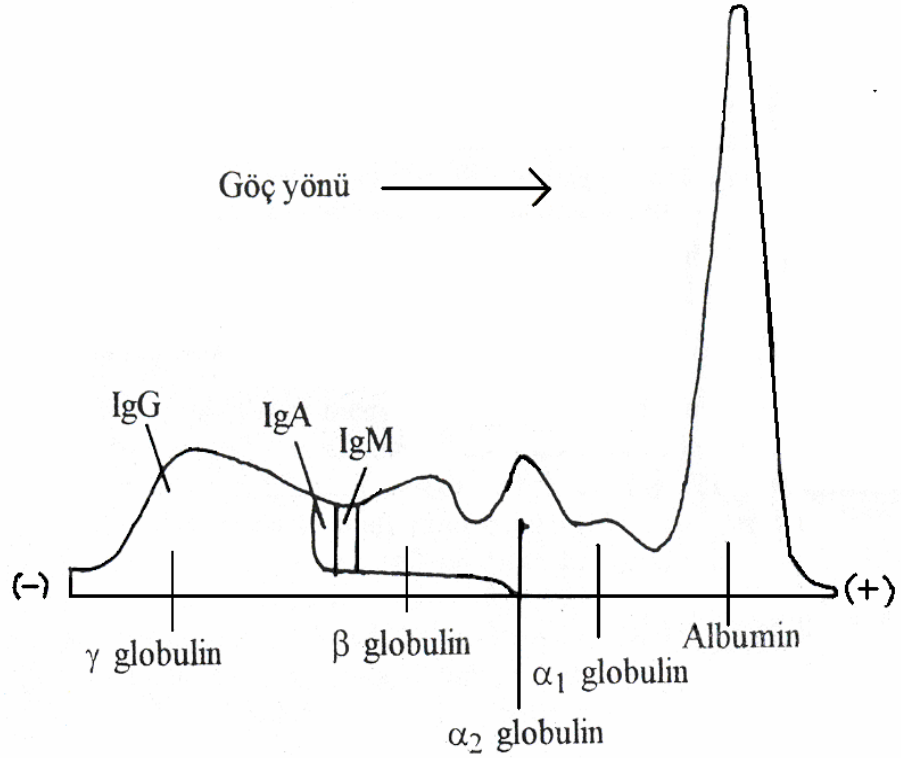


## İmmünoglobulinler

İmmünoglobulinler, humoral immüniteden sorumlu glikoprotein yapısındaki moleküllerdir (21). %3–12 oranında karbonhidrat içerirler. Karbonhidratlar basit veya kompleks yan zincirler halinde daha çok oligosakkarit şeklindedirler. Oligosakkaritler genelde N-asetilglikozamin uçları ile polipeptit zincirindeki bir asparagin N-glikozit bağı ile bağlanmaktadır. Oligosakkarit dallar galaktozla sonlanır. N-asetil nöraminik asit de bu galaktoza bağlanır (9). Antikorların yapısında bulunan karbonhidrat moleküllerinin genellikle B hücrelerinden antikor salınmasını kolaylaştırarak, antikorun çözünürlüğünü artırmak ve antikoru parçalanmaktan korumak gibi işlevleri vardır (22).

Antikorlar B hücrelerinin yüzeyine bağlı olarak veya vücut sıvılarında serbest halde bulunabilirler. Çoğunlukla plazmada, daha az oranda da dokular ve hücreler arası sıvılarda bulunurlar. Kan ve plazma pıhtılaştağında ise serumda bulunurlar. Serumda bulunan proteinlerin %20-25'ini oluştururlar (21).

Antikorların tanısında elektroforez önemli bir araçtır. Elektroforezle proteinler molekül ağırlıklarının ultrasantrifüjle tayini ve proteinlerin bir elektrik alanında kâğıt, nişasta, jel (v.s.) deki güçlerine dayanarak ayrılırlar (23). Bir kan serumu elektroforez işlemine bırakılacak olursa serumda bırakılan proteinler negatif yüklü olduklarından anoda doğru göç ederler. Bu göçte albuminler en hızlı, globulinler kendi aralarındaki ayırma göre daha yavaş hareket ettiklerinden serum proteinleri birbirlerinden uzaklaşarak ayrılırlar (24,25). Bunun sonucunda şekil-1 de görüldüğü gibi Albumin (Alb), alfa1 ( $\alpha$  1), alfa2 ( $\alpha$  2), beta ( $\beta$  ) ve gamma ( $\gamma$  ) globulinler olarak sınıflandırılırlar. Normal serum proteinlerinin %57-68'i albumin, %1.8-4'ü alfa1 globulin, %5-9'u alfa2 globulin, %8.3–12.5'i beta globulin ve %12.0-19.0'u gamma globulindir (26). Antijenlerle aşırı bağışıklanmış hayvan serumunun elektroforezinde, gamma globulin sentezinin artış göstermesi, hayvan serumunun özgül antijenle absorpsiyonundan sonra gamma globulin bölümünün azalma göstermesi antikor etkinliğinin gamma globulin bölümünde yer aldığını göstermiştir (27,28,29)



**Şekil 1.** Serum Protein elektroforezi

İmmün tanıma olayında üç molekül rol oynar;

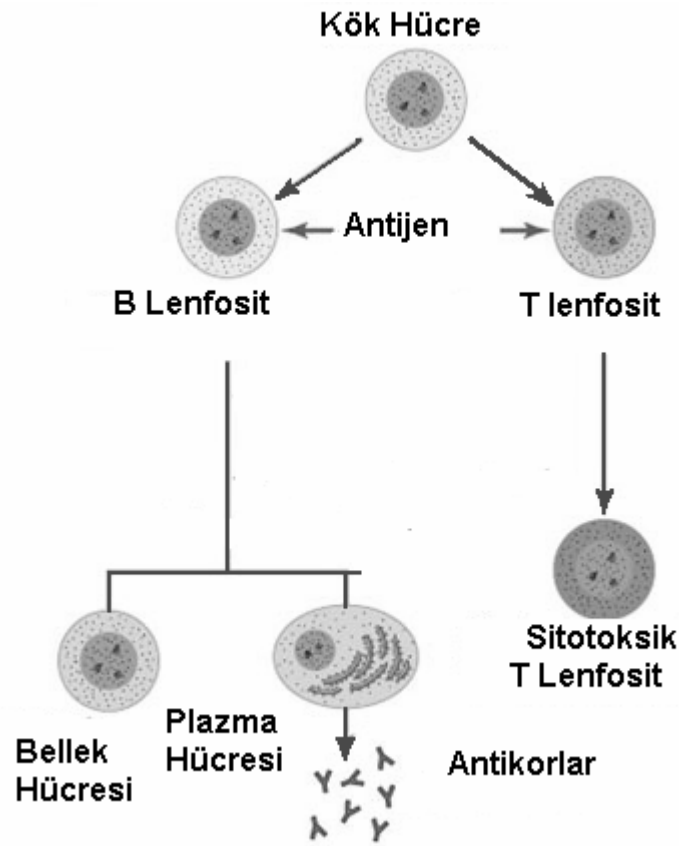
- Antikorlar
- T hücre reseptörleri
- MHC'nin kodladığı yüzey antijenleri

Bu moleküller arasında yapıları en iyi incelenenler antikorlar ve T hücre reseptörleridir. Bu yüzey reseptörleri ve immünooglobulinler süper gen familyasının üyeleridirler (30).

Organizmaya antijen girdiğinde; organizma bu antijene karşı antikor molekülü sentezini başlatır. Vücuda giren antijenler makrofajlar tarafından tutularak B ve T lenfositlere sunulur (31).

Bazı araştırmacılar, fagosite edilmiş antijenlerin determinant gruplarının, makrofajlarca hücresel DNA'ya bağlanarak bir süper antijen haline geldiğini, hücreler arasındaki temasla süper antijenin makrofajlardan lenfositlere geçerek bağışık yanıtı başlattığını öne sürmektedirler (32).

Antikorlar plazma hücreleri tarafından salınırlar. Memelilerde kemik iliğinde farklılaşmamış çok yönlü potansiyele sahip kök ana hücrelerinin varlığı kabul edilmektedir (33,34). Kemik iliğinden köken alan B lenfositlerin farklılaşmasıyla plazma hücreleri oluşur. Antikorlar plazma hücreleri tarafından sentezlenirler (35,36).



Şekil 2. Antikor moleküllerinin oluşumu

B lenfositler yüzeylerinde, immünoglobulin reseptörü taşır (37). Radyoaktif olarak işaretlenen immünoglobulin sınıflarına yönelik heterolog antiserumlarla lenfositlerin yüzeylerinde immünoglobulinler gösterilmiştir (38,39,40).

B lenfositlerin yüzeyinde, antijen tanıyan reseptör IgM ile daha az oranda IgD bulunur. Antijen kan dolaşımına girince kendine uygun IgM'yi taşıyan B lenfositlerine bağlanır.

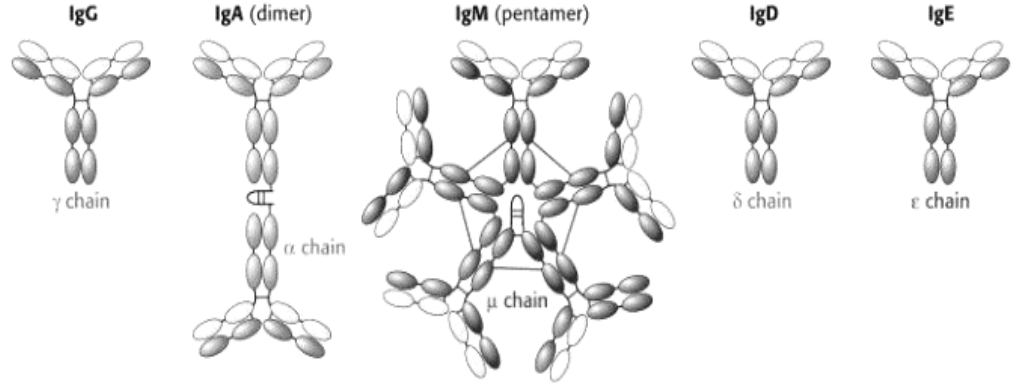
İstirahat halinde olan B lenfosit uyarılır. Bu uyarı hücre bölünmesine yol açar. Bölünme esnasında antikor salgılayan plazma hücreleri oluşur. B hücresi, plazma hücresi haline gelince ölünceye kadar saniyede 2000 antikor molekülü sentezleyebilir (41).

İmmüoglobulinler, elektroforez hızları, molekül ağırlıkları, eriticilere karşı duyarlılıkları, çökme hızları ve polipeptid zincirdeki yapı değişiklikleri gibi kimyasal ve fiziksel özelliklerine bağlı olarak beş sınıfa ayrılmıştır (42). Bu sınıflardan IgD ve IgE bazı hayvan türlerinde bulunmamasına karşın, IgG, IgA ve IgM hemen tüm hayvanlarda bulunur (43).

### **İmmüoglobulinlerin yapısı**

Bir insanın kanında bulunan antikorlar bir karışımdır. Çeşitli antijenlerin, çeşitli determinant gruplarına karşı oluşmuşlardır. Antikorların her biri belirli B hücreleri tarafından oluşturulmuştur. Antikorların saf olarak elde edilebilmesi için yapılan çalışmalarda plazma hücrelerinin tümörü olan multiple myeloma olgularından yararlanılmıştır. Bu tek tip plazma hücresinden sentezlenen antikor molekülleri aynı yani monoklonal olmaktadır. Monoklonal antikorlar ve x ışın kristallografi yöntemi ile antikorların üç boyutlu yapıları ayrıntılı olarak incelenebilmiştir (21).

İmmüoglobulinlerin şekli T veya Y harfi şeklinde bir konfigürasyona sahiptir. Her immüoglobulin en az bir ana birimden oluşmuştur. Buna monomer denir. Birden fazla monomerden oluşan immüoglobulinlere polimer denir. Polimer immüoglobulinler ikili (dimer), üçlü (trimer),beşli (pentamer) şekilde olabilirler. Bu immüoglobulinlerde J (joing) zinciri bulunur (12).

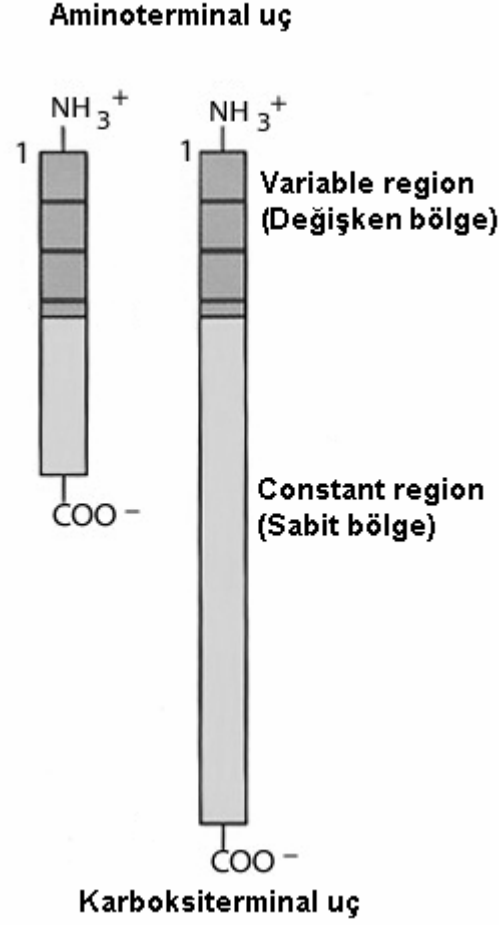


**Şekil 3.**İmmünoglobulinlerin monomer,dimer ve pentamer şekilleri

Bütün immünoglobulin moleküllerinin ana birimi IgG molekülüne benzemektedir. Dört polipeptit zincirden oluşmuşlardır (44,45,46). Bu zincirlerden ikisi uzun ağır ( heavy, H ) diğer ikisi kısa hafif ( light, L ) polipeptit zincirleridir. Hafif zincirler 22 KD, ağır zincirler 50 KD molekül ağırlığındadırlar (47,48). İmmünoglobulinler H zincirlerinin C bölgesinin yapısına göre sınıflara ayrılırlar.

Memelilerin çoğunda iki tip hafif zincir bulunur. Bunlar kappa ( $\kappa$ ) ve lamda ( $\lambda$ ) olarak adlandırılır. Bu iki tip arasındaki işlevsel farklılık bilinmemektedir. Bir antikor molekülünde kappa ve lamda birlikte bulunmaz. Hafif zincirlerin her ikisi de kappa veya lamdadır. Kappa ve lamda zincirlerinin oranı türden türe değişmektedir. İnsanlarda bu oran 2:1 dir.

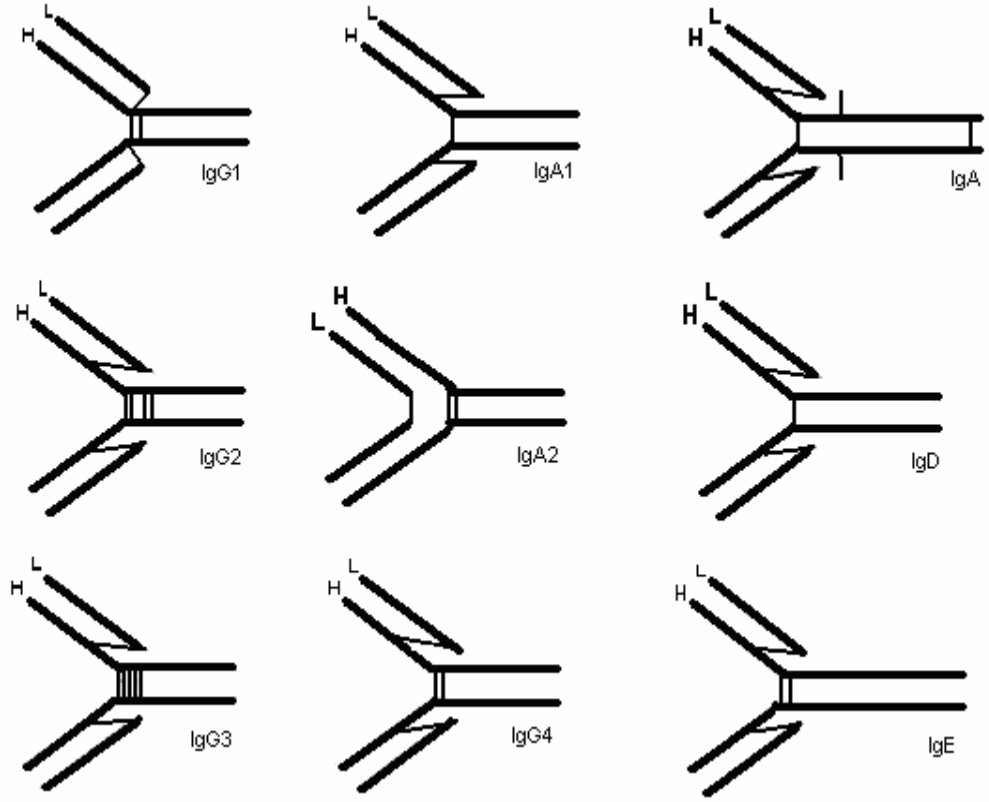
Ağır zincirler ortalama 420 aminoasitten, hafif zincirler ortalama 210 aminoasitten oluşmuştur. Zincirin bir ucunda  $NH_2$ , diğer ucunda  $COOH$  bulunur.  $NH_2$  bulunan uca aminoterminal uç,  $COOH$  bulunan uca karboksiterminal uç denir.



**Şekil 4.** Aminoterminal ve karboksi terminal uçlar

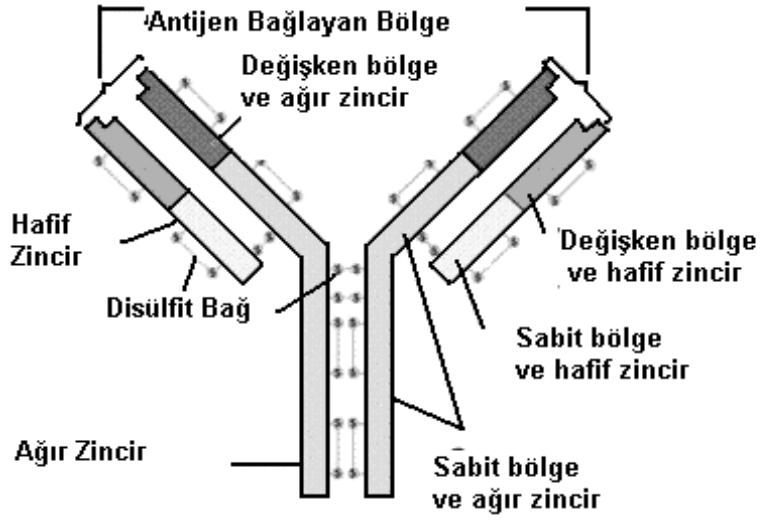
Bir immünooglobulinde bütün ağır ve hafif zincirler aynıdır. Fakat farklı immünooglobulinler arasında karşılaştırma yapıldığında, bu zincirlerin dizilimi oldukça fazla değişim göstermektedir. H ve L zincirleri kovalent olmayan güçler ve aynı zamanda kovalent disülfid köprüleri ile birbirine bağlanmışlardır.

Zincirler yoğun üre ortamında 2-mercaptoethanol ile muamele edilirse disülfid bağları indirgenir ve çözelti asitleşirse ağır ve hafif polipeptid zincirleri birbirinden ayrılırlar. Bu ayrılmaları 2-mercaptoethanol, HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SH indirgeme yolu ile -S-S- bağlantılarının koparılması ile sağlanır (10,11).



**Şekil 5.**Çeşitli insan immünoglobulin grup ve alt gruplarında zincirler arası disülfid bağlarının dağılımı.

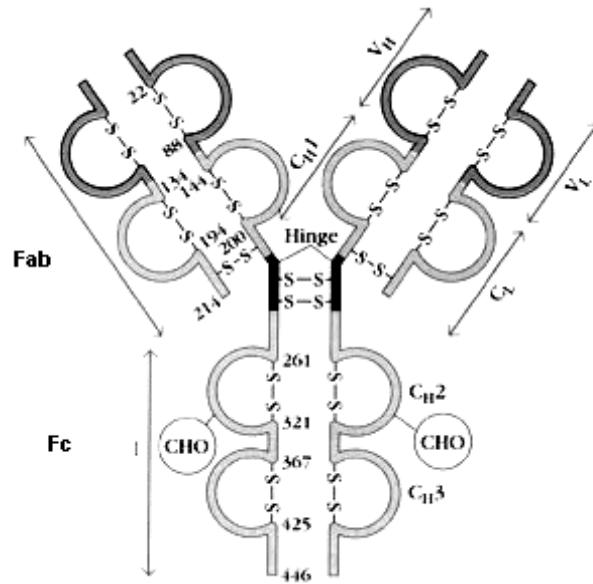
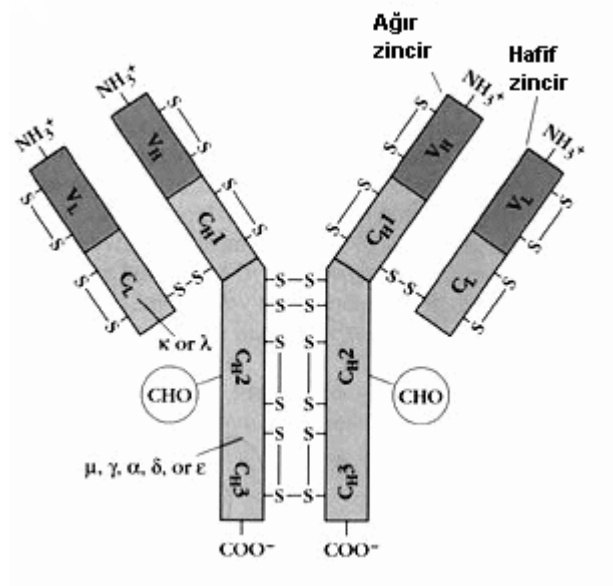
Her polipeptid zincirin aminoterminal uca yakın bölümleri çok farklı genlerle yönetilir. Aminoasit sırasında diğer bölgelere göre değişiklikler görülür. Bu nedenle bu bölgeye değişken (variable, V) bölge denir. Polipeptid zincirlerin geriye kalan karboksil uca doğru olan bölgeler, tek gen tarafından yönetildiğinden nisbeten değişmez durum gösterirler. Bu bölgeye değişmez (Constant, C) bölge denir (49,50). Yer yer sınırlı değişiklik gözlenirken, bazı noktalarda antijene bağlı olarak aşırı derecede değişiklik gösteren bölgeler bulunur. Bu bölgelere Hypervariable veya tamamlayıcı belirten bölgeler ( Complementary determine regions, CDR) adı verilir (10).



**Şekil 6.** İnsan immünooglobulin molekülünün bölgeleri

Polipeptid zincirler düz değildir. Üç yönde kıvrılmalar gösterirler ve bunlar disülfid bağları ile birleşen bölgeler oluştururlar. Bu bölgelere kangal (domain) adı verilir. Değişken bölgelerde bulunan kıvrım alanlarına V kıvrımları, sabit bölgelerde bulunan kıvrım alanlarına C kıvrımları denir. Ağır zincirlerde VH, CH1, CH2, CH3, hafif zincirlerde VL ve CL kangalları vardır. IgM ve IgE' de bir kangal fazladır ve bu kangal CH4 kangalı olarak adlandırılır. CH1 ve CH2 kangalları arasında bulunan esnek, antijene bağlanmak için 0°-180° açılabilen, 15 aminoasitlik bir bölge bulunur. Bu bölgeye hinge (menteşe) bölgesi denir (11).





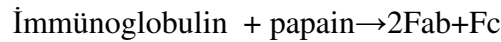
Şekil 7. IgG insan antikor molekülünün şematik görünümüleri

İmmünoglobulin bölgelerinin işlevleri;

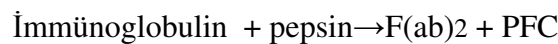
<u>Bölge</u>	<u>İşlev</u>
VH+ VL	Antijenin bağlanması
CH1	Komplemanın C4b parçasının bağlanması
CH2	Komplemanın C1q parçasının bağlanması
CH3	Makrofaj ve monositlerin Fc reseptörüne bağlanması
CH2- CH3	Stafilokok A proteinine bağlanma, syncytiotrophoblastlara bağlanma, nötrofil ve K hücrelerinin Fc reseptörlerine bağlanma işlevleri vardır.

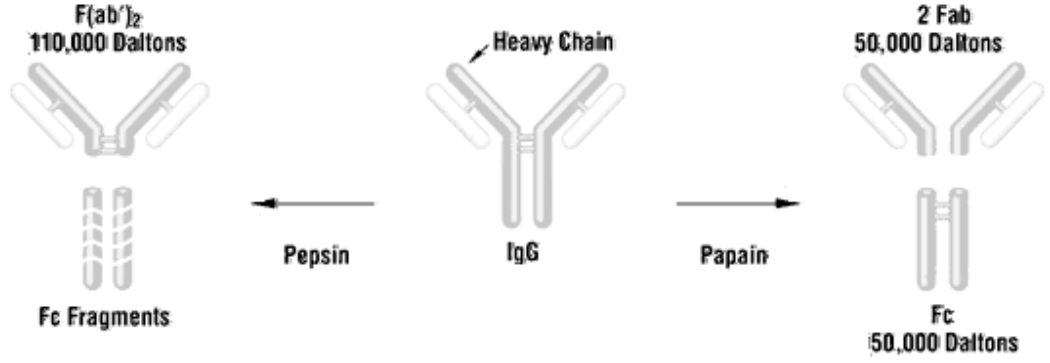
İmmünoglobulinler proteolitik enzimlere karşı nisbeten dirençli olmakla birlikte, menteşe bölgesine yakın yerlerden çok duyarlıdırlar. IgG molekülünün çeşitli enzimlerle parçalanması antikör molekülünün fraksiyonunu belirlemede yararlı olmuştur.

Papain enzimi IgG molekülünü, CH1 domaini ile menteşe bölgesinden keserek üç parçaya ayırır (10). Elde edilen parçaların ikisinin aynı molekül ağırlığına sahip ve aynı zamanda antijen bağlama yeteneğinde olduğu saptanmıştır. Bu parçalara antijen bağlayan fragman (fragment of antigen binding, Fab) ismi verilmiştir. Diğer üçüncü parçanın ise, ilk iki parçadan kromatografi ile ayırt edildiği, ötekiler erir olduğu halde kristalleşebildiği görülmüş ve kristalize olabilen fragman (fragment of crystalysing, Fc) olarak adlandırılmıştır. Fc parçasının CH2 bölgesi, komplemanın aktifleşmesinde CH3 bölgesi ise, monositle birleşmede önemlidir.



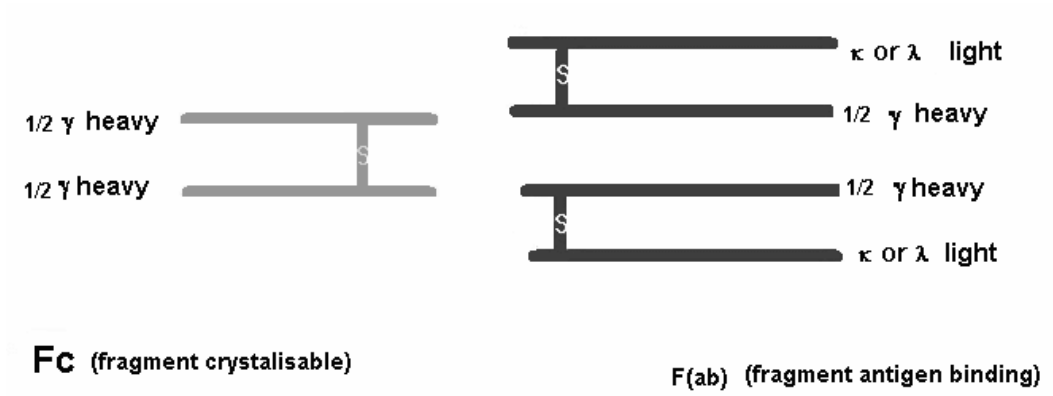
Bir IgG molekülü pepsin ile muamele edilirse, pepsin enzimi IgG molekülünü CH2 kangalı ile menteşe arasındaki bölgeden keser. Papain ile antikör molekülü parçalanarak iki adet Fab ve Fc parçası oluşmasına karşılık pepsin ile muamelede, pepsin Fc fragmanını (PFC olarak) parçalara ayırır. İki Fab parçası ise disülfid bağları ile bağlı kalır.





**Şekil 8.** İmmüoglobulin molekülünün pepsin ve papain enzimleri ile parçalanması

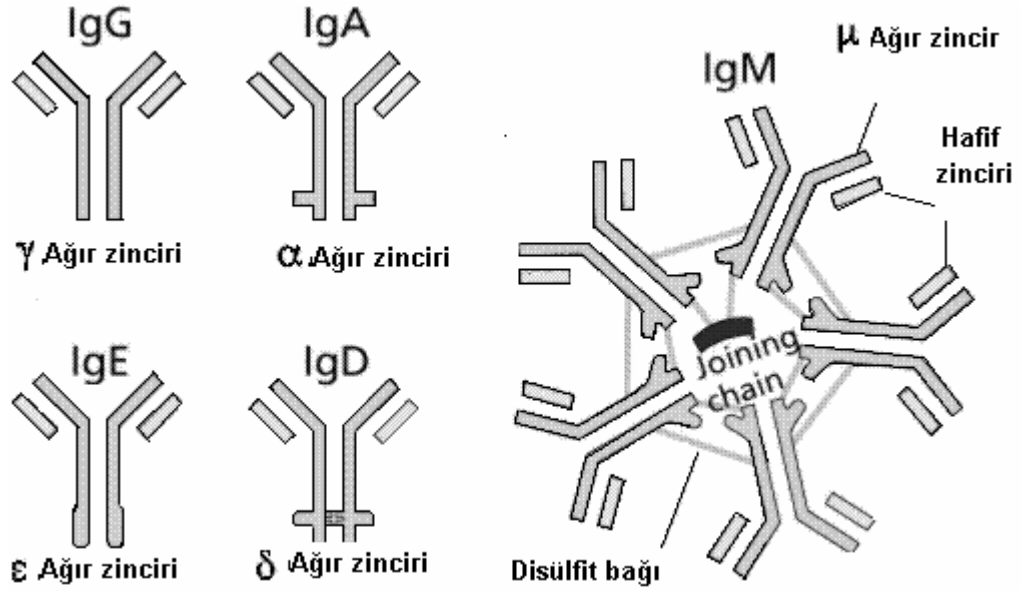
Daha önce papain ile parçalanmış Fab ve Fc bölümlerine karşı, antiserum hazırlanıp H ve L zincirleri ile muamele edildiğinde, anti Fab serumun hem H hem de L zinciri ile presipitasyon verdiği, anti Fc serumunun ise sadece H zincirleri ile presipitasyon verdiği görülmüştür. Burada Fab bölümünün hem H hem de L zincirlerini, Fc bölümünün ise sadece H zinciri ihtiva ettiği anlaşılmıştır (24).



**Şekil 9.** İmmüoglobulin molekülünde  $\kappa$  ve  $\lambda$  zincirleri

İmmüoglobulin molekülünde daha çok ağır zincirdeki değişiklikler antikor molekülünün farklılaşmasına neden olur. Bu farklılıklar sayesinde immüoglobulinler daha alt gruplara ayrılabilmişlerdir. IgG'nin dört alt sınıfı, (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA'nın iki alt sınıfı ( IgA1, IgA2), IgM'nin iki alt sınıfı (IgM1 ve IgM2) vardır.

H zincirlerinin immüoglobulin sınıflarını, alt sınıflarını ve L zincirlerinin tiplerini ve alt tiplerini karakterize eden antijenik farklılıklarını izotipler temsil eder. IgG sınıfının gamma ( $\gamma$ ), IgA'nın Alfa ( $\alpha$ ), IgE'nin epsilon ( $\epsilon$ ), IgD'nin delta ( $\delta$ ) ve IgM'nin mü ( $\mu$ ) izotipleri bulunur (45).



**Şekil 10.** İnsan immünoglobulin sınıflarının izotipleri

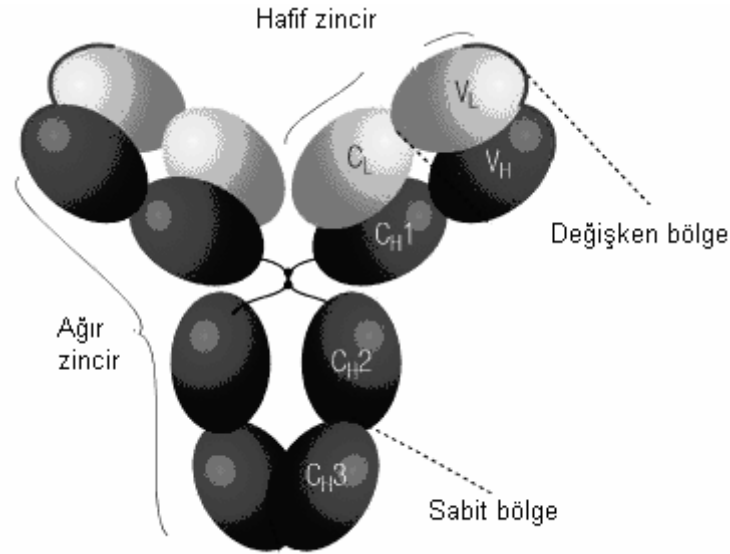
Aynı türün farklı bireylerinde H ve L zincirlerinde rastlanabilen ve genotipe bağlı polimorfik şekillere allotipi denir. Allotip değişiklikler zincirlerin çoğunlukla C bölgesinde oluşur. Bu şekilde bir belirgin izotipte birkaç çeşit değişik allelik yapı farklılıkları (allotipler) görülebilir. Bugüne kadar farklı bireylerde, IgG'nin  $\gamma$  zincirinde, IgA'nın  $\alpha$  zincirinde ve L'nin k zincirinde allelik değişiklikler saptanmıştır. Bu değişikliklere sırasıyla Gm, Am ve Inv allotipleri ismi verilmiştir (38).

## İmmüoglobulin sınıfları

Bugünkü bilgilerimize göre insanda IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE olmak üzere beş İmmüoglobulin sınıfı bulunur.

## İmmüoglobulin G

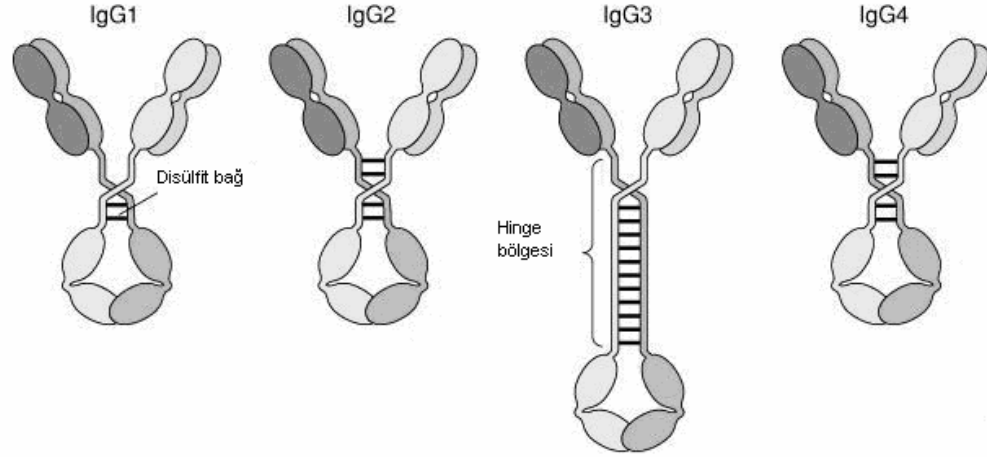
IgG Normal insan serumunda en fazla bulunan antikordur. Monomer bir yapı içermekte olup, özelliğini 50 000–55 000 mol ağırlığına sahip gamma zinciri vermektedir (51,52).



Şekil 11. IgG'nin şematik görünümü

IgG'nin, IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere dört alt sınıfı vardır. Normal kişilerde bu alt sınıflar bulunmakla birlikte miktarları farklıdır. Miktar

itibariyle IgG'nin %60-70'i IgG1, % 14-20'si IgG2, %4-8'i, IgG3 ve %2-6'sı IgG4 tür (53,54).



**Şekil 12.** IgG alt sınıflarının şematik görünüşleri

Plasentadan geçebilen tek antikordur. İntra uterin yaşamının 20. haftasında IgG yapmaktadır. Fakat sentez hızı çok yavaş olduğundan, plazma yoğunluğu doğumda göz önüne alınmayacak kadar düşüktür. Yenidoğanda annesine eş hatta daha yüksek düzeyde saptanan IgG'nin yapım yeri annedir. Plasenta yoluyla yenidoğana geçerek koruma sağlar (55).

IgG molekülünün antijenik determinantları, plasentadan geçme özelliği, Gm allotipi farklılığı, komplemanı bağlama özellikleri ve karbohidrat yapısı Fc bölümündedir.

IgG'nin büyük bir bölümü polipeptid yapıdadır. % 3 oranında karbohidrat içerir (56).

Antikora bağlı hücrel sitotoksitite de rol oynarlar. Fab bölümleri ile büyük mikroorganizmalara, virüsle infekte hücreler ve tümör hücrelerinin yüzeyindeki antijenlere, Fc bölümleri ile efektör immün hücrelere (makrofaj,

sitotoksik T, veya NK) bağlanarak bunların hedef hücreyi harap etmelerine neden olurlar.

Komplemanı aktive ederler. IgG1, IgG2, IgG3 klasik yolla IgG4 ise alternatif yolla komplemanı aktive eder. Antikor Feed back reaksiyonunda etkilidirler. Antijen antikor kompleksinin, B lenfositin FcγRII reseptörüne bağlanması bu hücrenin aktivasyonunu inhibe eder. Aşırı immünoglobulin molekülü sentezini önler.

Opsonik aktivite gösteren antikorlar özellikle IgG1 ve IgG3 molekülleridir. Fab bölümleri ile antijene, Fc bölümleri ile fagositer hücrelere bağlanarak fagositozu kolaylaştırırlar.

Virial enfeksiyonlarda özellikle IgG1 ve IgG3 molekülleri önemli rol alır. Virüs yüzey antijenleri veya bakteri toksinlerine bağlanarak bunları kapatır, bloke ederek konak hücreye tutunmalarını nötralize ederler.

Yarı ömürleri IgG3'ün 7, IgG1, IgG2 ve IgG4'ün 21 gündür (9).

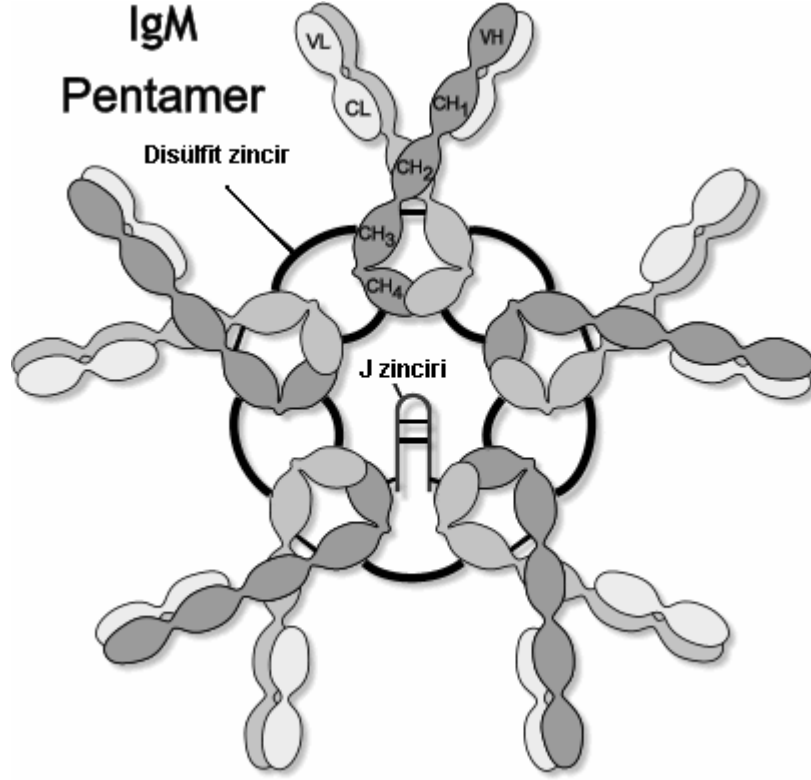
### **İmmünoglobulin M (IgM)**

Normal insan serumunda bulunan antikorların yaklaşık %10'unu oluşturur. IgG ve IgA'dan sonra serumda en fazla bulunan antikordur. Ağır zincirlerine mü (μ) zinciri denir. IgM1 ve IgM2 olmak üzere iki alt sınıfı vardır. Her bir IgM sınıfı antikorlar J (joing) zinciri içerir.

IgM'nin yapısında menteşe bölgesi bulunmaz. Bunun yerine 130 aminoasitlik ek CH4 kangalı içerirler. IgM'ler en büyük immünoglobulinlerdendir. Molekül ağırlığı 900 KD dir.

Antijenle uyarıya ilk cevabı oluştururlar. Bu nedenle serumda bulunması yeni bir enfeksiyonun başlangıcı olduğunu gösterir. Hastalığın evresinin belirlenmesinde yardımcı olur. Yeni başlayan bir enfeksiyonda akut dönemde IgM ve IgG, iyileşme döneminde IgG görülür. Fetusta oluşan ilk antikordur. Plasentadan geçememesi nedeniyle, yenidoğanda bulunması bebeğin uterusunda bir enfeksiyonla karşılaştığını gösterir. IgM molekülü pentamerik yapıdadır.





Şekil 13. IgM molekülünün şekli

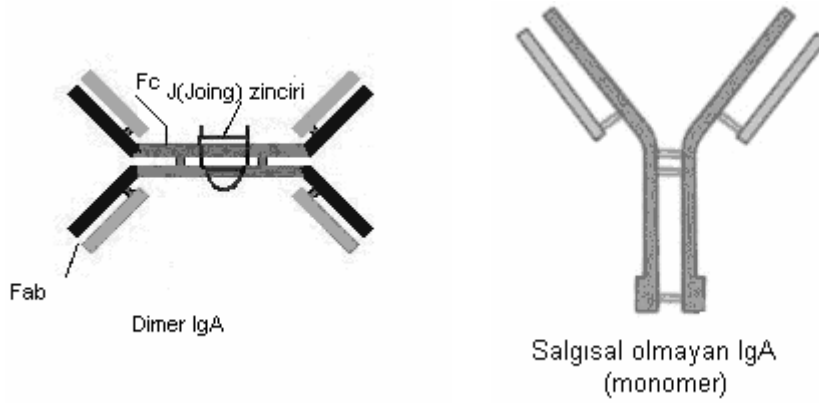
IgM'de on tane  $\mu$  zinciri bulunur. Teorik olarak on antijen bağlaması gerekirken, pratikte beş antijen bağlayabilir.

Komplemanı klasik yolla aktive eder. Komplemanın aktivasyonunda IgG'den daha etkilidir. Komplemanı aktive etmek için iki IgG molekülü gerekirken, IgM bir molekülle komplemanı aktive edebilir. Ayrıca IgM'ler aglütinasyon, opsonizasyon ve virüs nötralizasyonunda görev alırlar. Yarı ömürleri 10 gündür (10).

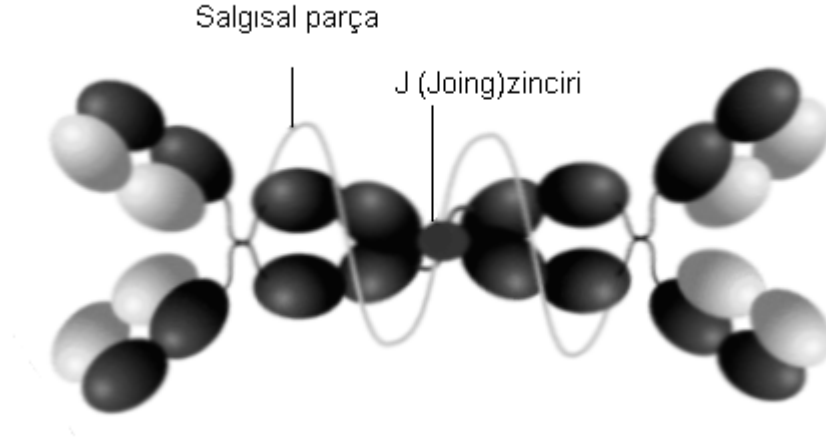
## İmmüoglobulin A (IgA)

Serumdaki immüoglobulinlerin % 15'ini oluşturur. IgG'den sonra organizmada en fazla bulunan antikordur. IgA'nın ağır zincirine  $\alpha$  zinciri denir. IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki alt sınıfı vardır. Organizmada IgA1 alt sınıfı, IgA2 alt sınıfına göre daha fazla bulunur. Salgılarda en fazla bulunan antikordur. Tükürük, gözyaşı, süt, kolestrum, trake bronşiyal sıvı, genitoüriner ve seromukoz salgılarda bulunur.

IgA'nın monomer ve dimer şekilleri vardır.



Şekil 14. Serumdaki monomer ve dimer IgA şekilleri



**Şekil 15.** Salgısal IgA

Serumda bulunan IgA'nın %80'i monomer yapıdadır. Salgılarda dimer şeklinde bulunur. Monomer IgA 160 KD, Salgısal IgA 400 KD molekül ağırlığındadır. Dimer IgA iki alt üniteyi birbirine bağlayan J zinciri içerir. Ayrıca salgısal parça (Sc) yapısı bulunur. Bu parçayı epitelyum hücreleri sentezler. Bu parça 70 000 molekül ağırlığındadır. IgA'nın epitel hücre bariyerlerinden geçişini sağlar ve onu proteolitik enzimlere karşı korur.

IgA mukozal immünitede rol oynar. Genel enfeksiyondan çok yerel enfeksiyonlarda etkilidir. Virüslerin konak hücreye girişini ve infekte etmesini önler.

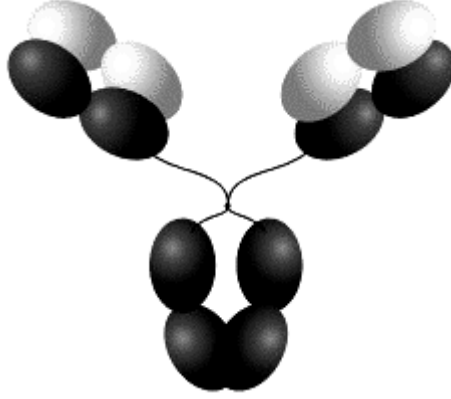
IgA reseptörleri, T lenfosit, monosit ve nötrofillerin yüzeyinde bulunarak fagositoz olayına yardım eder, IgA yapımını düzenlerler.

IgA komplemanı alternatif yolla aktive eder. Yarı ömürleri 6 gündür (9).

### **İmmüoglobulin D (IgD)**

Serumda eser miktarda bulunur. Monomer şeklindedir. Isı ve asite karşı duyarlıdır. Ağır zincirlerine  $\delta$  zinciri denir. Yapısı IgG molekülüne benzer. İşlevi tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar otoantikörlerin IgD yapısında olduğunu iddia etmektedir. IgD'nin antijenik uyarımda etkili olduğu

düşünülmektedir. Antijenin B lenfositleri uyarımından sonra IgD'ler lenfosit yüzeyinden kaybolurlar (21).



Şekil 16. IgD molekülünün şekli

### İmmüoglobulin E (IgE)

Serumda eser miktarda bulunan IgE molekülleri genelde mast hücreleri ve bazofil yüzeyinde bulunur. Ağır zinciri ( $\epsilon$ ), beş ilmikten oluşmuştur. Bunlar VH, C $\epsilon$ 1, C $\epsilon$ 2 C $\epsilon$ 3 ve C $\epsilon$  4 olarak adlandırılır. Menteşe bölgesi bulunmaz. IgE molekülleri ısıya duyarlıdır. 56°C de 4 saat sonra özelliklerini kaybederler.

Komplemanı alternatif yolla aktive ederler. Deriye yapışma özelliklerinden dolayı, Reaginin antikorlarda denir.

Paraziter enfeksiyonlarda, astım, saman nezlesi gibi çabuk tip aşırı duyarlılıkta ve helmintlere karşı etkilidir. Mast ve bazofil hücrelerinin yüzeyinde yüksek affiniteli Fc $\epsilon$ RI reseptörü bulunur. IgE, Fc bölümüyle bu reseptörlere, Fab bölümüyle de alerjene bağlanarak farmakolojik etkin mediatörlerin salınımına neden olur. Parazit enfeksiyonlarında Fc bölümleri ile eozinofillere bağlanarak parazitin ölümüne neden olurlar (17,21).



**Şekil 17.** IgE molekülünün şekli

İmmüoglobulinler günümüzde immün yetmezlikte, immünoregülatör bozukluklarda, aktif immünizasyon yapılamadığı bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda klinik olarak uygulanabilmektedir. Ayrıca RIA, ELISA, FAT vb. yöntemler de tanıda kullanılmaktadır.

**Tablo 1.** İnsan immüoglobulinlerin sınıfları ve biyolojik özellikleri

Özellikler	S	I	n	ı	f
	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Molekül formülü	( $\kappa_2\gamma_2$ ) veya ( $\gamma_2\gamma_2$ )	( $\kappa_2\alpha_2$ ) <sub>n</sub> veya ( $\lambda_2\alpha_2$ ) <sub>n</sub>	( $\kappa_2\mu_2$ ) <sub>5</sub> veya ( $\lambda_2\mu_2$ ) <sub>5</sub>	( $\kappa_2\delta_2$ ) veya ( $\lambda_2\delta_2$ ) <sub>5</sub>	( $\kappa_2\varepsilon_2$ ) veya ( $\lambda_2\varepsilon_2$ ) <sub>5</sub>
Molekül ağırlığı kD	150	(160) <sub>n</sub>	900	180	200
Çökme değışmezi	7S	7-11S	19S	7S	8S
H zincir: kangalı	V+3C	V+3C	V+4C	V+3C	V+4C
H zincir: sınıfı	$\gamma$	$\alpha$	$\mu$	$\delta$	$\varepsilon$
Alt sınıfları	$\gamma_1,2,3,4$	$\alpha_1,2$	$\mu_1,2$	-	-
H zincir: allotipi	Gm	Am	-	-	-
L zincir: tipi	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$
L zincir: allotipi	Km	Km	Km	Km	Km
J zinciri	-	+	+	-	-
Sekretuar parça	-	+	-	-	-
Karbohidrat %	3	7	12	13	11
Antijen bağlama	2	2	5-10	2	2
Plasentadan geçiş	+	-	-	-	-
C bağlama:	IgG <sub>1</sub> : +++				
Klasik yol	IgG <sub>2</sub> : + IgG <sub>3</sub> : +++ IgG <sub>4</sub> : -	-	+++	-	-
Alternatif yol	IgG <sub>4</sub> : +	+	-	+	+
Fc için reseptör:					
Lenfosit	+	-	-	-	-
Makrofaj	+(IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>3</sub> )	-	-	-	-
Bazofil	-	-	-	-	-
Trombosit	+	-	-	-	-
Yarı ömrü (gün)	21(IgG <sub>3</sub> :7)	6	10	3	2
Sentez: mg/Kg/gün	25 IgG <sub>1</sub>	24IgA <sub>1</sub>	7	0.4	0.02
Serumda düzeyi mg/dl	600-1800	200-500	60-200	0.1-4.0	0.01-0.9

## **GEREC VE YÖNTEM**

Bu araştırma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. IgA, IgG ve IgM düzeyleri nefelometrik yöntemle ölçüldü.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne çeşitli nedenlerle başvuran ve incelemeleri arasında immünoglobulin testleri bulunan bireyler içerisinde yetişkin olanlar seçildi. Seçilen 100 kadın ve 100 erkek bireyden alınan kan örneklerinden santrifüjleme işlemi ile serumlar elde edildi.

İncelemeler öncesinde 20 µl kalibratör, 1 ml serum fizyolojik ile dilue edilerek kalibratör solüsyonu hazırlandı. Beş deney tüpü alınarak 1. tüp içerisine 20 µl kalibratör ve 500 µl kör tamponu, diğer dört tüp içerisine 20 µl kalibratör ve 500 µl antiserum tamponu eklendi. Birinci tüpten başlamak üzere sırasıyla deney tüpleri Orion Diagnostika Turboks Plus cihazında okutularak kalibrasyon bilgileri cihaza kaydedildi.

IgA, IgG ve IgM ölçümlerinin her biri için, boş bir tüp içerisinde 1 ml serum fizyolojik ile 20 µl kan serumu dilue edilerek serumlar seyreltildi.

IgA analizi için, 2 ml antiserum belirteci, IgA tampon solüsyonuna eklenerek antiserum tampon solüsyonu hazırlandı. Kör ve test serisi olmak üzere her serum için iki tane boş akrilik ölçüm küveti dizilerek, kör serisine 500 µl IgA kör tamponu, test serisine 500 µl IgA test tamponu eklendi. Bu tamponlar içerisine 50 µl serum eklenerek, 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyon süresi bekletildi. İmmünoglobulin değerleri manyetik kart yardımıyla Orion Diagnostika Turboks Plus cihazında okutuldu.

IgG analizi için 2 ml antiserum belirteci, IgG tampon solüsyonuna eklenerek antiserum tampon solüsyonu hazırlandı. Kör ve test serisi olmak üzere her serum için iki tane boş akrilik ölçüm küveti dizilerek, kör serisine 500 µl IgG kör tamponu, test serisine 500 µl IgG test tamponu eklendi. Bu tamponlar içerisine 20 µl serum eklenerek, 30 dakika oda sıcaklığında, inkübasyon süresi bekletildi. İmmünoglobulin değerleri manyetik kart yardımıyla Orion Diagnostika Turboks Plus cihazında okutuldu.

IgM analizi için 2 ml antiserum belirteci, IgM tampon solüsyonuna eklenerek antiserum tampon solüsyonu hazırlandı. Kör ve test serisi olmak üzere her serum için iki tane boş akrilik ölçüm küveti dizilerek, kör serisine 500 µl IgM kör tamponu, test serisine 500 µl IgM test tamponu eklendi. Bu tamponlar içerisine 150 µl serum eklenerek, 30 dakika oda sıcaklığında, inkübasyon süresi bekletildi. İmmünoglobulin değerleri manyetik kart yardımıyla Orion Diagnostika Turboks Plus cihazında okutuldu.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 12 for Windows yazılımından yararlanıldı.



## **BULGULAR**

### **İmmünoglobulin A (IgA)**

Nefelometrik yöntemle Orion Diagnostika Turbokoks Plus cihazı kullanılarak yapılan çalışmalarda normal kişilerin serumlarında bulunması gereken IgA düzeyi 0.7–4.0 g/l oranında olduğu bildirilmiştir.

Bizim bulgularımız bu değerler göz önüne alınarak karşılaştırıldığında;

Kadın bireylerde çalışılan 100 serumun 2 (%2)'sinde normal değerlerin alt sınırı olan 0.7 g/l'nin altında, serumların 98 (%98)'inde normal değerler olan 0.7–4.0 g/l arasında değerler bulunmuştur.

Elde ettiğimiz IgA değeri =  $1.5797 \pm 0.79782$  g/l dir.

Erkek bireylerde çalışılan 100 serumun 1 (%1)'inde normal değerlerin alt sınırı olan 0.7 g/l'nin altında, serumların 96 (%96)'sında normal değerler olan 0.7-4.0 g/l arasında, serumların 3 (%3)'ünde normal değerlerin üst sınırı olan 4.0 g/l'nin üstünde değerler bulunmuştur.

Elde ettiğimiz IgA değeri =  $1.5932 \pm 0.81833$  g/l dir.

Kadın ve erkek bireylerde elde ettiğimiz bulgular karşılaştırıldığında, IgA ortalama değerinde gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

## **İmmüoglobulin G (IgG)**

Nefelometrik yöntemle Orion Diagnostika Turbos Plus cihazı kullanılarak yapılan çalışmalarda normal kişilerin serumlarında bulunması gereken IgG düzeyi 7–16 g/l oranında olduğu bildirilmiştir.

Bizim bulgularımız bu değerler göz önüne alınarak karşılaştırıldığında;

Kadın bireylerde çalışılan 100 serumun 3 (%3)'ünde normal değerlerin alt sınırı olan 7 g/l'nin altında, serumların 95 (%95)'inde normal sınırlar olan 7–16 g/l arasında, serumların 2 (%2)'sinde normal değerlerin üst sınırı olan 16 g/l'nin üstünde değerler bulunmuştur.

Elde ettiğimiz IgG değeri =  $11.9781 \pm 3.10063$  g/l dir.

Erkek bireylerde çalışılan 100 serumun 3 (%3)'ünde normal değerlerin alt sınırı olan 7 g/l'nin altında, serumların 92 (%92)'sinde normal sınırlar olan 7–16 g/l arasında, serumların 5 (%5)'inde normal değerlerin üst sınırı olan 16 g/l'nin üstünde değerler bulunmuştur.

Elde ettiğimiz IgG değeri =  $11.8930 \pm 3.16522$  g/l dir.

Kadın ve erkek bireylerde elde ettiğimiz bulgular karşılaştırıldığında, IgG ortalama değerinde gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

## **İmmünoglobulin M (IgM)**

Nefelometrik yöntemle Orion Diagnostika Turbos Plus cihazı kullanılarak yapılan çalışmalarda normal kişilerin serumlarında bulunması gereken IgM düzeyi 0.4–2.4 g/l oranında olduğu bildirilmiştir.

Bizim bulgularımız bu değerler göz önüne alınarak karşılaştırıldığında;

Kadın bireylerde çalışılan 100 serumun 4 (%4)'ünde normal değerlerin alt sınırı olan 0.4 g/l'nin altında, serumların 91 (%91)'inde normal sınırlar olan 0.4–2.4 g/l arasında ve serumların 5 (%5)'inde normal değerlerin üst sınırı olan 2.4 g/l'nin üstünde değerler bulunmuştur.

Elde ettiğimiz IgM değeri =  $1.3669 \pm 0.53825$  g/l dir.

Erkek bireylerde çalışılan 100 serumun 3 (%3)'ünde normal değerlerin alt sınırı olan 0.4 g/l'nin altında, serumların 93 (%93)'ünde normal sınırlar olan 0.4–2.4 g/l arasında, serumların 4 (%4)'inde normal değerlerin üst sınırı olan 2.4 g/l'nin üstünde değerler bulunmuştur.

Elde ettiğimiz IgM değeri =  $1.3228 \pm 0.75068$  g/l dir.

Kadın ve erkek bireylerde elde ettiğimiz bulgular karşılaştırıldığında, IgM ortalama değerinde gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

## **TARTIŞMA**

İmmünoglobulin düzeylerini saptayabilmek amacıyla çeşitli gruplarda immünoglobulin düzeyleri ile ilgili olarak araştırmalar yapılmış ve bu araştırmalar sonucunda çeşitli değerler bulunmuştur.

Yapılan araştırmalarda kronik bir enfeksiyonda; kompleman aktivitesi, granülosit, makrofaj fagositozunun bozulması ve immünoglobulin seviyesinde değişiklik gibi konağın sistemik direnç mekanizmalarında normalden sapmalar olduğu görülmüştür (57,58).

İmmünoglobulin düzeyleri, infeksiyon hastalıklarından etkilenmelerin yanında sosyo-ekonomik koşullara, beslenmeye, toplumlara ve yörelere göre farklılık gösterir (8).

Birçok araştırmacı yaptıkları araştırmalarla çeşitli gruplarda immünoglobulin düzeylerini inceleyerek, immünoglobulin değerlerinin alt ve üst sınırlarını saptamışlardır.

Serhatoğlu ve arkadaşları, mesleki olarak iyonizan radyasyona uzun süre maruz kalan radyoloji çalışanlarında, uzun süreli düşük doz iyonizan radyasyonun kan biyokimyası ve immünite düzeylerinde etkisini araştırmış, radyoloji çalışanlarında IgA, IgG ve IgM düzeylerinin normal değerlere göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır (59).

Hakgüdenler ve arkadaşları, 1989 yılında hayat kadınlarının serum immünoglobulin ve kompleman düzeylerini saptamış, daha önceki araştırmalarda yetişkin normal kişilerde bulunan bulgularla karşılaştırarak immünoglobulin ortalama değerlerinde gruplar arası farkı önemsiz bulmuşlardır (60)

Tosun ve arkadaşları, inhalasyonel anestezi ajanlara kronik olarak maruz kalan anestezi personeline immün yanıtları değerlendirmiş, immünoglobulin düzeylerinin kontrol grubuyla fark göstermediğini saptamışlardır (61).

Bahadır ve arkadaşları, halotan, izofluran ve sevofluran anesteziyelerinin immün yanıtı etkisini araştırmış, serum IgA, IgG ve IgM düzeylerinde enfeksiyon öncesi değere oranla cerrahi sonunda düşüş saptamışlardır (62).

Tenovuo ve arkadaşları, antibiyotiklerin immünoglobulin düzeyine etkisini araştırmış, antibiyotik kullanımından sonra immün sistemde bir değişme olmadığını saptamışlardır (63).

Kuloğlu ve arkadaşları, şizofreni ve duygudurum bozukluklarında immünoglobulin ve kompleman düzeylerini araştırarak, IgG düzeyinin şizofreni, depresif bozukluk ve bipolar bozukluk görülen hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. IgM ve IgA düzeylerinde gruplar arası fark saptanmamıştır (64).

Pırıldar ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada şizofrenide yıkım olan ve olmayan hastaları immünolojik değişkenler bakımından karşılaştırmış, yıkım olan grupta IgE düzeyini yıkım olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. IgA, IgG ve IgM bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır (65).

Ekerbiçer ve arkadaşları, kadın ve erkek bireylerde Maraş otunun ve sigaranın humoral immün sistem parametrelerine etkilerini araştırmış, bireylerin hemen hemen tümünün (%96-%100) humoral immün sistem parametreleri açısından normal sınırlar içerisinde olduğunu saptamışlardır (66).

Tamer, yaptığı çalışmada tip 2 diyabetlerde immünoglobulin düzeylerinin sağlıklı kişilere göre artıp artmadığını araştırmış, tip 2 diyabetli hastalarda IgG ve IgA düzeylerini çok ileri düzeyde anlamlı yüksek ( $p < 0.0001$ ) bulurken, IgM açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır (67).

Dane ve arkadaşları, atopik dermatitli hastalarda immünoglobulin ve kompleman düzeylerini araştırmış, immünoglobulin düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu saptamışlardır (68).

Sezer ve arkadaşları, akut gastroenteriti bulunan süt çocuklarında yaptığı araştırmada immünoglobulin düzeylerini değerlendirmiş, IgA düzeyinde artış saptamışlardır (69).

Kayhan ve arkadaşları, yaptıkları araştırmada kronik tonsilitli çocuklarda IgG1 ve IgE düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptamışlardır (70).

Öner ve arkadaşları, kanserli hastalarda immünoglobulin ve kompleman düzeylerini araştırmış, immünoglobulin düzeylerinde kanser grupları ile kontrol grubu arasında önemli bir fark olmadığını, C3 ve C4 düzeylerinin kanserli hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (71).

Hakgüdenler ve arkadaşları, cerrahi girişimin plazma immünoglobulin ve kompleman düzeylerine etkisini araştırmış, hastalarda ameliyat sonrası immünoglobulin düzeylerinin ameliyat öncesi immünoglobulin düzeylerine göre anlamlı ölçüde düşük olduğunu saptamışlardır (72).

Söylemez ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada çocuk ve yetişkinlerde serum IgG alt gruplarını araştırmış, immünoglobulin düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu saptamışlardır (73).

Çetinkaya ve Atalay, Ortaöğretim çocuklarında yaptıkları çalışmada, kız olguların erkek olgulara kıyasla IgA ve IgM değerlerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (74).

Kılıç ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada paraziter, değişik enfeksiyon ve organik hastalıklardan yakınan hastaların serum IgG, IgA ve IgM düzeylerini incelemiş, IgG ve IgM düzeylerinin normal değerlerden yüksek olduğunu saptamışlardır (75).

Özbal ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada Kayseri ili populasyonunda immünoglobulin düzeylerini;

$IgG=1243 \pm 665$  mg/dl

$IgA=176 \pm 87$  mg/dl

$IgM=50-200$  mg/dl olarak saptamışlardır (76).

Çevik, yaptığı çalışmada Tekirdağ yöresi populasyonunda immünoglobulin düzeylerini;

$IgG=1432.7000 \pm 1262.8895$  mg/dl

$IgA=268.816 \pm 258.622$  mg/dl

$IgM=135.4583 \pm 216.4526$  mg/dl olarak saptamıştır (77).

Hakgüdenler, Sivas yöresi populasyonunda immünoglobulin ve kompleman düzeylerini araştırmış, immünoglobulin düzeylerini;

$IgG=1230 \pm 576$  mg/dl

IgA=184 ± 122 mg/dl

IgM=167 ± 115 mg/dl olarak saptamıştır (8).

Hakgüdener Sivas yöresi populasyonunda yetişkin bireylerde normal serum immünoglobulin ve kompleman düzeylerini araştırmış, immünoglobulin düzeylerini;

IgG=1211 ± 449 mg/dl

IgA=146 ±96 mg/dl

IgM=193 ± 128 mg/dl olarak saptamıştır (78).

Biz çalışmamızda Sivas yöresi populasyonunda yetişkin 100 erkek ve 100 kadın bireyde serum immünoglobulin düzeylerini araştırdık.

Kadın grubunda immünoglobulin düzeylerini;

IgG= 11.9781 ±3.10063 g/l

IgA= 1.5797 ±0.79782 g/l

IgM= 1.3669 ±0.53825 g/l,

Erkek grubunda immünoglobulin düzeylerini;

IgG= 11.8930 ±3.16522 g/l

IgA= 1.5932 ±0.81833 g/l

IgM= 1.3228 ±0.75068 g/l olarak bulduk.

Her iki grubun immünoglobulin ortalama değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğu saptadık.

Yaptığımız çalışmadaki bulgularımızı diğer araştırmacıların saptadığı immünoglobulin düzeylerinden daha düşük bulduk. Bu sonucun nedeni, farklı immünoglobulin ölçüm yöntemlerinin kullanılması olabilir. Bazı araştırmacılar nefelometrik ve turbidimetrik immünoglobulin ölçüm yöntemlerini karşılaştırmış, iki yöntemin immünoglobulin ortalama değerlerinin anlamlı ölçüde farklı olduğunu ve nefelometrik yöntemin insan serumunda immünoglobulin düzeylerinin ölçümü için daha doğru, güvenli ve uygun bir yöntem olduğunu saptamışlardır (79,80).

Kadın ve erkek bireylerde bulduğumuz bulguları karşılaştırdığımızda, immünoglobulin ortalama değerlerinde iki grup arası farkın önemsiz ( $p>0.05$ ) olduğunu saptadık.

### **Sonuçların Değerlendirilmesi**

Yaptığımız çalışmada, Sivas yöresi populasyonunda erkek ve kadın gruplarda immünoglobulin düzeyleri ve cinsiyetle ilişkisi araştırıldı. Elde ettiğimiz sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldı. Erkek ve kadın gruplardaki bulgularımızın nefelometrik normal sınırlar içerisinde olduğu görüldü. Kadın ve erkek bireylerden elde ettiğimiz bulgular karşılaştırıldığında ortalama değerlerinde gruplar arası farkın önemsiz olduğu saptandı ( $p>0.05$ ).

Bu sonuca göre, Sivas yöresi populasyonunda IgA, IgG ve IgM düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olduğunu, Sivas yöresi populasyonunda bağışıklık sistemlerinin sağlıklı olduğunu ve cinsiyet faktörünün immün sistem parametrelerini etkilemediğini düşünmekteyiz.



## SONUC

Çalışmamızda, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na çeşitli nedenlerle başvuran yetişkin 100 kadın ve 100 erkek bireyden elde ettiğimiz serumların immunoglobulin düzeylerini nefelometrik yöntemle ölçtük.

Araştırma sonuçlarımızı daha önce yapılan araştırmaların sonuçlarıyla karşılaştırarak yorumladık. Elde ettiğimiz sonuçların daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile paralel doğrultuda olduğu görüldü.

Genetik faktörlerin yanında; yaşam standartlarının yükseltilmesi, beslenme ve sosyoekonomik düzeyin artırılması ile vücudun savunma mekanizmasının daha iyi çalışacağını düşünmekteyiz. Her iki grubun hücresel immün sistem parametrelerinin de karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesinin, bağışıklık sisteminin anlaşılmasında, immunolojik hastalıklardan korunmada ve tedavilerinin geliştirilmesinde yol gösterici olacağına inanıyoruz.

## ÖZET

Bu araştırmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı' na çeşitli nedenlerle başvuran sağlıklı, yetişkin 100 kadın ve 100 erkek birey seçildi. Alınan serum örneklerinin IgA, IgG ve IgM düzeyleri nefelometrik yöntemle incelendi. Bu sonuçlar kaynaklardaki bulgularla karşılaştırılarak tartışıldı. Kadın grubunda immünoglobulin düzeyleri IgG= 11.9781  $\pm$ 3.10063 g/l, IgA= 1.5797  $\pm$ 0.79782 g/l, IgM= 1.3669  $\pm$ 0.53825 g/l, Erkek grubunda immünoglobulin düzeyleri IgG= 11.8930  $\pm$ 3.16522 g/l, IgA= 1.5932  $\pm$ 0.81833 g/l, IgM= 1.3228  $\pm$ 0.75068 g/l olarak bulundu. Kadın ve erkek bireylerde elde ettiğimiz bulgular karşılaştırıldığında, IgA, IgG ve IgM ortalama değerlerinde gruplar arası fark önemsiz bulundu (p>0.05).

## SUMMARY

In this study, 100 healthy adult men and women who applied to Cumhuriyet University Medicine Faculty of Microbiology and Clinical Microbiology Laboratory because of various reasons were selected. The IgA , IgG and IgM levels of sample serums which were obtained were examined through nephelometry method. These findings were compared to those in the source and discussed. In this samples of serum, in the woman groups IgG levels ( $11.9781 \pm 3.10063$  g/l), IgA levels ( $1.5797 \pm 0.79782$  g/l), IgM levels ( $1.3669 \pm 0.53825$  g/l); man groups IgG levels ( $11.8930 \pm 3.16522$  g/l), IgA levels ( $1.5932 \pm 0.81833$  g/l), IgM levels ( $1.3228 \pm 0.75068$  g/l) were found. When the findings we obtained from the woman and man group were compared, The difference between the groups in terms of average levels of IgA ,IgG and IgM is not significant.

## **KAYNAKLAR**

1. ırakoğlu B: Bağışıklık. Bilim ve Teknik Dergisi, s:1, 2003.
2. Gneşer S, Yılmaz M: Alerjik, İmmnolojik Ve İnflamasyon Hastalıkları. ukurova Üniversitesi Basımevi. Adana, s:345–442, 2002.
3. Bilgehan H: Temel Mikrobiyoloji Ve Bağışıklık Bilimi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, s:327–343, 1996.
4. Yenson M: İnsan Biyokimyası. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Rektörlük no: 2819 Fakültesi no: 128, İstanbul, s:766–787, 1991.
5. Craddock CG, Longmire R, Millan R: Lymphocytes and the immune response. New Eng J Medicine, 285:324, 1971.
6. Kay H: Lymphocyte function. Brit J Haematology, 20:1139, 1971.
7. Roitt IM, Greaves MF, Torrigiani G, Brostoff J, Playfair JH: The cellular basis of immunological responses. A synthesis of some current views. Lancet, 2:306, 1969.
8. Hakgüdener Y: Sivas yöresi populasyonunda immünoglobulin ve kompleman düzeyleri. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 9(3); s:357-360, 1987.
9. Özbal Y: Temel immünoloji. Nobel Kitabevi, 5. Baskı, İstanbul, s:66-128, 1994.
10. Cengiz T. Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve zel Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi ltd. şti. Ankara, s:761-763,2004.

11. Ustaçelebi Ő. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi ltd. Şti. Ankara, s:137-142, 1999
12. Unat K. Genel Tıp Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyon hastalıkları Bilimi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Rektörlük no: 2660 Dekanlık no: 67 İstanbul, s: 229-237, 1980.
13. David T, Rowlands Jr, Ronald P. Daniele: Surface receptor in the immune response. New Eng J Med, 26:293, 1975.
14. Pernis B, Forni L, Amonte L: Immunoglobulin spots on the surface of rabbit lymphocytes. J Exp Med, 132:1001-1018, 1970.
15. İlter : İmmünoloji. II. Ulusa! İmmünoloji Kongresi. 40:500, 3-7 Kasım 1975, İstanbul.
16. Gülmezoğlu E:BađıŐıklıđın Temelleri. Hacettepe Üniversitesi Yayınları: A/16, Ankara. Aralık, s:61-68, 1979.
17. Gülmezoğlu E: BađıŐıklıđın Temelleri. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, s: 53-58, 1975
18. Rabellino E, Grey HM: Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. J Immunol, 106:1418. 1971.
19. Raff M, Sternberg M, Taylor RB: Immunoglobulin determinants on the surface of mouse lymphoid cells. Nature, 225:553-555, 1970.
20. Erdağ B. Hastalıklarla mücadelede güdümlü mermi. Bilim ve Teknik dergisi, mart s:7, 2003.

21. Gülmezoğlu E, Ergüven S: Bağışıklığın Temelleri. Hacettepe Üniversitesi Yayınları: A/16, 3. Baskı, Ankara, s:41-74, 1983.
22. Yücel F. Bağışıklığın akıllı molekülleri: antikorlar. Bilim ve Teknik dergisi, mart s:9, 2003.
23. Akman M, Gülmezoğlu E. Tıbbi Mikrobiyoloji. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara Üniversitesi Basımevi. Ankara, s:231-237, 1966.
24. Rabellino E, Colon S, Grey HM, Unanue ER: Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. II. J Exp Med, 133:156-167, 1971.
25. Carayannopoulos L, Capra JD: Immunoglobulins. Structure and function. In Fundamental Immunology. Paul W.E, editor, 3rd Ed, New York, s:283-314, 1993.
26. Schumaker VN, Philips ML, Hanson DC: Dynamic aspects of antibody structure, Mol Immunol, .28:1347, 1991.
27. Davies DR, Padlan E A, Segal DM: Three-dimensional structure of immunoglobulins. Annu Rev Biochem, s:44: 639, 1975.
28. Silverten EW, Navia MA, Davies DR: Three-dimensional structure of an intact human immunoglobulin. Proc Natl Acad Sci USA, 74:5140, 1977.
29. Chothia C, Lesk AM, Gherardi E, et al: Structural repertoire of the human VH segments. J Mol Biol, 196:901, 1992.
30. Pasternak GA: Çeviren: Ciliv, G; Emerk, K; Karan. A: İnsan Biyokimyasına Giriş. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, A-40, s:302-320, 1980.

31. Jawetz, E. et al: Medical Microbiology. Prentice Hall International Inc. 8<sup>th</sup>. Ed. s:79-86, 1989.
32. Bellonti JA: Immunology. Academic Press New York, s:43-55, 1971.
33. Roitt I: Essential Immunology. Blackwell Sci Pub 2<sup>nd</sup>Ed. s:75-100, 1974.
34. Edelman GM: Antibody structure and molecular immunology. Science, 180:830, 1973.
35. Chone S and Milstein C: Structure and biological properties of immunoglobulins. In: Advances in Immunology, Academic Press, New York, 7:1, 1967.
36. Akan E: Genel Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, s:293-395, 1992.
37. Unat E.K: Temel Mikrobiyoloji. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, s:335-353, 1997.
38. Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, İzmir, s: 293, 1996.
39. Kabat EA, Wu TT, Perry HM et al: Sequences of proteins of immunological interest. Washington DC, US Department of Health and Human Services, s:30-60, 1991.
40. Chothia C, Lesk AM: Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins. J Mol Biol, 196:231, 1987.

41. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Meteksan Anonim Şti. Ankara, s:730, 1996.
42. Jerne NK: Towards a network theory of the immune system. Ann Immunol, 125:373,1974.
43. Davis AC, Roux KH, Shulman MJ: On the structure of polymeric IgM. Eur J Immunol, 18:1001-1008, 1988.
44. Brooks G, Butel J, Ornston N. Medical Microbiology. Appleton and Lange, 18th Edition, Norwalk, 1991:109-111, 1989.
45. Kılıçturgay K. İmmunoloji. Güneş-Nobel Tıp Kitabevleri. Bursa, s:121-129, 1997.
46. Payzın, S: Bağışıklık Bilimi ve Bağışıklık Hastalıkları El Kitabı, Ankara Üniversitesi Basımevi, s: 9-10, 1974.
47. Putnam FW, Florent G, Paul C, et al: Complete amino acid sequence of the Mu heavy chain of human IgM immunoglobulin, Science, 182:287-291, 1973.
48. Randall RD, King LB, Carley RB: The biological effects of IgM pentamer formation. Eur J Immunol, 20:1871, 1990.
49. Burton Dr, Gregory L, Jefferis R: Aspects of the molecular structure of IgG subclasses. Monography Allergy, 7:19, 1986.
50. Van de Winkel JGJ, Copel PJA: Human IgG Fc receptor heterogeneity: molecular aspects and clinical implications. Immunol Today, 14:215, 1993.



51. Morell A, Skvaril F, Hitzig WH: IgG subclasses: development of the serum concentrations in "normal" infants and children. *J Pediatr*, 80:960, 1972.
52. Johnson PM, Brown PJ: Fc gamma receptors in the human placenta. *Placenta*, 2:355, 1981.
53. Mestecky J, Russel MW: IgG subclasses Monography *Allergy*, 19:277, 1986.
54. Mostov KE, Blobel G: A transmembrane precursor of secretory component. *J BiolChem*, 257:1181. 1982.
55. Sarmay G, Lund J, Rozsnyay Z, et al: Mapping and comparison of the interaction sites on the Fc region of IgG responsible for triggering antibody dependent cellular cytotoxicity through different types of human Fc & receptor. *Mol Immunol*, 29:633, 1992.
56. Greenwood J, Clark M, Waldman H: Structural motifs involved in human IgG antibody effector functions. *Eur J Immunol*, 23:1098, 1993.
57. Hierholzer S, Hierholzer G. Investigations of phagocytic activity in patients with posttraumatic osteomyelitis. *Unfallheilkunde*. 1980/83, 241-244
58. Hierholzer S, Hierholzer G. The unsuccessful surgical management of post-traumatic chronic bone infection. What is the role of serum factors? *Arch Orthop Trauma Surg*. 1982/100, 67-68
59. Serhatoğlu S, Ozan A, Tevfik A. İyonizan Radyasyonun radyoloji çalışanlarının bağışıklık düzeyleri ve kan biyokimyası üzerine etkileri. *Tanısal ve girişimsel radyoloji* 10(2) s:97-102, 2004.

60. Hakgüden Y, Bakıcı M.Z, Gürel M. Hayat kadınlarında serum immünoglobulin ve kompleman düzeylerinin araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 19(1) s:83-85, 1989.
61. Tosun Z, Patıroğlu T, Madenoğlu H. Anesteziyologlarda immün yanıtlar. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi 31(6) s:279-283, 2003
62. Bahadır B, Bařđul E, Halotan, izofluran ve sevofluran anesteziyelerinin immün yanıtta etkisi. Anestezi Dergisi 11(4) s: 260-264, 2003
63. Tenovuo J, Lehtonen O.P, Aaltonen A.S, Wilja P, Tuohimaa P. Antimicrobial factors in whole saliva of human infants. Infect Immun 31:49, 1986.
64. Bulut V, Atmaca M, Geçici Ö. Şizofreni ve duygudurum bozukluklarında immunoglobülin ve kompleman düzeyleri. Fırat Tıp Dergisi 7(1) s:608-613, 2002.
65. Pırıldar Ş, Veznedaroğlu B, Terzioğlu E. Şizofrenide yıkım olan ve olmayan hastaların immünolojik özellikler bakımından karşılaştırılması. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2(4) s:197-203, 2001.
66. Ekerbiçer H, Aral M. Farklı tütün kullanım şekillerinin humoral immün sistem parametrelerine etkilerinin araştırılması. Dicle Üniversitesi 8. Halk Sağlığı Kongresi Bildirisi, 2002.
67. Tamer G. Tip II Diyabette yüksek immünoglobülin düzeyleri. PTT Hastanesi Tıp Dergisi, 23(3) s:156-158, 2001.

68. Dane L, Ertunç V. Serum Immunoglobulins and complement levels in patients with atopic dermatitis. Turgut Özal Tıp Dergisi, 5(2-3) s:163-164, 1998.
69. Sezer S, Önal H, Önal Z. Akut gastroenteriti bulunan 6-24 ay arası süt çocuklarında immünoglobülin düzeylerinin değerlendirilmesi. Göztepe Tıp Dergisi, 19(1) s:10-14, 2004.
70. Kayhan F, Ergez E, Hatipoğlu A. Kronik tonsilitli çocuklarda immün sistemde humoral ve hücrel değişiklikler. Kulak Burun Boğaz Klinikleri 3(3) s:143-146, 2001.
71. Öner F, Savaş İ, Numanoğlu N. Akciğer kanserli olgularda immünoglobülin ve kompleman düzeyleri. Tüberkuloz ve Toraks 52(1) s:19-23, 2004.
72. Hakgüdener Y, Ünlü M, Oğuz M: Cerrahi girişimin plazma immünoglobulin ve kompleman düzeylerine etkisi. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 15(3); s:367-370 1993.
73. Söylemez Y, Akçakaya N, Çokuğraş H.: Serum IgG subclass concentrations in healthy Turkish Children. First Balkan Immunology Conference, 29.XI-2.XII. 1995. Belgrade.
74. Çetinkaya Ö, Atalay A. Sivas yöresi orta öğrenim çağı çocuklarında total protein, protein fraksiyonları ve immünoglobülin normal değerleri. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 10(3-4) s:201-209, 1988.
75. Kılıç K, Fazlı Ş.A, Toyganöz Y. 1985 yılında immünoglobülin (IgG, IgA, IgM, IgE) çalışmaları. 22. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayın no:10 s:21-26, 1986.

76. Özbal Y: Temel immünoloji. Nobel Kitabevi, 5. Baskı, İstanbul, s.66-128, 1994.
77. Çevik N. Tekirdağ yöresi popülasyonunda normal serum immünoglobulin düzeyleri, Cumhuriyet Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans tezi, 2001.
78. Hakgüdener, Y: Sivas yöresindeki yetişkin kişilerde normal serum immünoglobulin ve kompleman düzeyleri. 22. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No: 10), 1986.
79. Calapoğlu M. Turbidimetrik ve nefelometrik immünoglobülin tayin metodlarının karşılaştırılması. Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı yüksek lisans tezi, 1996.
80. Akçay F, Keleş M.S, Kızıltunç A. Nefelometrik ve immunoturbidimetrik metodlarla serum IgG, IgA, IgM ve C3'ün değerlendirilmesi. Erciyes Tıp Dergisi 20(4) s:260-265, 1998.