



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YENİDOĞAN DÖNEMİ DIŞI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA
NORMAL İMMÜNOGLOBULİN DEĞERLERİ**

OZAN ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. ÖNER ÖZDEMİR

SAKARYA 2023

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YENİDOĞAN DÖNEMİ DIŞI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA
NORMAL İMMÜNOGLOBULİN DEĞERLERİ**

OZAN ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. ÖNER ÖZDEMİR

SAKARYA 2023

TEZ ONAYI

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Sahibi : Ozan Şahin
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Yenidoğan Dönemi Dışı Sağlıklı Çocuklarda

Normal İmmünoglobulin Değerleri

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabuledilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Tez çalışmamda bütün bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tez çalışmam dışında faydalandığım bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar bölümünde yer verdiğimi, tüm çalışma sürecimde patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan 14.10.2021 tarihinde 16214662-050.01.04-70471-178 sayılı onay alınarak hazırlanmıştır.

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2021-7-25-121 numaralı proje ile desteklenmiştir.

28.11.2021

Dr. Ozan ŞAHİN

İmza

TEŞEKKÜRLER

Sakarya Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda uzmanlık eğitim süremde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım başta tez hocam Prof. Dr. Öner Özdemir olmak üzere ve her daim tecrübelerinden faydalandığım bütün hocalarım, uzman ağabeylerime ve ablalarım, Didem Altunsoy'a ve diğer asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline ayrıca varlığından her zaman güç aldığım aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Ozan ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜRLER	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İmmün Sistem	2
2.2. Hümorale İmmünite	3
2.2.1. Pasif hümorale bağışıklık	4
2.2.2. Aktif hümorale bağışıklık	4
2.2.3. İmmünoglobulinler	4
2.2.3.1. İmmünoglobulinlerin yapısı	4
2.2.3.2. Allotipler	8
2.2.3.3. Epitop, paratop, idiotoplar ve idiotipler	9
2.2.3.4. İzotipler	9
2.2.3.4.1. İmmünoglobulin G	9

2.2.3.4.2. İmmünoglobulin G alt sınıfları.....	10
2.2.3.4.3. İmmünoglobulin A	11
2.2.3.4.4. İmmünoglobulin M.....	13
2.2.3.4.5. İmmünoglobulin E.....	15
2.2.3.4.6. İmmünoglobulin D	15
2.2.3.5. Primer immün yetmezlikler (Doğuştan immnrite kusurları)	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme	17
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	17
3.2. Numunelerin Alınması ve Çalışılması	18
3.3. İstatistiksel Analizler.....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	47
6. KAYNAKLAR	51
7. EKLER.....	58
7.1. Etik Kurul Kararı.....	58
ÖZGEÇMİŞ	59

KISALTMALAR

C: Sabit

CDR: Komplemanı Belirleyici Bölge

CH: Ağır Zincir

CL: Hafif Zincir

FcR: Fc reseptör

H: Ağır

Ig: İmmünoglobulin

IgA: İmmünoglobulin A

IgD: İmmünoglobulin D

IgE: İmmünoglobulin E

IgG: İmmünoglobulin G

IgM: İmmünoglobulin M

J: Birleştirme zinciri

Kd: Kilodalton

L: Hafif

MW: Moleküler ağırlık

V: Değişken

VL: Hafif zincir değişken kısım

VH: Ağır zincir değişken kısım

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. İmmünoglobulinlerin yapısı	6
Şekil 2.2. Protein elektroforezi	7
Şekil 2.3. Papain ve pepsin sonrası oluşan fragmanlar	8
Şekil 2.4. Genel IgG mimarisi	10
Şekil 2.5. IgA antikor şematik diyagramı	12
Şekil 2.6. IgM antikor şematik diyagramı	14
Şekil 4.1. IgG düzeylerinin referans aralıkları %95 referans aralığı %90 güven aralığı alt-üst sınırlar saptanmıştır	25
Şekil 4.2. IgA düzeylerinin referans aralıkları %95 referans aralığı %90 güven aralığı alt-üst sınırlar saptanmıştır	26
Şekil 4.3. IgM düzeylerinin referans aralıkları %95 referans aralığı %90 güven aralığı alt-üst sınırlar	27
Şekil 4.4. Erkeklerde IgG düzeylerinin referans aralıkları %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar.....	34
Şekil 4.5. Kızlarda IgG düzeylerinin referans aralıkları %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar	35
Şekil 4.6. Erkeklerde IgA düzeylerinin referans aralıkları %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar.....	36
Şekil 4.7. Kızlarda IgA düzeylerinin referans aralıkları %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar	37
Şekil 4.8. Erkeklerde IgM düzeylerinin referans aralıkları %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar.....	38

Şekil 4.9. Kızlarda IgM düzeylerinin referans aralıkları %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar 39

Şekil 4.10. IgG değerinin aritmetik ortalamalarının yaş gruplarına göre farklı yerlerde yapılan çalışmalarla kıyaslaması..... 43

Şekil 4.11. IgA değerinin aritmetik ortalamalarının yaş gruplarına göre farklı yerlerde yapılan çalışmalarla kıyaslaması..... 44

Şekil 4.12. IgM değerinin aritmetik ortalamalarının yaş gruplarına göre farklı yerlerde yapılan çalışmalarla kıyaslaması..... 45



TABLÖLAR

Tablo 4.1. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda serum immünoglobulin düzeylerinin dağılımı	20
Tablo 4.2. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda serum immünoglobulin düzeylerinin referans aralıkları	20
Tablo 4.3. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine göre serum immünoglobulin düzeylerinin dağılım.....	21
Tablo 4.4. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine göre serum immünoglobulin düzeylerinin referans aralıkları	22
Tablo 4.5. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına göre serum immünoglobulin düzeylerinin dağılımı	23
Tablo 4.6. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına göre serum immünoglobulin düzeylerinin referans aralıkları	24
Tablo 4.7. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre serum immünoglobulin düzeylerinin dağılımı.....	28
Tablo 4.8. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre serum immünoglobulin düzeylerinin dağılımı.....	30
Tablo 4.9. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre serum immunoglobulin düzeylerinin dağılımı.....	32
Tablo 4.10. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre serum immunoglobulin düzeylerinin dağılımı.....	40
Tablo 4.11. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre serum immunoglobulin düzeylerinin istatistik karşılaştırması	41

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: İmmünoglobulinler plazma hücrelerinde antijenlere karşı üretilen ve antijenler ile spesifik birleşme özelliğine sahip edinsel immün sistemin önemli bir elemanıdır. İmmün yanıtta immünoglobulinlerin fonksiyonlarını gösterebilmesi için düzeylerinin yeterli olması bunun için de normal değerlerinin öncelikle bilinmesi gereklidir. İmmünoglobulin normal değerlerinin belirlenmesi immün yetmezlik hastalıklarının tanısı, tedavisi ve izlemi için yol gösterici olacaktır. Çalışmamızda, sağlıklı çocuklarda IgG, IgA ve IgM düzeyleriyle bölgemize özgün referans değerlerinin saptanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmaya 1 ay - 18 yaş arası bilinen kronik bir hastalık öyküsü, enfeksiyon şüphesi, ilaç kullanımı, konjenital hastalık ve anomalisi olmayan, çalışma için onamı alınan sağlıklı 200 çocuk dâhil edilmiştir. Hastalardan venöz kan numuneleri Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında nefelometri yöntemi ile yönergeye uygun çalışılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamıza dâhil edilen 200 çocuk yaş gruplarına göre 10 gruba ayrılmıştır. Yaş gruplarına göre elde edilen veriler %95 referans aralığı olacak şekilde alt ve üst sınırlar: 1-3 ay IgG: 45,72-677,11; IgA: 0-36; IgM: 2,78-63,58; 4-6 ay IgG: 141,42-825,52; IgA: 0-53,36; IgM: 11,56-89,45; 7-12 ay IgG: 236,02-972,82; IgA: 0-72,26; IgM: 19,59-114,57; 13-24 ay IgG: 328,97-1118,46; IgA: 0-93,9; IgM: 26,48-138,56; 25-36 ay IgG: 419,70-1261,89; IgA: 2,29-119,23; IgM: 31,87-161,04; 4-5 yaş IgG: 507,68-1402,57; IgA: 13,24-149,16; IgM: 35,37-181,64; 6-8 yaş IgG: 592,34-1539,92; IgA: 29,73-184,63; IgM: 36,61-199,98; 9-11 yaş IgG: 673,13-1673,42; IgA: 52,67-226,55; IgM: 35,21-215,67; 12-16 yaş IgG: 749,51-1802,49; IgA: 82,99-275,84; IgM: 30,79-228,35 mg/dl bulunmuştur.

SONUÇ: Çalışmamız yenidoğan dönemi dışı sağlıklı çocuklarda serum IgG, IgA, IgM normal değerleri için veri sağlamıştır. Sağlıklı çocuklarda immünoglobulin değerleri farklı yerlerde ve kliniklerde az sayıda çalışılmış olup bölgemize ait verilerin elde edilmesi immün yetmezliklerin tanı konulması, takip ve tedavi endikasyonu açısından önem arz etmektedir. Çalışmamızın, ülkemize özgün, güvenilir referans kaynaklarından biri olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, immünoglobulin, immün sistem

ABSTRACT

Normal Immunoglobulin Values In Healthy Children Without Newborn Period

AIM: Immunoglobulins are an important element of the adaptive immune system that are produced against antigens in plasma cells and have a specific association with antigens. In order for the immunoglobulins to show their functions in the immune response, their levels should be sufficient and for this, their normal values should be known first. Determination of normal immunoglobulin values will guide the diagnosis, treatment and follow-up of immunodeficiency diseases. In our study, it was aimed to determine the IgG, IgA and IgM levels in healthy children and the reference values specific to our region.

METHODS: Inclusion criteria for the study were 200 healthy children aged 1 month to 18 years, with no known history of chronic disease, no suspected infection, no drug use, no congenital disease or anomaly, and consent for the study. Venous blood samples from the patients were studied in the Medical Microbiology Laboratory by nephelometry method in accordance with the instructions.

RESULTS: The 200 children included in our study were divided into 10 groups according to their age groups. Data obtained by age groups, with 95% reference range, lower and upper limits: 1-3 months IgG: 45,72-677,11; IgA: 0-36, IgM: 2,78-63,58; 4-6 months IgG: 141,42-825,52; IgA: 0-53,36; IgM: 11,56-89,45; 7-12 months IgG: 236,02-972,82; IgA: 0-72,26, IgM: 19,59-114,57; 13-24 months IgG: 328,97-1118,46; IgA: 0-93,9, IgM: 26,48-138,56; 25-36 months IgG: 419,70-1261,89; IgA: 2,29-119,23; IgM: 31,87-161,04; 4-5 years IgG: 507,68-1402,57, IgA: 13,24-149,16, IgM: 35,37-181,64; 6-8 years IgG: 592,34-1539,92, IgA: 29,73-184,63; IgM: 36,61-199,98; 9-11 years IgG: 673,13-1673,42; IgA: 52,67-226,55, IgM: 35,21-215,67; 12-16 years IgG: 749,51-1802,49, IgA: 82,99-275,84, IgM: 30,79-228,35 mg/dl were found.

CONCLUSION: Our study provided data for normal serum IgG, IgA, and IgM values in healthy non-neonatal children. Immunoglobulin values in healthy children have been studied in a small number of different places and clinics, and obtaining data from our region is important in terms of diagnosis, follow-up and treatment indications of immunodeficiencies. It is thought that our study can be one of the original and reliable reference sources for our country.

Keywords: Child, immunoglobulin, immune system

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün sistem canlıyı hastalıklara karşı koruyan, tümör hücreleri ve patojenler gibi yabancı yapıları fark edip onların ortadan kaldırılmasını sağlayan sistemdir. İmmün sistem vücutla temasta bulunan ve vücuda giren tüm yabancı maddeleri tarar. Yabancı maddelerin ayırt edilmesini sağlamak suretiyle kanser gibi hastalıkların gelişmesini engellemek de immün sistemin özelliklerindendir (Ekinci, 2006).

İmmün sistemin görevini yerine yetirebilmesi için, immün hücrelerin yabancı bir ajanı tanınması, amplifikasyonu ve yabancı ajanlara yanıt vermesini düzenlemesi gerekmektedir. Bu yanıt pek çok farklı mekanizma ile koruma sağlamaktadır. Koruma fagositik hücre ve fiziksel bariyerler gibi mekanizmaları içermektedir. Bu mekanizmalar birbiri ile ilişkili olan spesifik edinsel immün sistem ve spesifik olmayan kalıtsal (doğuşta var olan) immün sistem olmak üzere iki savunma sistemine ayrılabilir (Songu ve Katılmış, 2012).

İmmünoglobulinler plazma hücrelerinde antijenlere karşı üretilen ve antijenler ile spesifik birleşme özelliğine sahip edinsel immün sistemin önemli bir elemanıdır (Düzgün, 2015)(<http://avys.omu.edu.tr>, Erişim tarihi: 10.10.2022).

İmmün yanıtta immünoglobulinlerin fonksiyonlarını göstermesi için düzeylerinin yeterli olması bunun için de normal değerlerinin öncelikle bilinmesi gereklidir (Aksu ve ark. 2006). Serum immünoglobulinlerin normal değerleri yaşa, cinsiyete, hasta popülasyonuna, yaşanan yere ve değerlerin belirlenme yöntemine göre farklılık gösterebilmektedir (Plebani ve ark., 1989).

İmmünoglobulin normal değerlerinin belirlenmesi immün yetmezlik hastalarının tanısı, tedavisi ve izlemi için yol gösterici olacaktır. Sepsis gibi sekonder olarak immün sistemi etkileyen bazı sistemik hastalıkların tanı ve tedavisinde de önemlidir. Çalışmamızda amacımız ülkemizde yaşayan sağlıklı Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan çocuklarda serum normal immünoglobulin değerlerinin sayısal ve yüzdesel referans değerlerinin belirlenmesini sağlamaktır.

2.

GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Sistem

İmmün sistem canlının farklı çevresel etkenlere karşı kendini korumak için geliştirdiği ve kullandığı mekanizmalardır. İmmün sistemin verdiği yanıtı göre immünite şekillenir. İmmün yanıt, farklı molekülleri spesifik tanıyıp yok etme yeteneği olarak tanımlanırken; immün sistem bu görevi yapmakla sorumlu hücre ve organlardan oluşmuş yapıdır. İmmün sistemi diğer savunma mekanizmalarından farklı kılan üç önemli özelliği kendinden olmayanı ayırt edebilmesi, özgül olması ve bellek oluşturmastır (Ekinci, 2006).

Spesifik ya da edinsel immün sistemin önemli bir elemanı olan immünoglobulinler antijenlere karşı plazma hücrelerinde üretilen spesifik globülinlerdir ve antijenler ile birleşme özelliğine sahiptirler. İmmünoglobulin moleküllerin yapısında 2 hafif ve 2 ağır zincir bulunmaktadır. Hafif zincirler ayrı ayrı disülfid bağlarıyla ağır zincirlere bağlanırlar. Aynı şekilde disülfid bağları ile ağır zincirler de birbirine bağlanırlar. Ağır zincirin beş tipi (γ , α , μ , ϵ , δ) aynı sırayla IgG, IgA, IgM, IgE ve IgD moleküllerini temsil etmektedir. Ağır zincirlerden γ zincirinin alt tipleri (γ_1 , γ_2 , γ_3 , γ_4) ve α zincirinin alt tipleri (α_1 , α_2) vardır ve IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 ve IgA1, IgA2'yi sırasıyla temsil etmektedir. Antikorların alt tipleri ve ana tipleri izotip olarak da adlandırılmaktadır. Hafif zincirler lambda λ ve kappa κ olarak yapısal özelliklere göre iki tipe ayrılmaktadır. İmmünglobulin molekülünde iki adet lambda ya da kappa zincir bulunur. Her iki hafif zincir aynı immünoglobulin molekülünde bulunmamaktadır. İmmünoglobulinin komplemana ve fagositlere bağlanabilen kısmı (Fc: Fragment crystallizable) ve antijen bağlayabilen kısmı (Fab: Fragment antigen binding) bulunmaktadır (Düzgün, 2015)(<http://avys.omu.edu.tr>, Erişim tarihi: 10.10.2022).

İmmün sistem doğal ve edinsel immün sistem olmak üzere temel iki bölümden oluşur, edinsel immün sistem humoral ve hücrel olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.2. Hümmoral İmmünite

Hümmoral immün yanıt, B lenfositlerin rol aldığı özgül antikor yanıtıdır. Hümmoral immünite antikor aracılı oluşan hücre dışı mikroorganizma ve mikrobiyal toksinlerin etkisiz hale getirilmesini sağlayan edinsel immün sistemin bir parçasıdır. Hümmoral immünite özellikle polisakkarit ve lipitten zengin kapsüllü mikroorganizmalara karşı savunmada etkilidir. Kemik iliğinde gelişimini tamamlayan B lenfositler sekonder lenfoid organlarda naif halde dinlenme halinde bulunurlar. Yüzeylerinde farklı özgülüğe sahip (IgM IgD) olan B cell reseptörler uygun antijenin bağlanması ile aktive olur. Aktive olan B lenfositler proliferasyona uğrayarak plazma hücrelerine dönüşür ve antikor üretmeye başlar. Hümmoral immün yanıtın oluşum süreci primer ve sekonder olarak safhalandırılabilir. Primer immün yanıt, belirli bir antijenin konağa ilk kez girdiğinde oluşan yanıt, sekonder immün yanıt ise aynı antijenle daha sonra yeniden karşılaşılması halinde bellek B hücreleri tarafından geliştirilen yanıt olarak tanımlanır. Primer immün yanıtın oluşma süresi, antijenle hiç karşılaşmamış olan naif B lenfositlerin klonal seçiminin, aktivasyonunun, proliferasyonunun gerçekleşmesi nedeni ile daha uzundur. Sekonder immün yanıtta ise antikor yanıtı çok daha hızlı gerçekleşmektedir ve oluşan antikorlar sıklıkla IgG izotipindedir. Antijenle ilk defa karşılaşmada (primer immün yanıt) üretilen antikor miktarı sekonder immün yanıtta üretilen antikor miktarından daha azdır. Aynı zamanda sekonder yanıtta oluşan antikorlar antijene karşı daha yüksek afinite göstermektedir (Songu ve Katılmış, 2012).

Hümmoral immünitede antikorlar serbest olarak dolaşım, solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistemin mukozal sekresyonlarında bulunmaktadır. Antikorlar mikroorganizmalar ve ürünleri ile savaşıarak bunların dokulara invazyonunu ve kolonize olmasını engellemektedir. Hücreye giremedikleri için hücre içi mikroorganizmaları ortadan kaldıramamaktadır. Antikorum bağlandığı antijenler arasında karbonhidratlar, proteinler, lipitler vb. moleküller bulunmaktadır (Abbas ve ark., 2016).

Antijenin pek çok özelliği immünitenin belirlenmesini sağlar. Bu özellikler antijenin elektrik yükü, moleküler ağırlığı, giriş yolu, kimyasal yapısı ve heterojenitesidir. Yaş ve genetik ise konakçıya ait özelliklerdir. Timus bağımlı antijenler protein, timus

bağımsız olanlar polisakkarid ve lipid yapısındadır. İzoantijenler (kan grubu antijenleri ve doku uygunluğu antijenleri) ise aynı türdeki canlılarda bulunan fakat farklı yapısı olan antijenlerdir. Canlının kendine ait antijenlerine karşı normal şartlarda immün cevap oluşmaz. Otoantijenlerin kimyasal ve fiziksel özelliklerinde değişiklik olduğu patolojik durumlarda immün cevap ve otoimmün hastalıklar gelişebilmektedir. Haptenler ise taşıyıcı ile birlikte olduğu zaman immün yanıtı neden olabilen, antikor yanıtını tek başına oluşturamayan kimyasal moleküllerdir (Düzgün, 2015) (<http://avys.omu.edu.tr>, Erişim tarihi: 10.10.2022).

Antijenlerin antikor ile birleşmesiyle kompleman sisteminin aktivasyonu, fagositozun başlaması, virüslerin ve bakteriyel toksinlerin nötralizasyonu, enfekte hücrelerin lizisi gibi immün yanıtlar oluşmaktadır (Songu ve Katılmış, 2012). Antikorlar hedef mikroorganizmaları kaplayarak fagosit üzerindeki Fc reseptörüne bağlanır ve fagositoz yaparlar. Lökositler antikor aracılı hücrel sitotoksitede antikor kaplı hücrelere FcR aracılığı ile bağlanır ve bu hücreleri granülleri ile öldürürler (Düzgün, 2015)(<http://avys.omu.edu.tr>, Erişim tarihi: 10.10.2022).

2.2.1. Pasif hümmoral bağışıklık

Pasif immünite, bir canlıdan başka bir canlıya transfer sonrası oluşan immün reaksiyondur. Bir bebek pasif bağışıklığı anne karnındayken annesinin antikorlarının geçişi ve anne sütüyle kazanmaktadır. Spesifik bir hastalığa karşı yüksek antikor oranına sahip immün serum aracılığıyla enfeksiyon hastalıklarına karşı bir miktar koruma sağlanabilir. Pasif immünite hafta veya aylar gibi kısa süreli koruma sağlamaktadır (Songu ve Katılmış, 2012).

2.2.2. Aktif hümmoral bağışıklık

Spesifik bir antijen ile karşılaşma sonrası oluşan reaksiyon aktif veya edinilmiş immünitedir. Hastalığın kendisi geçirilerek bağışıklık geliştiğinde uzun zaman devam edebilmektedir. İlk karşılaşmayı takiben birkaç gün ila birkaç hafta gibi değişen bir sürede patojeni ortadan kaldırılabilme yetecek ölçüde gelişebilmektedir. Aynı ajanla tekrar karşılaşıldığı zaman, hafıza B ve T lenfositler sayesinde immün sistem saatler içerisinde reaksiyon gösterir (Songu ve Katılmış, 2012).

2.2.3. İmmünoglobulinler

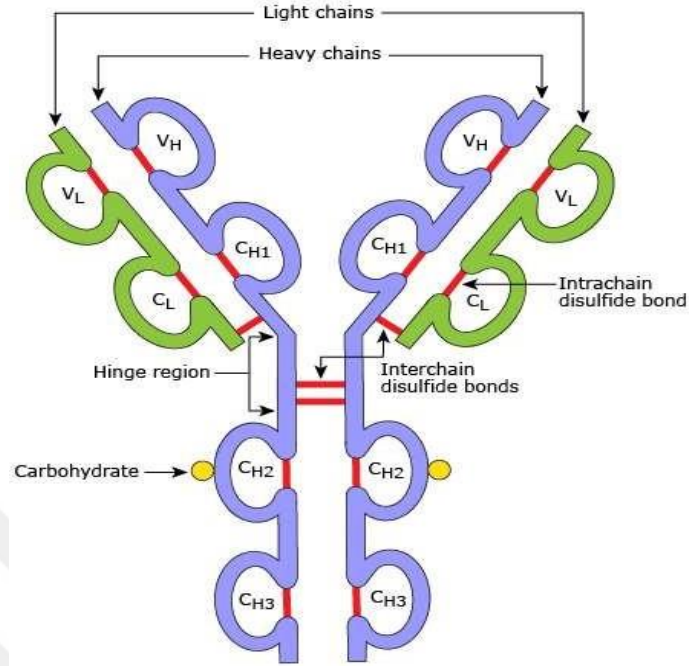
2.2.3.1. İmmünoglobulinlerin yapısı

İmmünoglobulinler, bağışıklık sisteminde bulunan, antijenin bağlandığı özgül bölgeleri olan ve antijenlerle birleşebilme özelliği olan moleküllerdir. Bu özellikleriyle vücutta farklı reaksiyonlar başlatabilir ve hastalıkların tanısının konulmasında önemli role sahiptirler. Antijen, yalnızca oluşumuna sebep olduğu antikörle uyumlu bir şekilde birleşebilmektedir (Şentürk ve Esen, 2012).

Antijene bağlanmak immünoglobulinlerin esas amacıdır. Antijen antikör kompleksinin kompleman sistemini uyarma, sitokinlerin üretilmesi, hücre adezyonunu sağlama, virüsleri ve toksin moleküllerinin etkisiz hale getirilmesi gibi görevleri vardır. Ayrıca mikroorganizmaların mukozalara tutunmasına engel olma, zararlı bazı moleküllerin bağırsaktan emilimini engelleme gibi görevleri ile de mukozal bağışıklıkta rol oynamaktadır (Şentürk ve Esen, 2012).

Çoğu enfeksiyon hastalığında iyileşme, antikör konsantrasyonunun arttığı primer yanıt esnasında oluşmaktadır. Sekonder yanıtta antijenle sonraki karşılaşma esnasında antikordaki artış daha kısa sürede oluşur ve hafıza hücreleri sayesinde yüksek seviyelere çıkar.

İmmünoglobulinin gövde kısmında hafif ve ağır zincirler arasında yer alan disülfid bağları immünoglobulin molekülünün temel yapısını oluşturur. Her polipeptid zincirde olduğu gibi hafif ve ağır zincirlerde bir aminoterminal uç ile sonlanan ve bir de karboksiterminal uç ile sonlanan kısım bulunmaktadır. Antijenlerin bağlandığı Y harfi şeklindeki immünoglobülin molekülünde iki kolun uç kısımları aminoterminal uçlardır. Bu uç kısımda yer alan aminoasit dizilişi değişebilir olduğu için bu bölgelere değişken V bölgesi adı verilmiştir. Polipeptid zincirlerin diğer kısımları değişken olmadığı için bu kısımlara değişmez C bölgesi adı verilmiştir (Abbas ve ark., 1994). Amino terminal uca yer alan aşırı değişken kısımlar kompleman belirleyici bölge (CDR) olarak da adlandırılırlar. CDR'ler antijenin spesifikliğini belirlemektedirler. Farklı özellikteki immünoglobulinlerin farklı CDR yapıları varken; aynı özgüllüğü olan immünoglobülinlerin CDR'si de birebir aynıdır (Capra ve Edmundson, 1977; Sela-Culang ve ark., 2013).



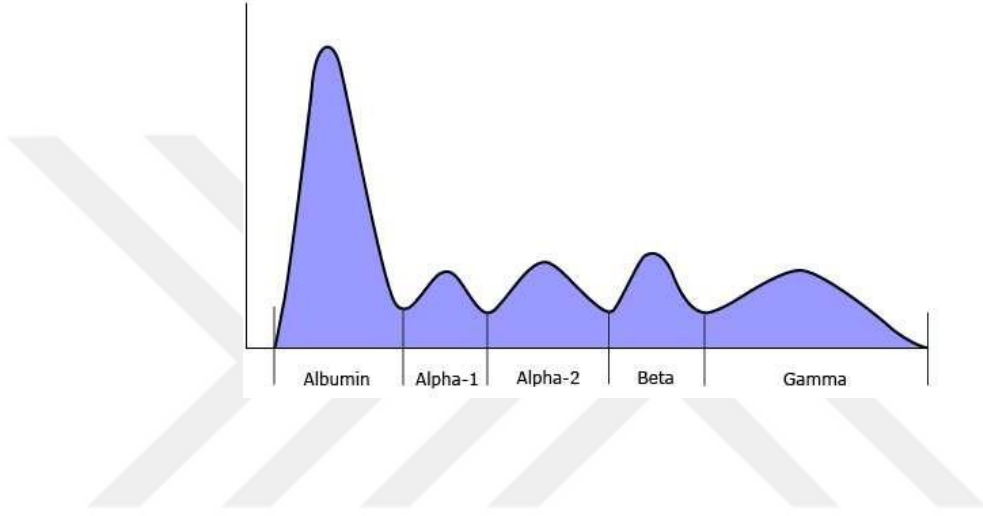
Şekil 2.1. İmmüoglobulinlerin yapısı (Ballas, 2018'den alınmıştır) (<http://www.uptodate.com>, Erişim tarihi:15.12.2022).

Antijen bağlanma özelliğinin daha iyi olmasını sağlayan, molekül yapısına esneklik katan, prolin bakımından zengin bölgeye menteşe bölgesi denir. IgG, IgA ve IgD'de menteşe bölgesi varken, IgM veya IgE'de yoktur. IgM'de ve IgA'da birleştirme zinciri yer almaktadır. Birleştirme zincirleri pentamer veya heksamer oluşturmak için ağır zincirleri disülfid köprüleriyle bağlamaktadır (Max ve ark., 1985; Johansen ve ark., 2000).

Glikozilasyon işlemi, immüoglobulin salgılanması, çözünürlüğü, reseptörlerle ve diğer immün sistem elemanlarıyla etkileşiminde önemli rol oynamaktadır (Alter ve ark., 2018). İzotipe göre glikozilasyonun derecesi değişebilmektedir (Arnold ve ark., 2007).

İmmünoglobulinler B hücrelerinin yüzeyinde bulunabildiği gibi dolaşımda salgılanmış olarak veya mukozal sekresyonlarda da sekonder bir formda bulunabilmektedir.

Elektroforez sonrası plazma proteinleri albümin, alfa-1, alfa-2, beta ve gamma bölgelerine ayrılmaktadır. Çoğu immünoglobulin molekülü gamma bölgesinde yer almaktadır (Edelman ve Benacerraf, 1962).



Şekil 2.2. Protein Elektroforezi (Ballas, 2018'den alınmıştır) (<http://www.uptodate.com>, Erişim tarihi:15.12.2022).

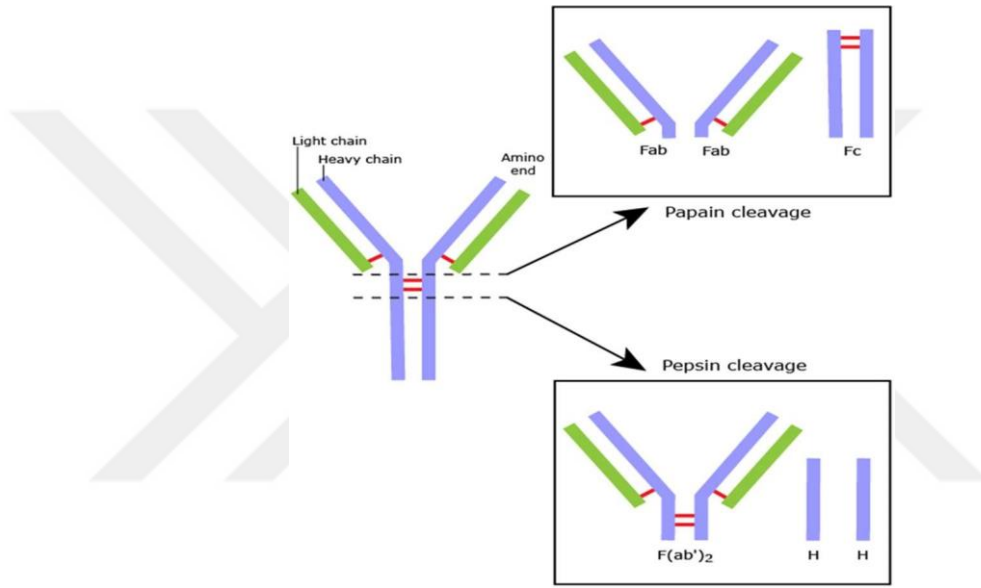
Pepsin ve papain enzimleriyle proteolitik sindirim sonucu oluşan immünoglobülin parçaları, immünoglobülinlerin fonksiyonu ve yapısıyla ilgili daha çok bilgi edinmemizi sağlamıştır.

Papain enzimi menteşe bölgesinde üst kısma etki ederek, immünoglobülinleri bir gövde parçasına ve eş iki kol parçasına ayırmaktadır. Tek parça halinde kalan Fc gövde kısmı birçok biyolojik aktiviteden sorumludur. Fab parçasında L ve H zincir bulunurken, Fc parçasında sadece H zincirler bulunmaktadır.

Pepsin enzimi ise immünoglobulinin ağır zincirleri arasındaki disülfid bağına çözer böylece antijen bağlama bölgelerini içeren bir parça oluşur. Fab 2 olarak adlandırılan bu parça divalen yapısındadır. Pepsin tarafından bu molekülün Fc parçası küçük

peptid parçalarına bölünür. Fab 2 antikoru etkör fonksiyonlarını gösteremez fakat antijene bağlanabilmektedir (Mayer, 2017).

İmmüoglobulinin esas yapısını oluşturan temel birim monomer yapıdadır. Bazı immüoglobülin çeşitlerinde monomerler J polipeptidi aracılığıyla birleşerek ikili, beşli moleküller oluşturabilmektedir. Bu yapılar ikili veya beşli temel birim olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 2.3. Papain ve pepsin maruziyeti sonrası oluşan fragmanlar (Ballas, 2018'den alınmıştır) (<http://www.uptodate.com>, Erişim tarihi:15.12.2022).

2.2.3.2. Allotipler

Bir türün başka üyeleri arasında farklı olan fakat tür içindeki bireylerin alt kümelerinde ortak olan belirleyicilere allotipler denir. Gen allellerindeki farklılıktan kaynaklanan kalıtsal polimorfizmlerdir. Allotipik determinantlar bir bireyin aynı türdeki başka bir bireye ait immüoglobulin molekülleriyle immünize edilmesidir. Allotipler IgG ve IgA zincirleri için tanımlanmıştır. Allotipi belirleyen aminoasitler ağır ve hafif zincirin sabit bölgesinin distal kısmında bulunmaktadır (Jefferis, 2007).

İnsan IgG ağır ve hafif zincirlerindeki kapsamlı polimorfizm bir bireyin kendinden olmayan bir allotipin IgG'sine maruz kalması sonucu anti-allotip tepkisini indüklemektedir. Gen sıralama çalışmaları, kapsamlı yapısal polimorfizmleri saptamıştır (Lefranc, 2001; Guidicelli ve Chaume, 2005).

2.2.3.3. Epitop, paratop, idiotoplar ve idiotipler

Epitop, antikor tarafından tanınan antijenik yapı olarak tanımlanmaktadır. Paratop epitopu bağlayan antikoru aşırı değişken kısmına denilmektedir. Antikoru aşırı değişken bölgesindeki aminoasitlerde küçük değişiklikler antikor spesifikliğini sağlamaktadır. İmmün sistem tarafından yapıdaki bu değişiklik antijen olarak görülebilir ve idiotop olarak adlandırılır. Antikor birden fazla idiotopa sahip olabilir. Bu idiotopların ortak ifadesi, bir antikoru idiotipini belirler (Lefranc, 2001).

2.2.3.4. İzotipler

İmmünoglobülinler kâğıt elektroforezinde gamma bölgesine hareketlilikleri nedeniyle başlangıçta gammaglobulinler olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yapısal ve serolojik olarak, tavşanlarda yetiştirilen antiserumlarla dokuz izotip tanımlanmıştır. Dokuz izotip normal insan serumunda bulunur ve her izotip, benzersiz bir efektör fonksiyona sahiptir (Jefferis, 2007; Woof ve Burton, 2004). Her izotip ayrıca ağır zincirlerinin sabit bölgelerinin özgün amino asit dizisi ve ardından bu sabit bölgeleri kodlayan immünoglobulin ağır zincir genlerinin dizisi ile tanımlanmıştır (Lefranc, 2001; Guidicelli ve Chaume, 2005).

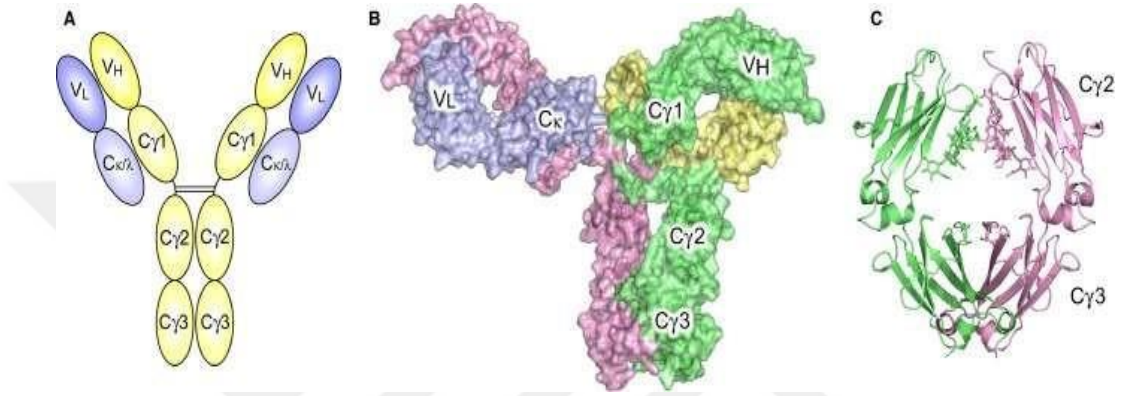
2.2.3.4.1. İmmünoglobulin G

İmmünoglobulin G insan serumunda en çok bulunan proteinlerdendir ve plazma proteininin yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır. %82-96 protein ve %4-18 karbonhidrattan oluşan glikoproteinler, ağır zincir yapısında farklılık gösterir ve farklı fonksiyonlara sahiptirler (Schur, 1988).

IgG bir monomerdur. Normal serum seviyesi 700 ile 1,600 mg/dL arasındadır. IgG'nin moleküler ağırlığı 150 kilodaltondur. Ortalama yarı ömrü 21 gündür (Jefferis ve ark., 1994).

IgG, plasentayı geçen tek izotiptir, bu geçişi neonatal Fc reseptörüne bağlanarak gerçekleştirebilir (Schur, 1988).

Antikor moleküllerinin menteşe bölgesi içinde bulunan ağır zincirler arası disülfid bağlarının miktarına bağlı olarak esneklik derecesi belirlenir (Burton ve ark., 1986; Van Der Neut Kolfshoten ve ark., 2007).



Şekil 2.4. Genel IgG mimarisi (Davies, 2015'den alınmıştır).

Şekilde yer alan (A) bir IgG antikorunun şeması. Ağır zincirden Cy2 ve Cy3 alanlarını içeren Fc fragmanı, bir menteşe bölgesi yoluyla her bir Fab fragmanına bağlanır. (B) Bozulmamış bir insan IgG antikorunun yapısal konformasyon ortaya çıkarır. (C) IgG-Fc fragmanının oligosakkarit parçasını gösterir (Davies, 2015).

2.2.3.4.2. İmmunoglobulin G alt sınıfları

Dört IgG alt sınıfı, serumda monomerik formda bulunur. Dört IgG alt sınıfının tümü plasentayı geçer (Brito-Zerón ve ark., 2014; Neild ve ark., 2006; Stone ve ark., 2015). IgG ayrıca çoktan aza miktar sırasına göre IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 bulunmaktadır. IgG alt sınıflarının yapı ve işlevindeki amino asit seviyesi %90'dan fazla benzerdir fakat alt sınıflar antijen bağlanması, immün kompleks oluşumu, kompleman aktivasyonu, plasental taşıma ve yarı ömür açısından farklılıklara sahiptir (Pan ve Hammarström, 2000; Schur, 1988).

IgG alt sınıflarının Fc bölgesi, fagosit zarı Fc-gama-reseptörleri (FcyR) için belirgin bir afiniteye sahiptir. IgG moleküllerinin FcyR'lere bağlanması, fagositozu başlatmak için önemlidir. IgG1 ve IgG3, FcyRI-II-III'e bağlanır; IgG2, FcyRII'yi bağlar ve IgG4, FcyRI-II'yi bağlar (Brito-Zerón ve ark., 2014; Jefferis ve ark., 1994; Neild ve ark., 2006; Stone ve ark., 2015).

IgG alt sınıflarının menteşe bölgelerinin esnekliği şu şekildedir: IgG3> IgG1> IgG4> IgG2 ve IgG3'te 62 amino asit kalıntısı, IgG1'de 15 amino asit kalıntısı ve IgG2 ve IgG4'te 12 amino asit kalıntısı vardır (Sigal, 2012). Bu artan esneklik, artan kompleman aktivasyonunu ve FcR bağlanma afinitesini de açıklayabilir.

Tüm IgG alt sınıfları plasenta yoluyla taşınsa da, IgG2 plasentayı diğer alt sınıflar göre kolay geçemediği için yenidoğanlarda IgG2 seviyeleri daha düşüktür (Garty ve ark., 1994). IgG alt sınıflarının her birinin seviyesi, gelişim sırasında farklı oranlarda gözlenir (Lee ve ark., 1986).

IgG1, IgG2 ve IgG4'ün yarı ömürleri yaklaşık 21 ila 24 gün, IgG3'ün yarı ömrü, proteolitik enzimlere duyarlılığı nedeniyle 7 ila 8 gündür (Morell ve ark., 1970). IgG alt sınıflarının fonksiyonları opsonizasyon, nötralizasyon, kompleman aktivasyonu ve antikora bağlı hücrel sitotoksitedir (Van Der Neut Kolfshoten ve ark., 2007).

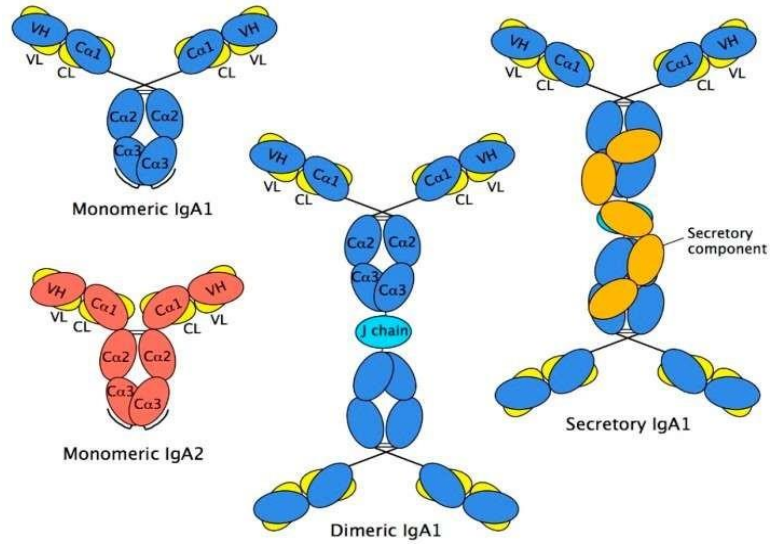
2.2.3.4.3. İmmünoglobulin A

IgA, serum immünoglobülinlerinin %10-15'ini oluşturur. Normal serum konsantrasyonu 70-400 mg/dL arasında değişebilmektedir. Mukozal yüzeylerde baskın antikordur. Tükürük, gözyaşı, bronşiyal salgılar ve gastrointestinal sistemde bol miktarda bulunmaktadır. Altı günlük bir yarı ömre sahiptir. Serum IgA monomeriktir ve MW'si 160 Kd'dir. Salgısal IgA'nın dimerik olması iki IgA molekülünü birbirine bağlayan bağlantı zinciri sayesinde. Salgısal IgA, salgı için polimerize immünoglobulin reseptörünü kullanır. IgA'nın iki alt sınıfı IgA1 ve IgA2'dir. Serum IgA'sının %80'i IgA1 iken, salgısal IgA'nın çoğunluğu IgA2'dir. Monomerik IgA, komplemanı aktifleştirmez, fakat dimerik IgA alternatif yolla komplemanı aktifleştirebilir. IgA lenfositler ve nötrofillere Fc reseptörü aracılığıyla bağlanabilir (Grabar ve Williams, 1953; Yel, 2010; Kerr, 1990; Suzuki ve ark., 2015; Yel, 2010; Woof ve Kerr, 2006).

Monomerik serum IgA antijenleri bağlayan iki Fab kısmına sahiptir. Fab kısımları antijene bağlandığında, Fc kısmı monosit, makrofaj, nötrofil ve eozinofil hücrelerinin yüzeyinde bulunan Fc alfa reseptörlerine bağlanır (Mestecky ve Russell, 2009; Monteiro ve ark., 1990; Suzuki ve ark., 2015; Takahashi ve ark., 2012; Woof ve Russell, 2011).

Salgısal IgA bakteriyel antijenlere bağlanmakla kalmaz aynı zamanda N ve O glikan aracılı bazı bakteri türlerine bağlanır (Cunningham-Rundles, 2001; Mestecky ve Russell, 2009).

IgA1 ve IgA2 aralarındaki temel yapısal fark, IgA2'nin IgA1'e kıyasla daha kısa menteşe bölgesine sahip olmasıdır (Cunningham-Rundles, 2001; Kerr, 1990; Yel, 2010; Woof ve Kerr, 2006). Hem IgA1 hem de IgA2, bir dizi N bağlı oligosakkarit taşır. Ek olarak, IgA1'in menteşe bölgesi ayrıca dokuz potansiyel O glikosilasyon bölgesi barındırır, bunların üç ila beşi genellikle O glikanlar tarafından işgal edilir ve bu, IgA2'ye kıyasla IgA1'in sınırlı konformasyonel değişkenliğine katkıda bulunur (Mestecky ve Russell, 2009; Takahashi ve ark., 2012; Woof ve Russell, 2011).



Şekil 2.5. IgA yapılarının şematik diyagramı (De Sousa-Pereira ve Woof, 2019'dan alınmıştır).

Şekilde monomerik, dimerik ve salgılayıcı IgA yer almaktadır. IgA1'de ağır zincir bölgeleri mavi, hafif zincir bölgeleri sarıdır. IgA2'de, ağır zincir alanları kırmızı ve

hafif zincir alanları sarıdır. Hem dimerik hem de salgısal IgA'da bulunan J zinciri gösterilmiştir. Salgısal IgA'da bulunan salgı bileşeninin alanları turuncu renkte gösterilir (De Sousa-Pereira ve Woof, 2019).

J zinciri, bazolateral yüzeyde polimerik immünoglobulin reseptörü bağlanması ve epitelden mukozaya geçiş için asimetri sağlar (Kumar ve ark., 2020; Suzuki ve ark., 2015). Bağırsaktan salgılanan IgA çoğunlukla IgA2 moleküllerinden oluşurken, parotis bezinde IgA1 izotipi baskındır (Brandtzaeg, 2013). IgA2'nin daha kısa menteşe bölgesi, sekretuar IgA'nın gastrointestinal sistem lümeninde bakteriyel proteazlara direnmesini sağlar (Brandtzaeg, 2013; Corthésy, 2007). Salgı parçası, IgA dimerini lümenlerin proteolitik enzimleri tarafından parçalanmaya karşı korur (Macpherson ve ark., 2008; Mostov ve Deitcher, 1986).

Anne sütündeki salgısal IgA, bebeği enfeksiyondan korur ve bağışıklık tepkisini artıran ve muhtemelen bağışıklık sisteminin gelişimini modüle eden doğal otoantikorları içerir (Cerutti ve ark., 2011).

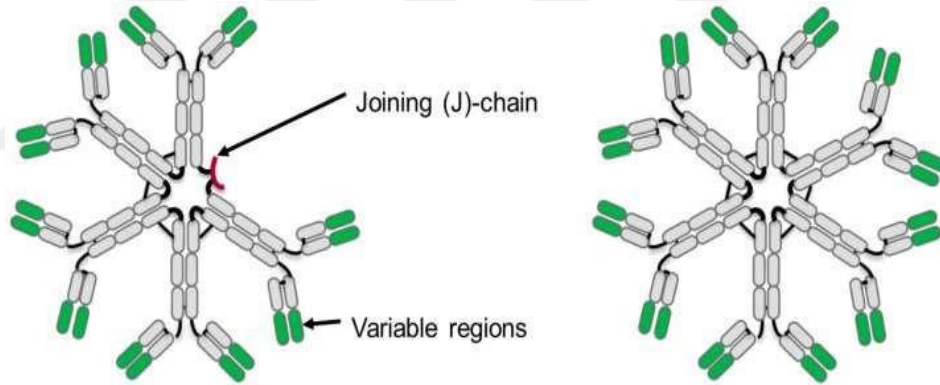
IgA eksikliği olan birçok hastanın daha sık veya ciddi enfeksiyonlar yaşamaması yıllardır araştırmacıların ilgisini çekse de, IgA immün fonksiyonlarda önemli görünmektedir (Brandtzaeg, 2013; Cunningham-Rundles, 2001). IgA'nın immünolojik rolü ile IgA eksikliği olan bireylerdeki klinik gözlemler arasındaki bu kopukluk, konağı mikrobiyal istiladan koruyan gereksiz immünolojik mekanizmalara atfedilebilir. Salgısal IgM, IgA'nın işlevlerinin çoğunu gerçekleştirebilir, IgA eksikliği olan hastalarda ve yenidoğanlarda IgA eksikliğini bir şekilde telafi edebilir (Brandtzaeg ve ark., 1991).

2.2.3.4.4. İmmünoglobulin M

IgM, bir bağışıklık tepkisi sırasında üretilen ilk antikordur ve birincil hümmoral bağışıklık tepkisinin çoğuna aracılık eder. IgM yanıtı diğer alt tipler üretildikçe azalır (Gilbert ve Hong, 1964). IgM, serum immünoglobülinlerinin %5-10'unu oluşturur. Çoğunlukla intravasküler alanda yer alır. B hücrelerinin yüzeyinde monomer yapıda bulunur, salgılandığında disülfid bağlarıyla birbirlerine bağlanarak multimerik pentamer yapısını oluşturur. IgM'nin serum konsantrasyonu 50-400 mg/dL'dir. Bir

pentamer olarak, 950 Kd'lik bir MW'a sahiptir. Yarı ömrü beş gündür (Bengtén ve ark., 2000).

IgM'e, pentamerik yapısından dolayı, makroglobulin adı verilir. Antijen antikor kompleksini, on adet antijen bağlama bölgesine sahip olan pentamerik IgM kolayca oluşturur. Her bir bağlanma yeri antijen için yüksek aviditeye sahip olmasına rağmen düşük afiniteye sahiptir. Böylece IgM klasik kompleman yolunun istisnai derecede güçlü bir aktivatörüdür. IgM transplasental transfere uğramaz ve alternatif kompleman yolunu aktive etmez. IgM'nin çoğunluğu lokalizasyon olarak intravaskülerdir, sıklıkla sistemik enfeksiyonlar ve bakteriyemi ile ilişkilidir. Antijenlerin uzaklaştırılmasında, homeostazda ve mikroorganizmalara karşı korunmada önemli rol oynar (Ehrenstein ve ark., 2000; Manson ve ark., 2005; Quartier ve ark., 2005).



Şekil 2.6. IgM antikorunun şematik diyagramı (Keyt ve ark., 2020'den alınmıştır).

Şekilde pentamerin (solda) ve hekzamerin (sağda) şematik diyagramı vardır. Merkezde sabit bölgeler gri ile ve değişken bölgeler uç kısımda yeşil ile gösterilmiştir ve ayrıca IgM pentamerinde küçük birleştirme zinciri kırmızı ile gösterilmiştir (Keyt ve ark., 2020).

2.2.3.4.5. İmmünoglobulin E

Belirtilen beş immünoglobulin izotipinden biri olan immünoglobulin E atopik durumlarda ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarını indüklemekte önemli rol oynar (Galli ve Tsai, 2012). IgE ayrıca parazit enfeksiyonlarına karşı bağışıklıkta önemli katkıda bulunur. IgE Fc reseptörü tarafından mast hücreleri ve bazofiller gibi efektör hücrelere sıkıca bağlanır. Bu reseptör IgE tarafından gerçekleştirilen immünolojik yanıtları kolaylaştırır (Untersmayr ve ark., 2010).

T hücreleri ve mast hücreleri, B hücreleri tarafından IgE sentezine yardımcı olan sitokinleri IL-4 ve IL-13 serbest bırakır. IgE ve IL-4 mast hücreleri ve bazofillerde Fc epsilon ekspresyonunun arttırılmasına sağlar. Fc epsilon varlığı, daha fazla sayıda IgE antijen kompleksini bağlayabilir. IgE antijen kompleksleri, mast hücrenin alerjene duyarlılığını artırır (Pawankar ve ark., 2011; Ryan ve ark., 2008).

IgE'nin Fc-epsilon-RI'ye bağlanması, mast hücrelerinin ve bazofillerin degranülasyonuna yol açar. Fc-epsilon-RII'ye bağlanma, antijen sunumu, B hücresi farklılaşması ve IgE sentezinin düzenlenmesi için önemlidir. Her iki reseptörün ekspresyonu, dolaşımdaki IgE seviyeleri ile pozitif olarak ilişkilidir. (McSharry ve ark., 1999; Oettgen, 2016; Ra ve ark., 2012).

IgE monomer yapıdadır. Doku yarı ömrü uzundur ancak serum yarı ömrü iki gündür. Komplemanı sabitlemez veya plasentayı geçmez. Alerjik hastalıklarda, bazı birincil immün yetmezliklerde, paraziter ve viral enfeksiyonlarda, bazı enflamatuar hastalıklarda, bazı malignitelerde ve diğer birkaç hastalıkta artmış total serum IgE görülür (Bengtén ve ark., 2000; Oettgen, 2016).

2.2.3.4.6. İmmünoglobulin D

IgD antikorunun moleküler ağırlığı 185 kDa'dır ve tüm immünoglobülinlerin toplam miktarının yaklaşık %0.25'ini temsil eder (Rogentine ve ark., 1966). IgD bir monomerdur. Normal insan serumunda zor saptanabilir. IgD esas olarak olgun, naif B hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir ve C terminalinde hücre zarına tutunmasını sağlayan ekstra amino asitlere sahiptir. 170 Kd'lik bir molekül ağırlığı ve üç günlük bir yarı ömre sahiptir. (Bengtén ve ark., 2000; Drenth ve ark., 1994; Van Der Hilst ve

ark., 2008). Bakterilere, havadaki antijenlere ve gıda antijenlerine sürekli maruz kalma sonucu üretilir (Arpin ve ark., 1998, Chen ve ark., 2009). Görevi hakkında çok az şey bilinmektedir. Yüksek düzeyler otoinflamatuvar klinik bir tablo ile ilişkilidir. IgD'nin bazofilleri ve mast hücrelerini aktive ettiğini gösteren bazı veriler vardır (Bengtén ve ark., 2000; Drenth ve ark., 1994; Van Der Hilst ve ark., 2008). Hiper-IgD sendromu artralji, artrit, birkaç gün süren aralıksız ateş, splenomegali, lenfadenopati, döküntü ve karın ağrısı atakları ile karakterize klinik bir tablodur (Drenth ve ark., 1994; Van Der Hilst ve ark., 2008).

2.2.3.5 Primer immün yetmezlikler (Doğuştan immünite kusurları)

Birincil immün yetmezlik hastalıkları, çoğu kalıtsal olan 460'den fazla bağışıklık kusurunu kapsar. Bu durumlar, hüморal ve hücrel bağışıklığı etkileyen immün yetersizlikler dâhil olmak üzere 10 ana gruba ayrılır. Bunlar, sendromik özelliklerle kombine immün yetmezlikler, ağırlıklı olarak antikor eksiklikleri, fagosit sayısı ve işlevinin doğuştan kusurları, otoinflamatuvar bozukluklar, kemik iliği yetmezliği ve diğer birincil immün yetmezliklerdir (Tangye ve ark., 2019; Tangye ve ark., 2021).

Bu sınıflandırma şemasında birincil hüморal immün yetmezlikler ağırlıklı olarak antikor eksiklikleridir. Bunlar azalmış B hücre sayıları ve bozulmuş antikor üretimiyle sonuçlanan B hücresi anormallikleridir (Tangye ve ark., 2019; Tangye ve ark., 2021).

İmmün yetmezliklerde enfeksiyon bulguları ve izole edilmiş enfeksiyöz organizma tipleri olan bir hastada şüphelenilmelidir. Antikorlar, sinopulmoner yol ve mukozal yüzeylerin korunmasında önemli bir rol oynar. Bu nedenle etkilenen kişilerde sıklıkla tekrarlayan orta kulak iltihabı, sinüzit ve pnömoni gelişir (Gathmann ve ark., 2014). Klasik patojenler, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gibi polisakkarit kapsüllü bakterilerden oluşur. Dikkat edilmesi gereken, enfeksiyonlar mukozal yüzeylerle sınırlı değildir. Bakteriyemi, menenjit, osteomyelit ve subakut enfeksiyöz artrit gibi invaziv enfeksiyonlar, antikor eksikliği nedeniyle ortaya çıkabilir ve karakteristik kapsüllü bakterilere ek olarak *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Mycoplasma* türleri etkindir (Oksenhendler ve ark., 2008; Winkelstein ve ark., 2006).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde, 01.01.2022-01.05.2022 tarihleri arasında, çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine gelen sağlıklı çocuklar dâhil edilerek, prospektif olarak yapılmıştır. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Etik kurul no: E-16214662-050.01.04-70471-178) onay alınmıştır. Bu çalışma SAÜ BAP projesi ile desteklenmiştir (BAP onay no:2021-7-25-121). Çalışmaya polikliniğine gelen çalışma için onamı alınan, 200 sağlıklı çocuk dâhil edilmiştir. Özellikle araştırmaya dâhil edilme durumu değerlendirilirken aynı hekim tarafından anamnez, fizik muayene bulguları ile birlikte kliniğine göre, karar verilmiştir.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme

Çalışmaya katılan 200 sağlıklı Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı çocuktan yaş gruplarına göre eşit olacak şekilde 100'ü erkek, 100'ü kız olan; yaş gruplarına göre oluşturulan 10 grupta yirmişer çocuk yer almaktadır. Her yirmişerli grupta 10 erkek 10 kız eşit dağılmıştır. 200 çocuk Sakarya ilinde yaşamaktadır. Yaş aralığı 1 ay- 18 yaş arasında tutulmuştur.

3.1.1. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri

- 1) 1ay-18 yaş arası sağlıklı çocuklar
- 2) Bilinen kronik bir hastalık öyküsünün olmaması
- 3) Enfeksiyon şüphesi, öyküsü ve ilaç kullanımının olmaması
- 4) Konjenital hastalık ve anomali bulunmaması
- 5) T.C. Vatandaşı olmak
- 6) Çalışma için onamı olan hastalar

3.2. Numunelerin Alınması ve Çalışılması

Çalışmaya dâhil edilen hastalardan standart güvenlik önlemlerine uygun olarak venöz kan numuneleri bir adet jelli tüpe alındı. Mikrobiyoloji Laboratuvarında 5,000 devirde 10 dakika santrifüj edilen kanların serum kısmı ayrılarak -80 C⁰ de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma gününde oda ısısında bekletilen numunelerden IgG, IgA, IgM düzeylerinin tespiti N antiserum insan IgG, IgA, IgM kitleri (S. Healthineers, Almanya) kullanılarak S. BNII (S. Diagnostics, Germany) cihazı ile firma önerileri doğrultusunda çalışıldı. Çalışma öncesi sonuçların geçerliliğini değerlendirebilmek için normal, yüksek ve düşük seviyelerde kontrol serumları kullanılarak iç kalite ve dış kalite kontrol (RIQAS Uluslararası Kalite Değerlendirme Şeması, Birleşik Krallık) çalışması yapıldı. Çalışmada ölçülen serum immünoglobulin değerleri mg/dL olarak ifade edildi.

Nefelometrik yöntem, otomatize presipitasyon yöntemlerindendir. Presipitasyon reaksiyonu, çözünür haldeki antijenlerin özgül antikorlarla birleşmesi ve kafes oluşturarak çözünür olmayan presipitat oluşturma esasına dayanmaktadır. Bir solüsyon içinde partiküller elektromanyetik radyasyona maruz kalması durumunda üç reaksiyon gerçekleşmektedir. Işığın bir kısmı partiküller tarafından absorbe edilebilir, bir kısmı solüsyon içinde geçebilir veya üçüncü olasılık değişik yönlerde yayılım yapabilir. Nefelometre yöntemi bir solüsyon içinde karşılaşan ve birleşerek bulanıklık oluşturan antijen-antikor kompleksinin içinden geçen ışığın saçılım yoğunluğunu ölçme prensibine dayanmaktadır. Saçılan ışık miktarı solüsyon içindeki partiküllerin sayısı ve büyüklüğüne bağlı olarak değişmektedir. Saçılan ışığın yoğunluğu lazer kullanılarak farklı açılardan saçılım dedektörleri tarafından ölçülmektedir. Bulanık bir sıvıdan saçılan ışık miktarı geçen ışık miktarından daha fazla olması nedeni ile nefelometrik yöntemlerin saptama sınırı daha düşüktür. Bu nedenle nefelometrik yöntemlerin duyarlılığı diğer otomatize presipitasyon yöntemlerine göre daha yüksektir. Nefelometrik yöntemler serum ve biyolojik sıvılarda immünoglobülin düzeylerinin tespiti amacı ile kullanılmaktadır.

3.3. İstatistiksel Analizler

Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normallik testi sonuçlarına göre cinsiyetler arasındaki IgG, IgA ve IgM değerlerini karşılaştırmak için iki bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Yaş grupları arasında IgG, IgA ve IgM değerlerini karşılaştırmak için tek yönlü ANOVA kullanıldı. Tek yönlü ANOVA sonuçlarına göre yaş grupları arasındaki ikili karşılaştırmalarda Tukey HSD testi kullanıldı. İmmünoglobulin değerleri dağılım aralığı normal olduğu için aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. <0.05 p değeri anlamlı kabul edildi. Analizler hazır istatistiksel yazılım kullanılarak yapıldı (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Referans aralıklarının belirlenmesinde Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) C28-A3 kılavuzunda belirtilen standartlar kullanılmıştır. Kişi sayısı 120'den az olduğu için %95 referans aralıkları belirlenirken Robust yöntemi kullanılmıştır Uç değerleri çıkarmak için Reed yöntemi kullanılmıştır. Robust yöntemine göre referans aralıklarını hesaplamak için MedCalc İstatistik Yazılımı kullanıldı (MedCalc® Statistical Software version 20.114, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022)(Gary L. H. 2008).

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 200 sağlıklı çocuktan yaş gruplarına göre eşit olacak şekilde 100 tanesi erkek, 100 tanesi kız olan; yaş gruplarına göre oluşturulan 10 grupta yirmişer çocuk yer almaktadır.

Tablo 4.1. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda serum immunoglobulin düzeylerinin dağılımı.

	n	A. Ort $\pm$ SS	Min.-Max.
IgG	200	885,98 $\pm$ 395,93	141-1830
IgA	200	91,82 $\pm$ 77,88	6-359
IgM	200	94,22 $\pm$ 49,85	18-285

(Kısaltmalar n: Hasta sayısı, A. Ort: Aritmetik ortalama, Min: Minimum, Max: Maksimum)

Tablo 4.1.'de 200 sağlıklı çocuğun IgG, IgA ve IgM değerleri standart sapmaya göre aritmetik ortalamaları ve minimum maksimum değerleri yer almaktadır. Her yaş grubundan 200 çocuğun aritmetik ortalamaya göre IgG 885,98 mg/dl; IgA 91,82 mg/dl; IgM 94,22 mg/dl olarak bulunmuştur. Yine aynı grupta minimum ve maksimum değerler IgG 141-1830 mg/dl, IgA 6-359 mg/dl, IgM 18-285 mg/dl olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda serum immunoglobulin düzeylerinin referans aralıkları.

	%95 Referans Aralığı	
	Alt Sınır (%90 GA)	Üst Sınır (%90 GA)
IgG	93,28 (29,00 - 160,24)	1661,28 (1581,88 - 1734,29)
IgA	0 (0 - 0)	235,17 (213,48 - 255,49)
IgM	0 (0 - 1,270)	189,28 (177,30 - 200,86)

(Kısaltmalar GA: Güven Aralığı)

Tablo 4.2.'de 200 çocukta çıkan sonuçlar gösterilmiştir. %95 referans aralığı alınarak %90 güven aralığı alt ve üst sınırlar IgG 93,28-1661,28 mg/dl; IgA 0-235,17 mg/dl; IgM 0-189,28 mg/dl olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine göre serum immunoglobulin düzeylerinin dağılımı.

	Cinsiyet	n	A. Ort ± SS	Min.-Max.	p
IgG	Erkek	100	943,58±413,98	141-1830	0,039
	Kız	100	828,38±370,17	145-1760	
IgA	Erkek	100	94,87±82,35	6-359	0,580
	Kız	100	88,76±73,43	7-350	
IgM	Erkek	100	92,8±49,75	18-256	0,688
	Kız	100	95,64±50,16	18-285	

(Kısaltmalar n: Hasta sayısı, A. Ort: Aritmetik ortalama, Min: Minimum, Max: Maksimum)

Tablo 4.3.'de kız ve erkek cinsiyetlere göre IgG, IgA ve IgM değerleri 100'er çocuk olacak şekilde ikiye ayrılmış ve IgG sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0.05$) aritmetik ortalama erkeklerde 943,58 mg/dl olarak bulunurken kızlarda 828 mg/dl bulunmuştur. IgA ve IgM değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p = 0,580$ ve $p = 0,688$).

Tablo 4.4. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine göre serum immunoglobulin düzeylerinin referans aralıkları.

	Cinsiyet	%95 Referans Aralığı	
		Alt Sınır (%90 GA)	Üst Sınır (%90 GA)
IgG	Erkek	114,81 (15,94 - 222,36)	1768,73 (17,3692 - 1872,47)
	Kız	74,51 (-10,82 - 163,11)	1552,68 (1437,43 - 1656,47)
IgA	Erkek	0 (0-63,60)	248,89 (216,51 - 278,67)
	Kız	0 (0 - 51,02)	224,35 (194,82 - 252,74)
IgM	Erkek	0 (0 - 2,21)	188,51 (171,44 - 204,186)
	Kız	0 (0 - 6,65)	192,37 (174,47 - 208,45)

(Kısaltmalar GA: Güven Aralığı)

Tablo 4.4.'de IgG, IgA ve IgM değerleri kız ve erkek gruplarına bölünerek 100'er eşit hastada %95 referans aralığı %90 güven aralığı alınarak alt ve üst sınırlar saptanmıştır. Sırasıyla IgG erkeklerde 114,81-1768,73 mg/dl kızlarda 74,51-1552,68 mg/dl, IgA erkeklerde 0-248,89 mg/dl kızlarda 0-224,35 mg/dl, IgM erkeklerde 0-188,51 mg/dl kızlarda 0-192,37 mg/dl olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4.5. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına göre serum immünoglobulin düzeylerinin dağılımı.

	Yaş	n	A. Ort $\pm$ SS	Min-Max	%95 Referans Aralığı Alt Sınır (%90 GA)	%95 Referans Aralığı Üst Sınır (%90 GA)
IgG	1-3 Ay	20	433,55 $\pm$ 137,11	227-770	45,72 (0- 113,97)	677,11 (606,64 - 773,06)
	4-6 Ay	20	382,15 $\pm$ 173,18	141-885	141,42 (81,17 - 191,10)	825,520 (764,34 - 904,92)
	7-12 Ay	20	618,1 $\pm$ 200,78	350-1010	236,02 (189,43 - 272,36)	972,82 (916,73 - 1044,81)
	13-24 Ay	20	671,1 $\pm$ 177,86	432-990	328,97 (284,73 - 363,04)	1118,46 (1061,27 - 1186,48)
	25-36 Ay	20	834,75 $\pm$ 193,52	437-1320	419,70 (369,16 - 457,53)	1261,89 (1204,99 - 1330,59)
	4-5 Yaş	20	994,4 $\pm$ 236,68	524-1400	507,68 (449,67 - 553,68)	1402,57 (1346,03 - 1471,82)
	6-8 Yaş	20	1162,75 $\pm$ 227,85	858-1600	592,34 (523,167 - 646,42)	1539,92 (1483,07 - 1608,34)
	9-11 Yaş	20	1177,1 $\pm$ 248,22	645-1520	673,13 (592,73 - 738,39)	1673,42 (1614,20- 1744,370)
	12-16 Yaş	20	1213,95 $\pm$ 229,63	877-1620	749,51 (648,78 - 831,55)	1802,49 (1729,70 - 1888,42)
IgA	1-3 Ay	20	15,95 $\pm$ 12,02	6-47	0 (0 - 1,64)	36,36 (26,17 - 49,61)
	4-6 Ay	20	19,95 $\pm$ 12,7	7-63	0 (0 - 0)	53,39 (45,93 - 63,11)
	7-12 Ay	20	35,75 $\pm$ 23,29	12-114	0 (0 - 0)	72,26 (64,86 - 80,54)
	13-24 Ay	20	37,35 $\pm$ 10,95	15-52	0 (0 - 0,36)	93,9 (84,75 - 103,12)
	25-36 Ay	20	54,2 $\pm$ 16,04	24-84	2,29 (0 - 8,17)	119,23(107,38 - 130,39)
	4-5 Yaş	20	94,35 $\pm$ 20,9	55-135	13,24 (0 - 20,52)	149,16 (134,47 - 162,7)
	6-8 Yaş	20	130,25 $\pm$ 47,41	81-264	29,73 (14,8 - 38,98)	184,63(167,07 - 200,93)
	9-11 Yaş	20	160,45 $\pm$ 70,56	78-334	52,67 (35,85 - 65,42)	226,55 (205,78 - 246,3)
	12-16 Yaş	20	163,6 $\pm$ 49,58	87-234	82,99 (63,8 - 101,53)	275,84(251,43 - 301,84)
IgM	1-3 Ay	20	34,7 $\pm$ 16,48	18-87	2,78 (0 - 9,42)	63,58 (52,78 - 81,39)
	4-6 Ay	20	50,15 $\pm$ 25,71	18-136	11,56 (4,05 - 16,6)	89,45 (80,41 - 104,21)
	7-12 Ay	20	57,95 $\pm$ 21,25	28-115	19,59 (13 - 24,84)	114,57(106,56 - 126,48)
	13-24 Ay	20	85,4 $\pm$ 36,53	32-148	26,48 (19,4 - 32,93)	138,56 (130,8 - 149,28)
	25-36 Ay	20	100,45 $\pm$ 25,58	47-144	31,87 (23,65 - 39,25)	161,04(152,96 - 172,08)
	4-5 Yaş	20	121,1 $\pm$ 37,33	65-205	35,37 (25,93 - 43,33)	181,64(173,02 - 193,92)
	6-8 Yaş	20	118,15 $\pm$ 39,49	47-198	36,61 (26,3 - 45,45)	199,98(189,86 - 212,96)
	9-11 Yaş	20	102,2 $\pm$ 36,58	38-163	35,21 (23,54 - 45,21)	215,67 (203,3 - 231,12)
	12-16 Yaş	20	143,6 $\pm$ 57,71	47-285	30,79 (16,79 - 43,41)	228,35 (211,84 - 247,5)

(Kısaltmalar n: Hasta sayısı, A Ort: Aritmetik Ortalama, Min: Minimum, Max: Maksimum, GA: Güven Aralığı)

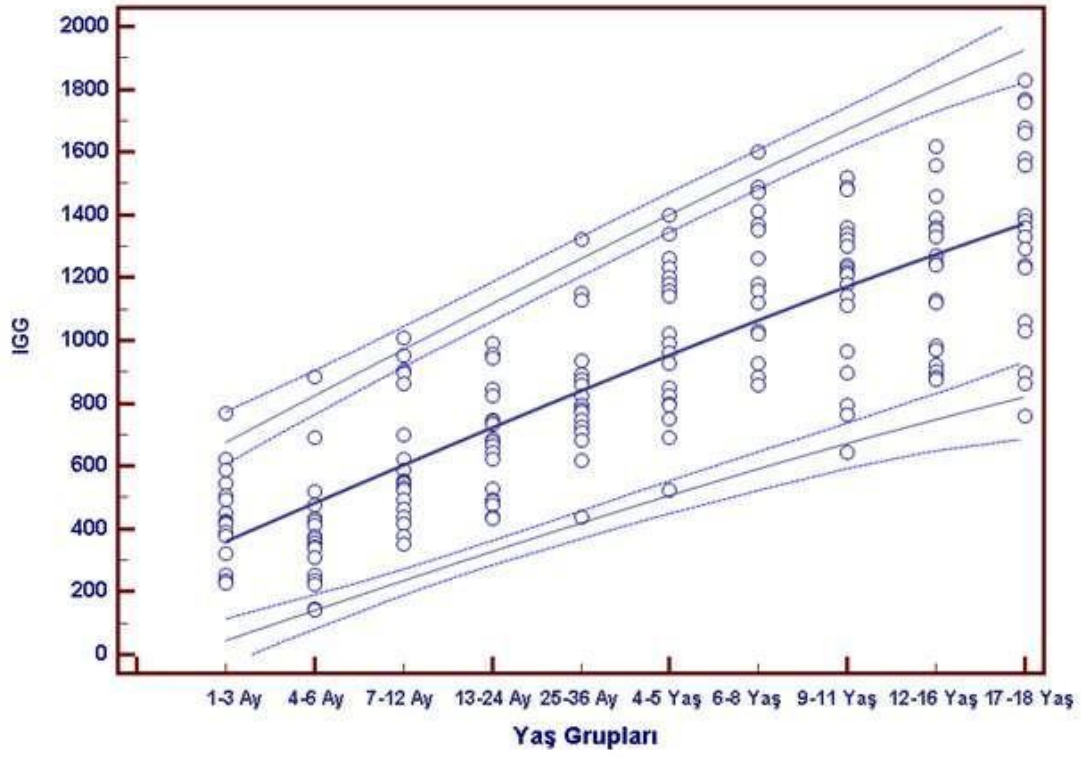
Tablo 4.5.'de yaş gruplarına göre IgG, IgA ve IgM değerlerinin aritmetik ortalaması, minimum maksimum değerleri ve %95 referans aralığına %90 güven aralığına göre alt ve üst sınırlar yer almaktadır. 17-18 yaş grubu güven aralığı hesaplamalarında kullanıldığından veri olarak verilememiştir.

Tablo 4.6. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına göre serum immünoglobulin düzeylerinin referans aralıkları.

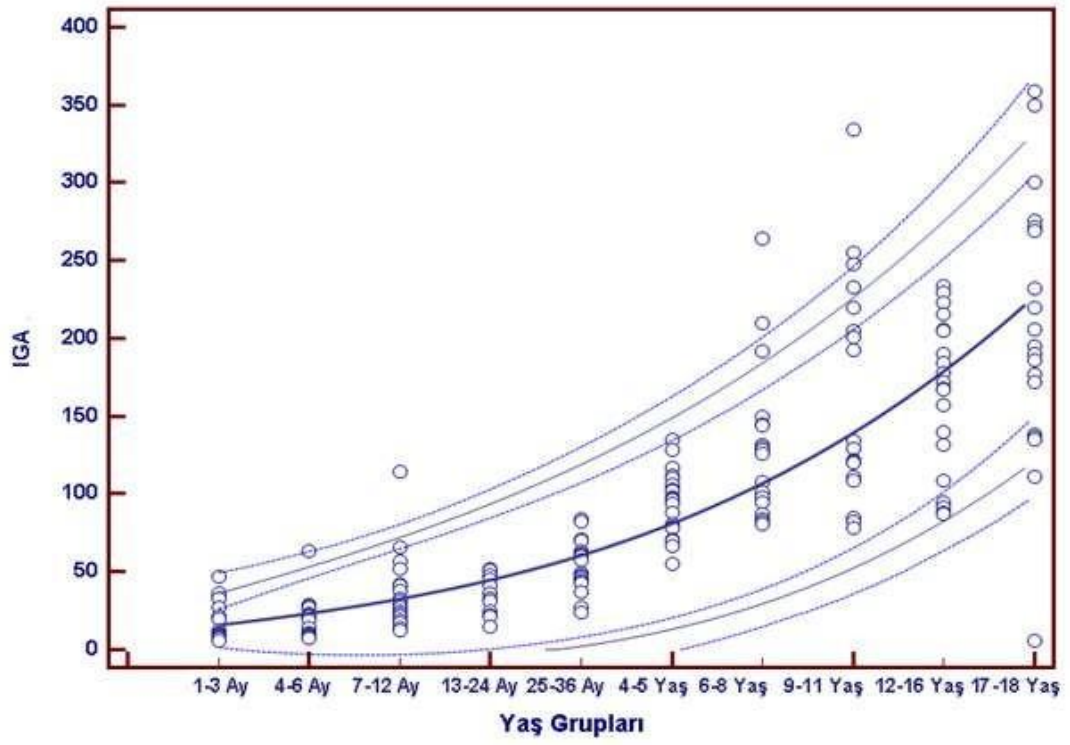
	Yaş	%95 Referans Aralığı	
		Alt Sınır (%90 GA)	Üst Sınır (%90 GA)
IgG	1-3 Ay	45,72 (0 - 113,97)	677,11 (606,64 - 773,06)
	4-6 Ay	141,42 (81,17 - 191,10)	825,520 (764,34 - 904,92)
	7-12 Ay	236,02 (189,43 - 272,36)	972,82 (916,73 - 1044,81)
	13-24 Ay	328,97 (284,73 - 363,04)	1118,46 (1061,27 - 1186,48)
	25-36 Ay	419,70 (369,16 - 457,53)	1261,89 (1204,99 - 1330,59)
	4-5 Yaş	507,68 (449,67 - 553,68)	1402,57 (1346,03 - 1471,82)
	6-8 Yaş	592,34 (523,167 - 646,42)	1539,92 (1483,07 - 1608,34)
	9-11 Yaş	673,13 (592,73 - 738,39)	1673,42 (1614,20 - 1744,370)
	12-16 Yaş	749,51 (648,78 - 831,55)	1802,49 (1729,70 - 1888,42)
IgA	1-3 Ay	0 (0 - 1,64)	36,36 (26,17 - 49,61)
	4-6 Ay	0 (0 - 0)	53,39 (45,93 - 63,11)
	7-12 Ay	0 (0 - 0)	72,26 (64,86 - 80,54)
	13-24 Ay	0 (0 - 0,36)	93,9 (84,75 - 103,12)
	25-36 Ay	2,29 (0 - 8,17)	119,23 (107,38 - 130,39)
	4-5 Yaş	13,24 (0 - 20,52)	149,16 (134,47 - 162,7)
	6-8 Yaş	29,73 (14,8 - 38,98)	184,63 (167,07 - 200,93)
	9-11 Yaş	52,67 (35,85 - 65,42)	226,55 (205,78 - 246,3)
	12-16 Yaş	82,99 (63,8 - 101,53)	275,84 (251,43 - 301,84)
IgM	1-3 Ay	2,78 (0 - 9,42)	63,58 (52,78 - 81,39)
	4-6 Ay	11,56 (4,05 - 16,6)	89,45 (80,41 - 104,21)
	7-12 Ay	19,59 (13 - 24,84)	114,57 (106,56 - 126,48)
	13-24 Ay	26,48 (19,4 - 32,93)	138,56 (130,8 - 149,28)
	25-36 Ay	31,87 (23,65 - 39,25)	161,04 (152,96 - 172,08)
	4-5 Yaş	35,37 (25,93 - 43,33)	181,64 (173,02 - 193,92)
	6-8 Yaş	36,61 (26,3 - 45,45)	199,98 (189,86 - 212,96)
	9-11 Yaş	35,21 (23,54 - 45,21)	215,67 (203,3 - 231,12)
	12-16 Yaş	30,79 (16,79 - 43,41)	228,35 (211,84 - 247,5)

(Kısaltmalar GA: Güven Aralığı)

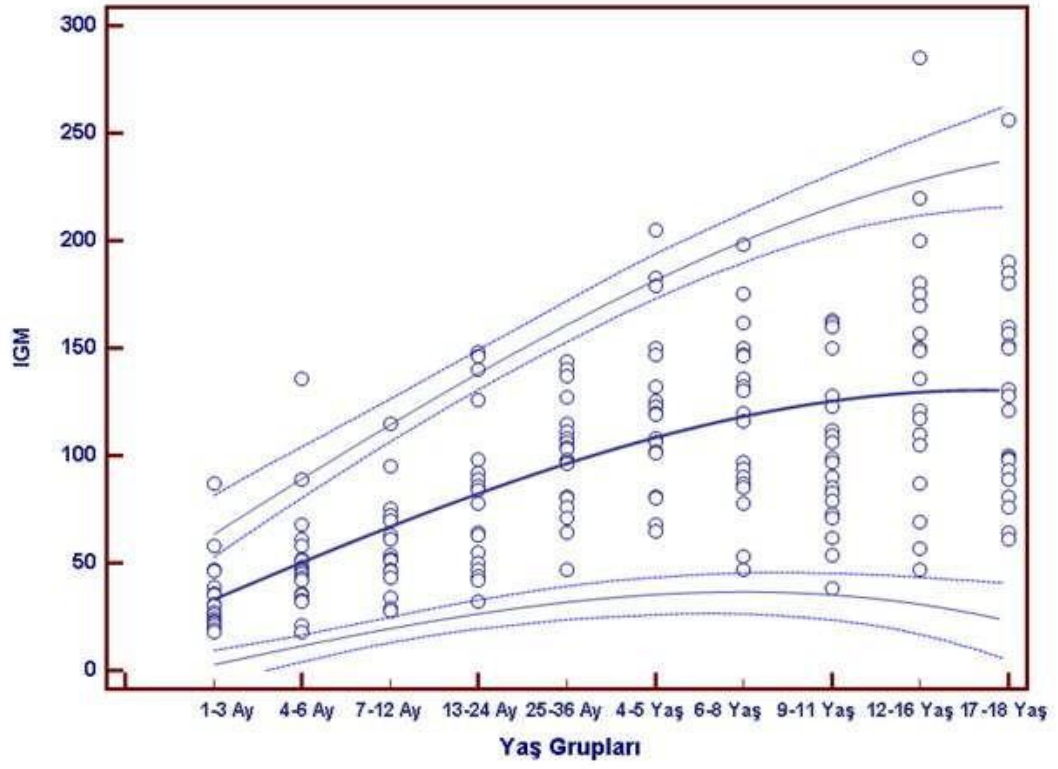
Tablo 4.6.'da IgG, IgA ve IgM değerlerinin yaş gruplarına göre %95 referans %90 güven aralığında alt ve üst sınırları bulunmaktadır.



Şekil 4.1. IgG düzeylerinin referans aralıkları, %95 referans aralığı %90 güven aralığı alt-üst sınırlar saptanmıştır.



Şekil 4.2. IgA düzeylerinin referans aralıkları, %95 referans aralığı %90 güven aralığı alt-üst sınırlar saptanmıştır.



Şekil 4.3. IgM düzeylerinin referans aralıkları, %95 referans aralığı %90 güven aralığı alt-üst sınırlar saptanmıştır.

Tablo 4.7. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre serum immünoglobulin düzeylerinin dağılımı.

	Yaş	Cinsiyet	n	A.Ort ± SS	Min-Max	p
IgG	1-3 Ay	Erkek	10	491,2±156,57	227-770	0,058
		Kız	10	375,9±88,25	236-505	
	4-6 Ay	Erkek	10	354,7±147,93	141-691	0,493
		Kız	10	409,6±199,39	145-885	
	7-12 Ay	Erkek	10	626,6±197,47	379-1010	0,856
		Kız	10	609,6±214,36	350-951	
	13-24 Ay	Erkek	10	688,4±179,88	475-959	0,676
		Kız	10	653,8±183,74	432-990	
	25-36 Ay	Erkek	10	908,8±185,3	726-1320	0,087
		Kız	10	760,7±180,39	437-1130	
	4-5 Yaş	Erkek	10	1175±159,98	849-1400	<0,001
		Kız	10	813,8±142,09	524-1020	
	6-8 Yaş	Erkek	10	1279,4±234,59	884-1600	0,017
		Kız	10	1046,1±155,95	858-1350	
	9-11 Yaş	Erkek	10	1219,7±216,05	763-1490	0,458
		Kız	10	1134,5±281,72	645-1520	
	12-16 Yaş	Erkek	10	1278,7±205,3	924-1620	0,216
		Kız	10	1149,2±244,65	877-1560	
	17-18 Yaş	Erkek	10	1413,3±355,14	863-1830	0,587
		Kız	10	1330,6±312,43	758-1760	
IgA	1-3 Ay	Erkek	10	12,1±8,44	6-33	0,161
		Kız	10	19,8±14,17	7-47	
	4-6 Ay	Erkek	10	16,4±8,59	7-28	0,220
		Kız	10	23,5±15,45	8-63	
	7-12 Ay	Erkek	10	41,7±30,73	14-114	0,273
		Kız	10	29,8±11,03	12-52	
	13-24 Ay	Erkek	10	36,2±11,82	15-52	0,651
		Kız	10	38,5±10,5	21-52	
	25-36 Ay	Erkek	10	56,5±10,19	43-71	0,536
		Kız	10	51,9±20,68	24-84	
	4-5 Yaş	Erkek	10	104,1±19,34	79-135	0,033
		Kız	10	84,6±18,37	55-106	
	6-8 Yaş	Erkek	10	148,4±57,34	82-264	0,087
		Kız	10	112,1±26,94	81-150	

Tablo 4.7. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre serum immünoglobulin düzeylerinin dağılımı (devamı).

IgA	9-11 Yaş	Erkek	10	176,7±87,17	82-334	0,316
		Kız	10	144,2±48,22	78-233	
	12-16 Yaş	Erkek	10	163,7±55,77	88-234	0,993
		Kız	10	163,5±45,61	87-230	
	17-18 Yaş	Erkek	10	192,9±95,77	6-359	0,489
		Kız	10	219,7±72,48	111-350	
IgM	1-3 Ay	Erkek	10	38,5±21,51	19-87	0,315
		Kız	10	30,9±8,88	18-46	
	4-6 Ay	Erkek	10	39,1±12,8	18-61	0,052
		Kız	10	61,2±30,99	32-136	
	7-12 Ay	Erkek	10	58,2±20,37	29-95	0,960
		Kız	10	57,7±23,2	28-115	
	13-24 Ay	Erkek	10	75,1±33,2	42-148	0,216
		Kız	10	95,7±38,47	32-146	
	25-36 Ay	Erkek	10	105±24,77	64-144	0,441
		Kız	10	95,9±26,86	47-137	
	4-5 Yaş	Erkek	10	119,7±33,79	65-179	0,872
		Kız	10	122,5±42,38	68-205	
	6-8 Yaş	Erkek	10	121,9±44,24	47-198	0,683
		Kız	10	114,4±36,1	53-175	
	9-11 Yaş	Erkek	10	107,8±42,15	54-163	0,508
		Kız	10	96,6±31,3	38-150	
	12-16 Yaş	Erkek	10	124,4±49,3	47-180	0,141
		Kız	10	162,8±61,48	57-285	
	17-18 Yaş	Erkek	10	138,3±58,63	64-256	0,397
		Kız	10	118,7±40,86	61-180	

(Kısaltmalar n: Hasta sayısı, A Ort: Aritmetik Ortalama, Min: Minimum, Max: Maksimum).

Tablo 4.7.'de yaş guruplarının erkek ve kızlarda aritmetik ortalaması minumum maksimum değerleri yer almaktadır. İstatistiksel olarak IgG değerleri arasındaki fark 3-5 ve 6-8 yaşta anlamlı bulunmuştur (p <0,001 ve 0,017, sırasıyla). IgG 3-5 yaşta erkeklerde aritmetik ortalaması 1175 mg/dl minumum maksimum 849-1400 mg/dl kızlarda aritmetik ortalaması 813 mg/dl minumum maksimum 524-1020 mg/dl olarak bulunmuştur (p <0,001). IgG 6-8 yaşta erkeklerde aritmetik ortalaması 1279 mg/dl minumum maksimum 884-1600 mg/dl kızlarda aritmetik ortalaması 1046

mg/dl minimum maksimum 858-1350 mg/dl olarak bulunmuştur (p= 0,017). IgA 3-5 yaşta erkeklerde aritmetik ortalaması 104 mg/dl minimum maksimum 79-135 mg/dl kızlarda aritmetik ortalaması 84 mg/dl minimum maksimum 55-106 mg/dl olarak bulunmuştur (p= 0,033). Diğer verilerde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4.8. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre serum immünoglobulin düzeylerinin dağılımı.

	Cinsiyet	Yaş	n	A.Ort ± SS	Min-Max	p
IgG	Erkek	1-3 Ay	10	491,2±156,57	227-770	<0,001
		4-6 Ay	10	354,7±147,93	141-691	
		7-12 Ay	10	626,6±197,47	379-1010	
		13-24 Ay	10	688,4±179,88	475-959	
		25-36 Ay	10	908,8±185,3	726-1320	
		4-5 Yaş	10	1175±159,98	849-1400	
		6-8 Yaş	10	1279,4±234,59	884-1600	
		9-11 Yaş	10	1219,7±216,05	763-1490	
		12-16 Yaş	10	1278,7±205,3	924-1620	
		17-18 Yaş	10	1413,3±355,14	863-1830	
	Kız	1-3 Ay	10	375,9±88,25	236-505	<0,001
		4-6 Ay	10	409,6±199,39	145-885	
		7-12 Ay	10	609,6±214,36	350-951	
		13-24 Ay	10	653,8±183,74	432-990	
		25-36 Ay	10	760,7±180,39	437-1130	
		4-5 Yaş	10	813,8±142,09	524-1020	
		6-8 Yaş	10	1046,1±155,95	858-1350	
		9-11 Yaş	10	1134,5±281,72	645-1520	
		12-16 Yaş	10	1149,2±244,65	877-1560	
		17-18 Yaş	10	1330,6±312,43	758-1760	
IgA	Erkek	1-3 Ay	10	12,1±8,44	6-33	<0,001
		4-6 Ay	10	16,4±8,59	7-28	
		7-12 Ay	10	41,7±30,73	14-114	
		13-24 Ay	10	36,2±11,82	15-52	
		25-36 Ay	10	56,5±10,19	43-71	

Tablo 4.8. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre serum immünoglobulin düzeylerinin dağılımı (devamı).

IgA	Kız	4-5 Yaş	10	104,1±19,34	79-135	<0,001
		6-8 Yaş	10	148,4±57,34	82-264	
		9-11 Yaş	10	176,7±87,17	82-334	
		12-16 Yaş	10	163,7±55,77	88-234	
		17-18 Yaş	10	192,9±95,77	6-359	
		1-3 Ay	10	19,8±14,17	7-47	
		4-6 Ay	10	23,5±15,45	8-63	
		7-12 Ay	10	29,8±11,03	12-52	
		13-24 Ay	10	38,5±10,5	21-52	
		25-36 Ay	10	51,9±20,68	24-84	
IgM	Erkek	4-5 Yaş	10	84,6±18,37	55-106	<0,001
		6-8 Yaş	10	112,1±26,94	81-150	
		9-11 Yaş	10	144,2±48,22	78-233	
		12-16 Yaş	10	163,5±45,61	87-230	
		17-18 Yaş	10	219,7±72,48	111-350	
		1-3 Ay	10	38,5±21,51	19-87	
		4-6 Ay	10	39,1±12,8	18-61	
		7-12 Ay	10	58,2±20,37	29-95	
		13-24 Ay	10	75,1±33,2	42-148	
		25-36 Ay	10	105±24,77	64-144	
IgM	Kız	4-5 Yaş	10	119,7±33,79	65-179	<0,001
		6-8 Yaş	10	121,9±44,24	47-198	
		9-11 Yaş	10	107,8±42,15	54-163	
		12-16 Yaş	10	124,4±49,3	47-180	
		17-18 Yaş	10	138,3±58,63	64-256	
		1-3 Ay	10	30,9±8,88	18-46	
		4-6 Ay	10	61,2±30,99	32-136	
		7-12 Ay	10	57,7±23,2	28-115	
		13-24 Ay	10	95,7±38,47	32-146	
		25-36 Ay	10	95,9±26,86	47-137	

(Kısaltmalar n: Hasta sayısı, A Ort: Aritmetik Ortalama, Min: Minimum, Max: Maksimum).

Tablo 4.9. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre serum immünoglobulin düzeylerinin referans aralıkları.

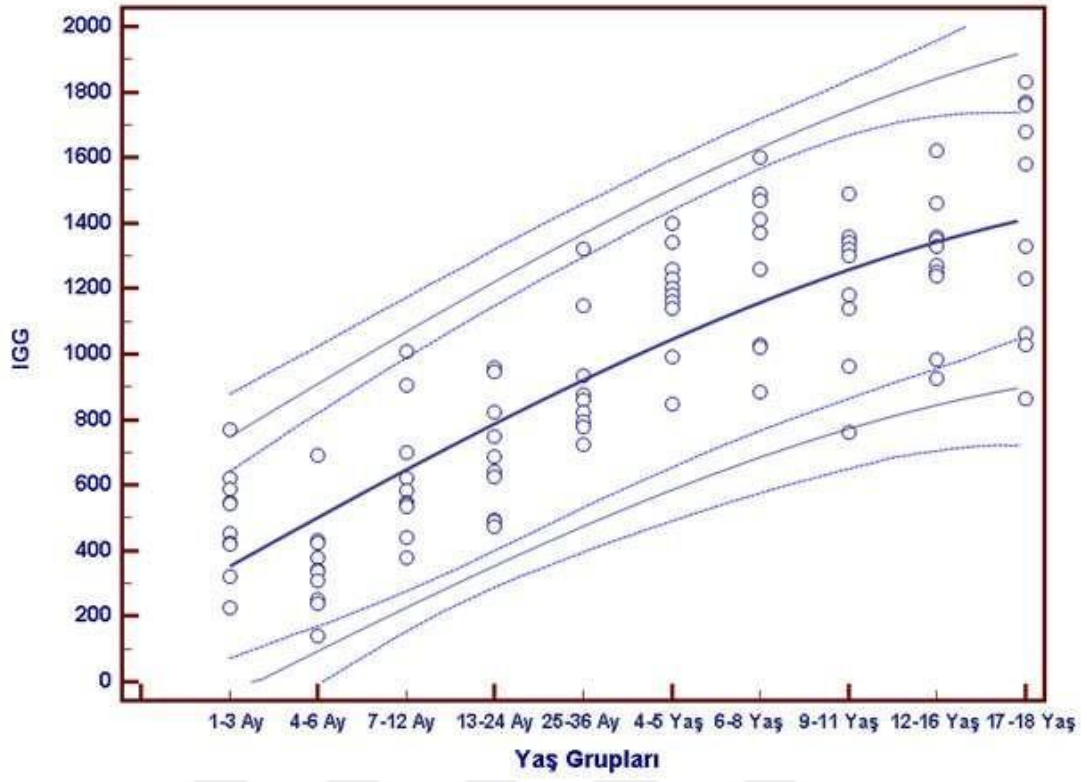
	Cinsiyet	Yaş	%95 Referans Aralığı	
			Alt Sınır (%90 GA)	Üst Sınır (%90 GA)
IgG	Erkek	1-3 Ay	0 (0 - 71,5)	748,51 (640,23 - 877,48)
		4-6 Ay	94,68 (-7,64 - 169,99)	910,91 (819,49 - 1024,43)
		7-12 Ay	227,68 (153,85 - 276,87)	1069,65 (989,05 - 1173,13)
		13-24 Ay	355,15 (289,57 - 401,36)	1222,87 (1148,36 - 1320,77)
		25-36 Ay	475,28 (396,51 - 531,81)	1368,74 (1296,68 - 1459,99)
		4-5 Yaş	586,22 (490,8 - 654,05)	1505,42 (1439,18 - 1594,72)
		6-8 Yaş	686,13 (576,09 - 766,99)	1631,07 (1566,88 - 1718,94)
		9-11 Yaş	773,18 (649,6 - 864,56)	1743,86 (1668,2 - 1836,78)
		12-16 Yaş	845,52 (705,34 - 956,86)	1841,95 (1726,21 - 1958,73)
	Kız	1-3 Ay	113,15 (18,65 - 191,91)	604,56 (524,44 - 747,95)
		4-6 Ay	182,72 (108,39 - 244,59)	736,03 (664,85 - 852,16)
		7-12 Ay	253,06 (189,61 - 303,64)	868,26 (801,72 - 966,49)
		13-24 Ay	324,53 (264,68 - 372,23)	1001,64 (934,69 - 1092,23)
		25-36 Ay	397,53 (334,94 - 450,7)	1136,53 (1070,81 - 1225,94)
		4-5 Yaş	472,43 (400,57 - 533,82)	1273,33 (1208,11 - 1364,56)
		6-8 Yaş	549,61 (461,03 - 622,07)	1412,41 (1346,16 - 1506,02)
		9-11 Yaş	629,45 (520,25 - 719,34)	1554,15 (1481,92 - 1654,99)
		12-16 Yaş	712,34 (567,98 - 830,96)	1698,93 (1610,44 - 1815,28)
IgA	Erkek	1-3 Ay	0 (0 - 12,29)	23,23 (13,23 - 40,73)
		4-6 Ay	0 (0 - 2,72)	48,96 (39,61 - 62,8)
		7-12 Ay	0 (0 - 0,58)	76,13 (65,72 - 91,19)
		13-24 Ay	0 (0 - 0,76)	105,44 (92,19 - 123,17)
		25-36 Ay	0 (0 - 5,69)	137,61 (120,91 - 158,89)
		4-5 Yaş	5 (0 - 15,38)	173,35 (153,88 - 199,37)
		6-8 Yaş	16,11 (0 - 30,72)	213,37 (190,5 - 243,22)
		9-11 Yaş	32,22 (0 - 52,35)	258,4 (232,33 - 295,35)
		12-16 Yaş	54,04 (11,12 - 83,17)	309,14 (276,03 - 354,53)
	Kız	1-3 Ay	0 (0 - 1,02)	45,62 (35,82 - 63,01)
		4-6 Ay	0 (0 - 0)	55,18 (47,71 - 68,51)
		7-12 Ay	0 (0 - 0)	66,85 (59,68 - 78,44)
		13-24 Ay	0,95 (0 - 6,46)	81,69 (73,39 - 93,14)
		25-36 Ay	10,38 (0 - 17,56)	100,74 (89,92 - 112,35)
		4-5 Yaş	25,09 (11,73 - 35,02)	125,06 (111,16 - 139,35)

Tablo 4.9. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre serum immünoglobulin düzeylerinin referans aralıkları (devamı).

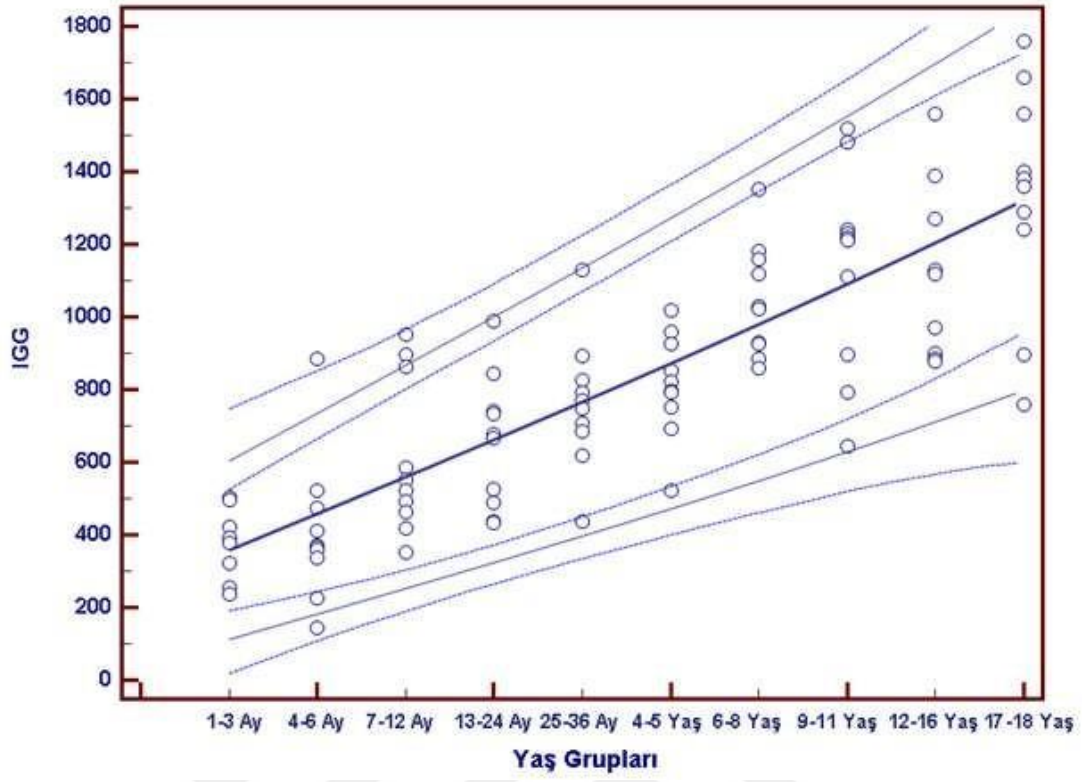
	6-8 Yaş	46,12 (31,67 - 59,11)	155,71 (138,36 - 173,65)
	9-11 Yaş	74,53 (56,14 - 90,62)	193,74 (172,41 - 216,46)
	12-16 Yaş	111,37 (86,34 - 132,71)	240,2 (213,51 - 270)
IgM	1-3 Ay	2,76 (0 - 11,09)	64,09 (47 - 87,68)
	4-6 Ay	9,63 (0 - 15,97)	88,61 (75,21 - 108,37)
	7-12 Ay	15,99 (5,36 - 22,96)	112,63 (102,37 - 130,04)
	13-24 Ay	21,59 (9,4 - 30,15)	135,88 (126,91 - 150,74)
	Erkek 25-36 Ay	26,18 (11,63 - 36,18)	158,12 (149,15 - 172,55)
	4-5 Yaş	29,5 (13,68 - 40,51)	179,1 (169,32 - 193,95)
	6-8 Yaş	31,3 (14,43 - 42,58)	198,55 (187,11 - 215,4)
	9-11 Yaş	31,32 (14,09 - 43,38)	216,23 (201,19 - 236,39)
	12-16 Yaş	29,31 (10,35 - 44,78)	231,88 (209,64 - 257,05)
	1-3 Ay	4,36 (0 - 15)	62,85 (48,61 - 97,23)
	4-6 Ay	14,1 (1,63 - 22,3)	90,11 (77,78 - 117,31)
	7-12 Ay	22,91 (12,19 - 30,54)	116,42 (104,69 - 137,65)
	13-24 Ay	30,3 (19,65 - 38,84)	141,32 (129,13 - 159,08)
	Kız 25-36 Ay	35,81 (24,07 - 45,55)	164,34 (151,7 - 182,22)
	4-5 Yaş	38,96 (25,33 - 49,43)	185,01 (171,58 - 205,51)
	6-8 Yaş	39,29 (23,64 - 51,08)	202,85 (188,31 - 228,62)
	9-11 Yaş	36,33 (17,63 - 50,54)	217,4 (200,38 - 249,08)
	12-16 Yaş	29,6 (5,67 - 47,75)	228,18 (207,42 - 266,62)

(Kısaltmalar GA: Güven Aralığı).

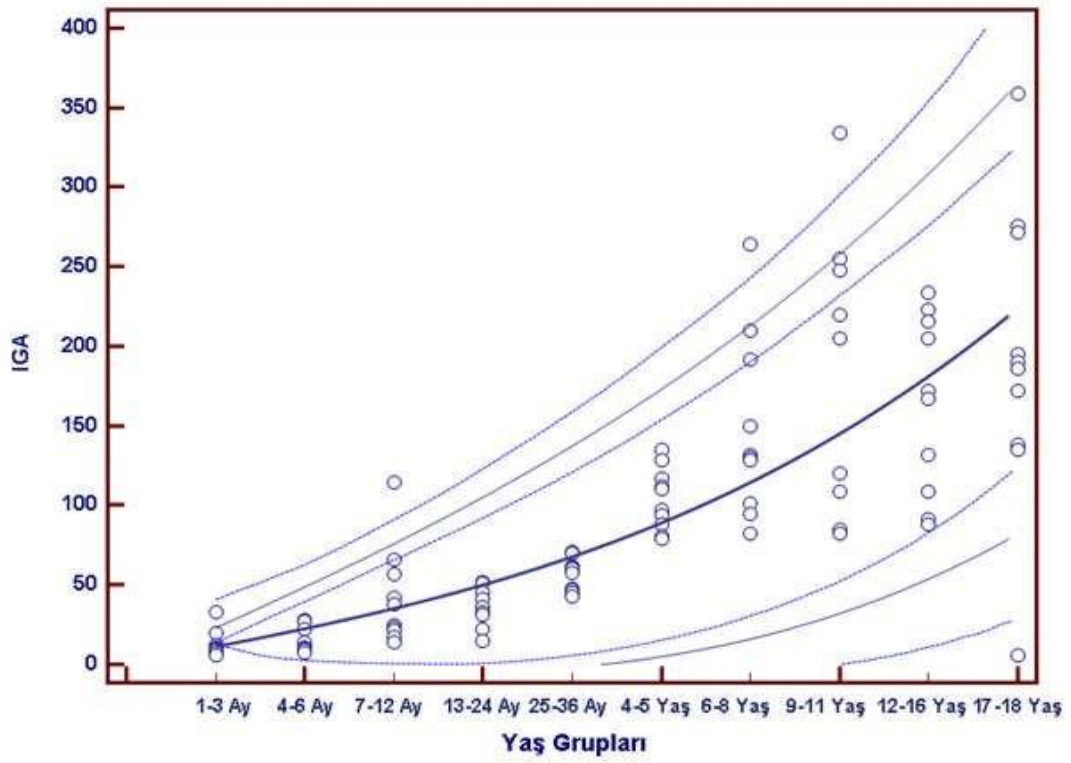
Tablo 4.9.'da IgG, IgA ve IgM değerlerinin yaş gruplarına ve cinsiyete göre %95 referans %90 güven aralığı alınarak alt-üst sınırları yer almaktadır.



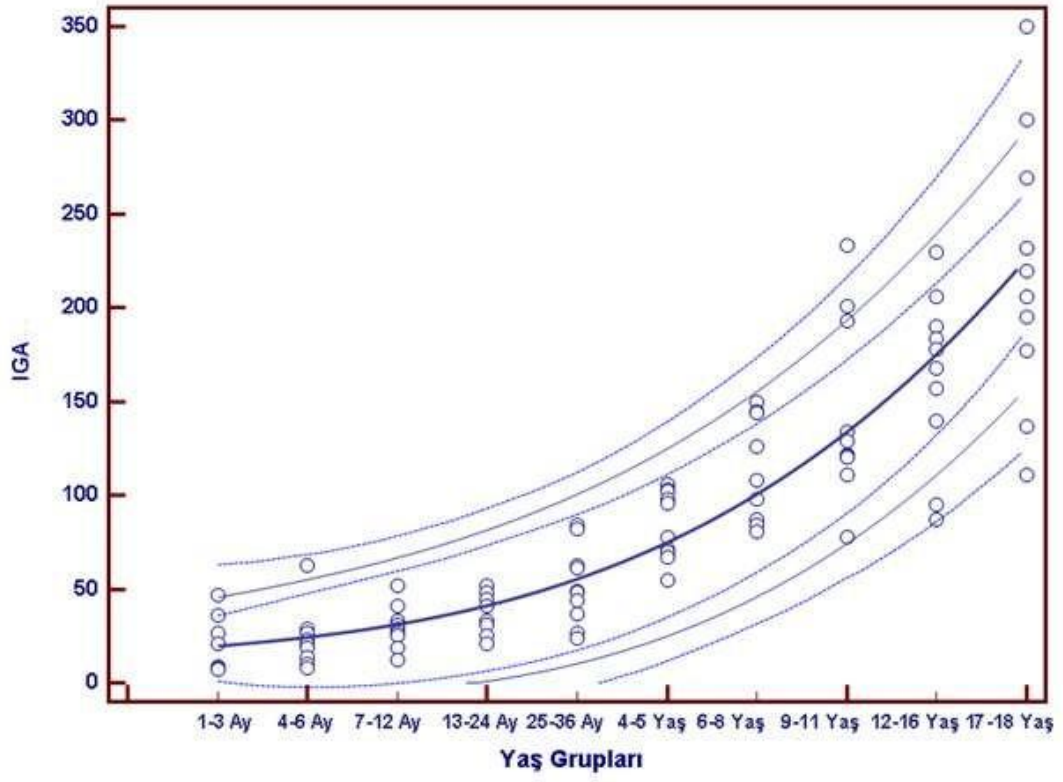
Şekil 4.4. Erkeklerde IgG düzeylerinin referans aralıkları, %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar saptanmıştır.



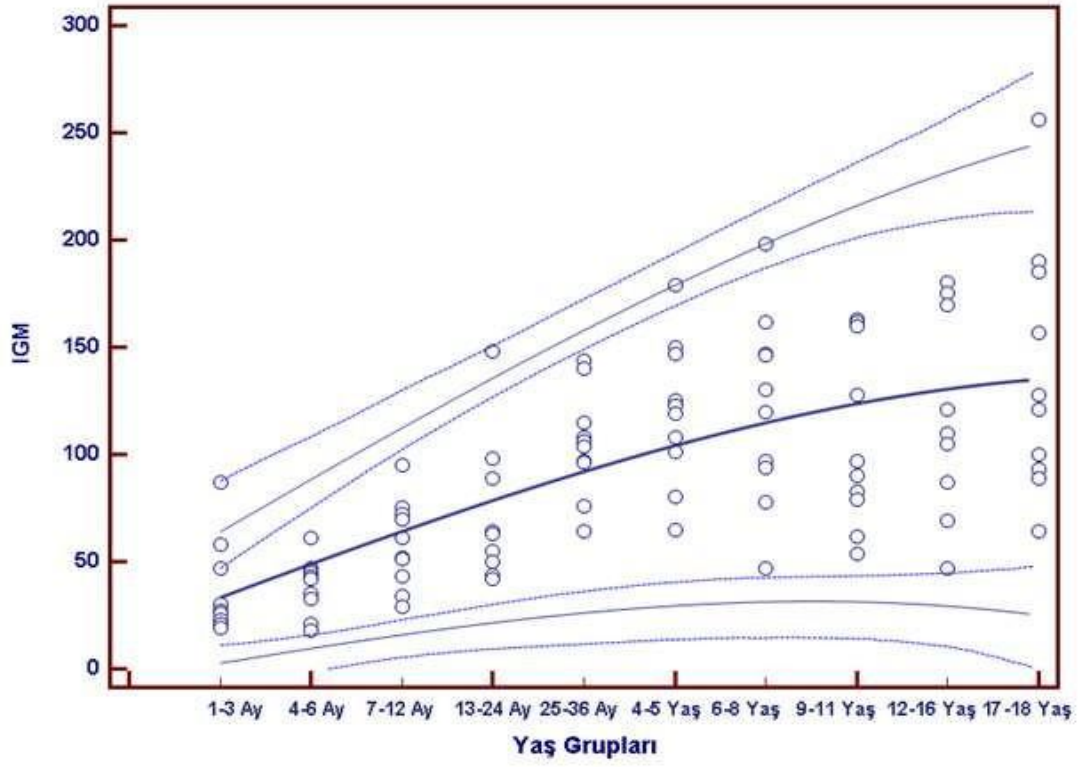
Şekil 4.5. Kızlarda IgG düzeylerinin referans aralıkları, %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar saptanmıştır.



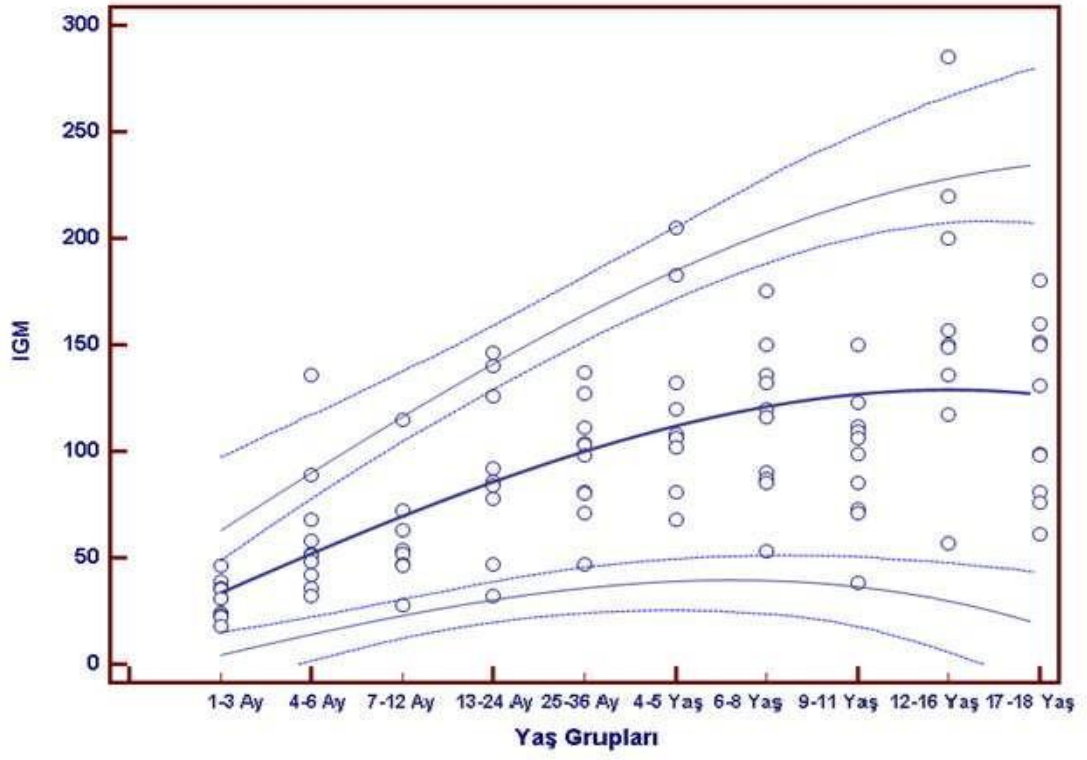
Şekil 4.6. Erkeklerde IgA düzeylerinin referans aralıkları, %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar saptanmıştır.



Şekil 4.7. Kızlarda IgA düzeylerinin referans aralıkları, %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar saptanmıştır.



Şekil 4.8. Erkeklerde IgM düzeylerinin referans aralıkları, %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar saptanmıştır.



Şekil 4.9. Kızlarda IgM düzeylerinin referans aralıkları, %95 referans aralığında %90 güven aralığı ile alt ve üst sınırlar saptanmıştır.

Tablo 4.10. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına göre serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırmalı dağılımı.

	Yaş	Şahin O (2022) (n=20) A.Ort	Bayram RO ve ark., 2019 (n=30) A.Ort	Stiehm ER ve ark., 1966 (n=25) A.Ort
IgG	1-3 Ay	433,55±137,11	429.5±145.59	430±119
	4-6 Ay	382,15±173,18	482.43±236.8	427±186
	7-12 Ay	618,1±200,78	568.97±186.62	661±219
	13-24 Ay	671,1±177,86	761.7±238.61	762±209
	25-36 Ay	834,75±193,52	811.5±249.14	892±183
	4-5 Yaş	994,4±236,68	839.87±164.19	929±228
	6-8 Yaş	1162,75±227,85	1014.93±255.53	923±256
	9-11 Yaş	1177,1±248,22	1055.43±322.27	1124±235
	12-16 Yaş	1213,95±229,63	1142.07±203.83	946±124
	17-18 Yaş	1371,95±328,3	1322.77±361.89	1158±305
IgA	1-3 Ay	15,95±12,02	10.53±5.16	21±13
	4-6 Ay	19,95±12,7	19.86±9.77	28±18
	7-12 Ay	35,75±23,29	29.41±12.37	37±18
	13-24 Ay	37,35±10,95	37.62±17.1	50±24
	25-36 Ay	54,2±16,04	59.77±24.52	71±37
	4-5 Yaş	94,35±20,9	68.98±34.05	93±27
	6-8 Yaş	130,25±47,41	106.9±49.66	124±45
	9-11 Yaş	160,45±70,56	115.99±47.05	131±60
	12-16 Yaş	163,6±49,58	120.90±47.51	148±63
	17-18 Yaş	206,3±83,8	201.84±89.92	200±61
IgM	1-3 Ay	34,7±16,48	36.66±13.55	30±11
	4-6 Ay	50,15±25,71	75.44±29.73	43±17
	7-12 Ay	57,95±21,25	81.05±35.76	54±23
	13-24 Ay	85,4±36,53	122.57±41.63	58±23
	25-36 Ay	100,45±25,58	111.31±40.55	61±19
	4-5 Yaş	121,1±37,33	121.79±39.24	56±18
	6-8 Yaş	118,15±39,49	114.73±41.27	65±25
	9-11 Yaş	102,2±36,58	113.18±43.68	79±33
	12-16 Yaş	143,6±57,71	125.78±39.31	59±20
	17-18 Yaş	128,5±50,2	142.54±64.32	99±27

(Kısaltmalar n: Hasta Sayısı, A.Ort: Aritmetik Ortalama)

Çalışmamızda saptadığımız IgG, IgA ve IgM değerlerinin aritmetik ortalamaları farklı merkezlerde yapılan iki çalışmayla (Bayram RO ve ark., Stiehm ER ve ark.) karşılaştırılmıştır (Tablo 4.10. Tablo 4.11).

Tablo 4.11. 1 ay-18 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına göre serum immünoglobulin düzeylerinin karşılaştırmalı dağılımı ve istatistikleri.

	Yaş	Şahin O (2022) (n=20)	Bayram RO ve ark, (2019) (n=30)	p1	Stiehm ER et al, (1966) (n=25)	p2
		A.Ort±SS	A.Ort±SS		A.Ort±SS	
IgG	1-3 Ay	433,55±137,11	429,5±145,59	0,922	430±119	0,926
	4-6 Ay	382,15±173,18	482,43±236,8	0,111	427±186	0,412
	7-12 Ay	618,1±200,78	568,97±186,62	0,381	661±219	0,502
	13-24 Ay	671,1±177,86	761,7±238,61	0,154	762±209	0,129
	25-36 Ay	834,75±193,52	811,5±249,14	0,726	892±183	0,315
	4-5 Yaş	994,4±236,68	839,87±164,19	0,009	929±228	0,352
	6-8 Yaş	1162,75±227,85	1014,93±255,53	0,042	923±256	0,002
	9-11 Yaş	1177,1±248,22	1055,43±322,27	0,160	1124±235	0,467
	12-16 Yaş	1213,95±229,63	1142,07±203,83	0,251	946±124	<0,001
	17-18 Yaş	1371,95±328,3	1322,77±361,89	0,628	1158±305	0,029
IgA	1-3 Ay	15,95±12,02	10,53±5,16	0,033	21±13	0,188
	4-6 Ay	19,95±12,7	19,86±9,77	0,978	28±18	0,684
	7-12 Ay	35,75±23,29	29,41±12,37	0,216	37±18	0,840
	13-24 Ay	37,35±10,95	37,62±17,1	0,950	50±24	0,035
	25-36 Ay	54,2±16,04	59,77±24,52	0,001	71±37	0,066
	4-5 Yaş	94,35±20,9	68,98±34,05	0,005	93±27	0,855
	6-8 Yaş	130,25±47,41	106,9±49,66	0,104	124±45	0,654
	9-11 Yaş	160,45±70,56	115,99±47,05	0,010	131±60	0,138
	12-16 Yaş	163,6±49,58	120,90±47,51	0,004	148±63	0,371
	17-18 Yaş	206,3±83,8	201,84±89,92	0,861	200±61	0,771
IgM	1-3 Ay	34,7±16,48	36,66±13,55	0,648	30±11	0,259
	4-6 Ay	50,15±25,71	75,44±29,73	0,003	43±17	0,269
	7-12 Ay	57,95±21,25	81,05±35,76	0,013	54±23	0,557
	13-24 Ay	85,4±36,53	122,57±41,63	0,002	58±23	0,004

Tablo 4.11. 1 Ay-18 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına göre serum immunoglobulin düzeylerinin karşılaştırmalı dağılımı ve istatistikleri (devamı).

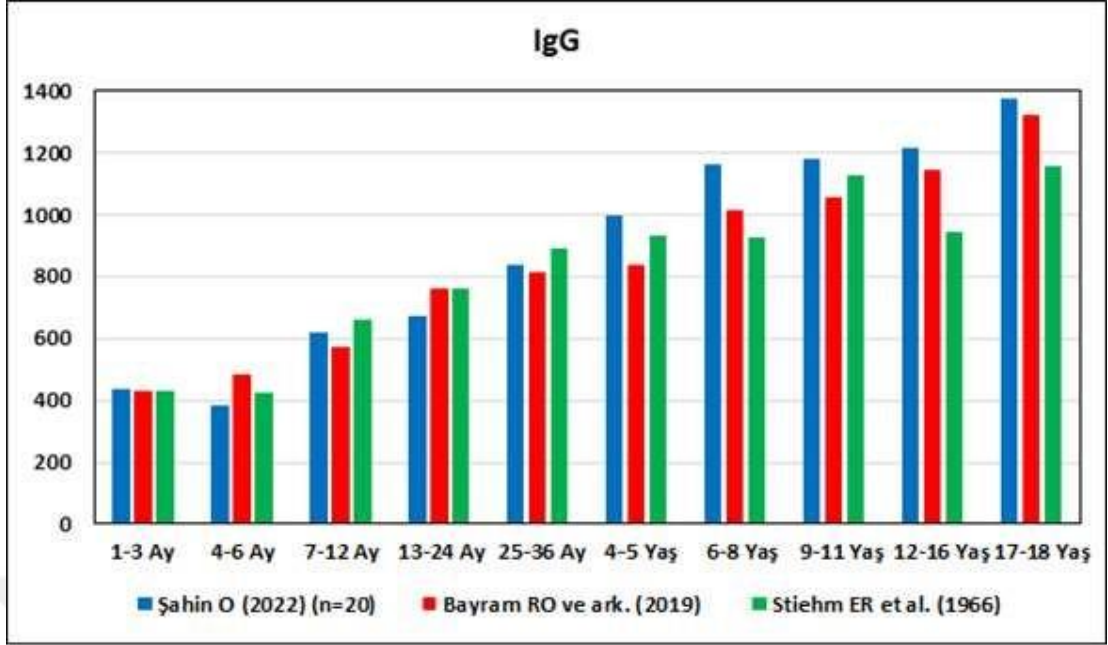
25-36 Ay	100,45±25,58	111,31±40,55	<0,001	61±19	<0,001
4-5 Yaş	121,1±37,33	121,79±39,24	0,951	56±18	<0,001
6-8 Yaş	118,15±39,49	114,73±41,27	0,772	65±25	<0,001
9-11 Yaş	102,2±36,58	113,18±43,68	0,358	79±33	0,031
12-16 Yaş	143,6±57,71	125,78±39,31	0,200	59±20	<0,001
17-18 Yaş	128,5±50,2	142,54±64,32	0,428	99±27	0,016

(p1 çalışmamız ve Konya’da yapılan çalışma istatistik bilgisi, p2 çalışmamız ve Amerika’da yapılan çalışma istatistik bilgisi)

Tablo 4.11.’de IgG, IgA ve IgM değerlerinin aritmetik ortalamalarının aynı yaş grupları ve sağlıklı çocuklarda aynı popülasyonda farklı yerlerde yapılan iki çalışmayla kıyaslanması.

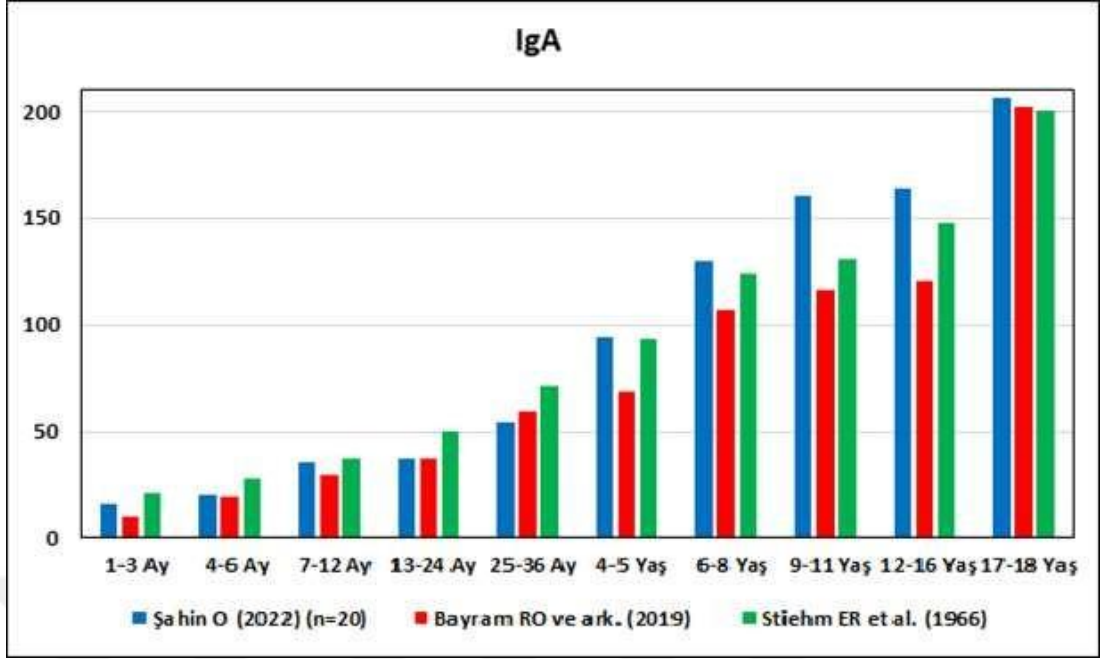
Çalışmamızda saptadığımız 4-5 yaş ve 6-8 yaş arası IgG değerleri Konya Selçuk Üniversitesine ait sonuçlar ile istatistiksel olarak benzerlik göstermektedir. (p1=0,009 ve p1=0,042)

Çalışmamız ve Amerika’da yapılan çalışmayla karşılaştırmada 6-8 yaş, 12-16 yaş, 17-18 yaş sırasıyla p2=0,002, p2<0,001, p2=0,029 bulunmuştur. IgA 25-36 ay, 4-5 yaş, 9-11 yaş ve 12-16 yaş sonuçlarımız ve Konya Selçuk Üniversitesine ait sonuçlarda p1 anlamlı fark sırasıyla p1=0,001, p1=0,005, p1=0,010 ve p1=0,004 bulunmuştur. IgA yine çalışmamız ve Stiehm ER et al tarafından yapılan karşılaştırmada 13-24 ayda p2=0,035 bulunmuştur. IgM 4-6ay, 7-12 ay, 13-24 ay ve 25-36 ay sonuçlarımız ve Konya Selçuk Üniversitesine ait sonuçlarda anlamlı fark sırasıyla p1=0,003, p1=0,013, p1=0,002 ve p1<0,001 bulunmuştur. IgM yine çalışmamız ve Amerika’da yapılan çalışmayla karşılaştırmada 13-24 ay, 25-36 ay, 4-5 yaş, 6-8 yaş, 9-11 yaş, 12-16 yaş, 17-18 yaş sırasıyla p2=0,004, p2<0,001, p2<0,001, p2<0,001, p2=0,031, p2<0,001, p2=0,016 bulunmuştur (Bayram ve ark., 2019; Stiehm ve Fudenberg, 1966).



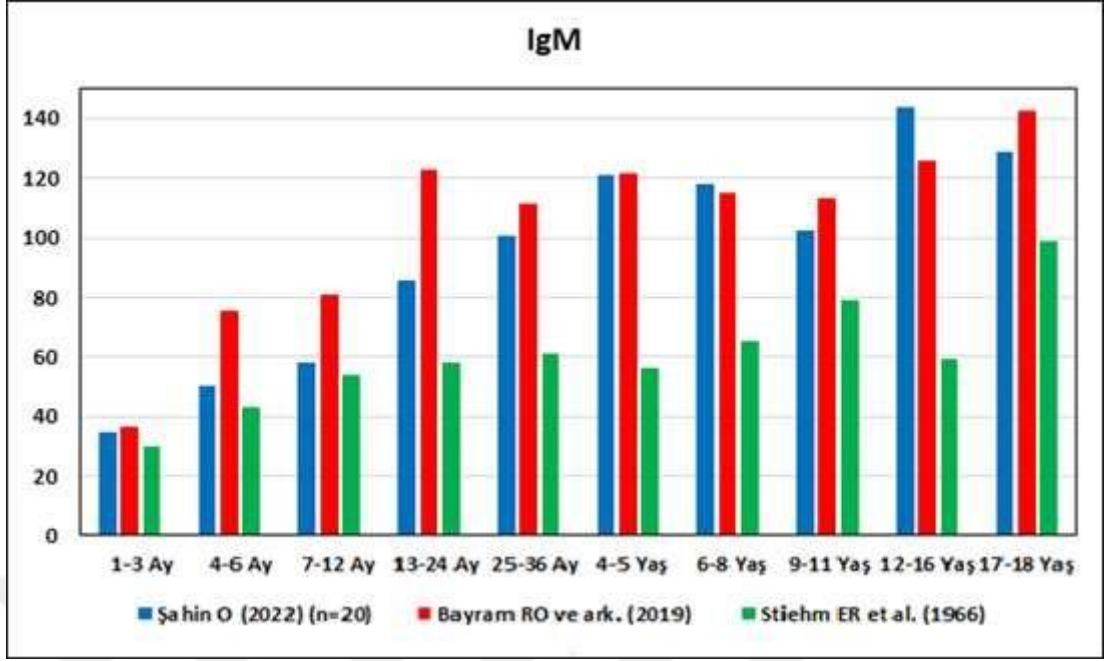
Şekil 4.10. Üç farklı merkezde yapılmış IgG grafiksel karşılaştırması.

IgG değerinin aritmetik ortalamaları (mavi sütun) farklı iki merkezin (kırmızı ve yeşil sütun) sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda Ig G değerleri 4 yaş ve sonrasında bu çalışmalara kıyasla daha yüksek seyretmektedir (Bayram ve ark., 2019; Stiehm ve Fudenberg, 1966).



Şekil 4.11. Üç farklı merkezde yapılmış IgA grafiksel karşılaştırması.

IgA değerinin aritmetik ortalamalarının farklı yerlerde yapılan kırmızı renkte gösterilen Türkiye’de Konya Selçuk Üniversitesi’nde yapılan diğeri yeşil renkte gösterilen Amerika’da yapılan yer alan bir çalışmayla kıyaslanmıştır. Mavi renkte gösterilen çalışmamız 4 yaş ve sonrasında daha yüksek değerlerde seyretmiştir (Bayram ve ark., 2019; Stiehm ve Fudenberg 1966).



Şekil 4.12. Üç farklı merkezde yapılmış IgM grafiksel karşılaştırması.

IgM değerinin aritmetik ortalamalarının farklı yerlerde yapılan kırmızı renkte gösterilen Türkiye’de Konya Selçuk Üniversitesinde yapılan diğeri yeşil renkte gösterilen Amerika’da yapılan bir çalışmayla kıyaslanmıştır. Mavi renkte gösterilen çalışmamız daha çok Konya’da yapılan çalışmaya paralel bulunmuştur (Bayram ve ark., 2019; Stiehm ve Fudenberg 1966).

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Serum immünoglobulinleri referans aralıklarının tespiti için birçok değişik çalışma yapılmıştır. Çalışmaların sonucunda değerlerin ölçüm için kullanılan yönteme, yaşa, cinsiyete ve hasta popülasyonuna bağlı olarak değişebileceği belirlenmiştir (Plebani et al.1989). Tıbbi referans değerlerinin kesin olması bir hastalığın tanısının konulabilmesi, izlenebilmesi ve tedavi sürecinde laboratuvar sonuçlarının doğru değerlendirilebilmesi için önemli olduğu belirtilmiştir (Enli ve ark. 2003). Bu sebeplerden dolayı Uluslararası Klinik Kimya ve Tıbbi Laboratuvar Federasyonu (IFCC) her laboratuvarın kendi referans aralıklarının hesaplanması gerektiğini belirtmiştir. Bu konuda, IFCC ile birlikte Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi tarafından, laboratuvarlara yol göstermek amacıyla, standart değerler belirlenmektedir (Baskın ve ark. 2010).

Çalışmamızda, sağlıklı  ocuklarda IgG, IgA ve IgM düzeylerinde ülkemize özgün referans değerlerinin saptanması amaçlanmıştır. Çalışma grubu seçilirken, öncelikle IgG, IgA, IgM düzeylerini etkileyebilecek etkenler belirlenen kriterlerle en aza indirilmeye çalışılmıştır.

Nefelometrik yöntemde, immün kompleksler tarafından defleksiyona uğratılan ışık miktarı orijinal ışık kaynağına belirli açılarda yerleştirilmiş olan dedektörler ile ölçülür. Nefelometrik yöntemde absorbe edilen veya defleksiyona uğratılan ışık miktarı, sıvı ortamdaki immün kompleks miktarı ile doğru orantılıdır. Standart eğri hazırlayarak antijen veya antikorun kantitatif ölçümü yapılır. Nefelometrik ölçümlerin avantajı düşük konsantrasyonlarda daha yüksek duyarlılığa sahip olmasıdır. Nefolometrik sistemlerin dezavantajları antijen saptamada kullanılan potent ve optik olarak temiz antiserumların pahalı olması, lipit ve hemoglobin içeren örneklerin sonucu değiştirmesi, yüksek antijen konsantrasyonlarında örneğin dil e edilerek çalışılması gerekliliğidir. IgG, IgA ve IgM değerlerinin çalışılmasının nedeni klinikte immün yetmezlik hasta takibi ve tanı konulma aşamasında en sık kullanılan parametreler olması ve ülkemize ait verilerin çok iyi bilinmemesidir. Ayrıca hastanemizde daha önce yapılan tez çalışmasında yenidoğan döneminde bu

parametreler saptanmış olup yenidoğan dönemi dışı çocuklarda çalışılması amaçlanmış ve çocuk sağlığı ve hastalıkları adına bütüncül bir yaklaşım elde edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmaya katılan 200 sağlıklı çocukta yaş gruplarına göre eşit olacak şekilde 100'ü erkek, 100'ü kız olup; yaş gruplarına göre oluşturulan 10 grupta yirmişer çocuk yer almaktadır. Diğer yapılan çalışmalarda ülkemiz ve dünyada kız erkek ayrı gruplandırma yapılmamış olup, çalışmamızda kız erkek arasında düzeyler istatistik olarak kıyaslanmış, bulunan farklılıklar incelenmiştir.

WHO tarafından belirlenen immünoglobulin referans değerlerinin birkaç farklı çalışmada çevresel değişkenler tarafından etkilenebileceği düşünülmüştür (Madison ve ark., 1975). Değişkenler yaş, cinsiyet, etnik köken, beslenme, enfeksiyon, coğrafi konum ve rakım olarak değerlendirilmiştir. Sağlıklı beyaz ırk çocuklarda, Hint toplumunda ve Batı Afrika'da yapılan çalışmalarla etnik kökenin immünoglobulin üzerine etkileri gözlenmiştir (Stoop ve ark., 1967 Bhat ve ark., 1995 Rowe ve ark., 1968. Bazı çalışmalarda kızlarda IgG ve IgM seviyeleri daha yüksek, IgA seviyeleri daha düşük bulunmuştur (Cassidy ve ark.1974). İmmünoglobulin düzeyinde cinsiyet farklılıklarının anlamlı bir etkide bulunmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Bhat ve ark. 1995).

200 çocukta çıkan sonuçlar %95 referans aralığı alınarak %90 güven aralığı alt ve üst sınırlar IgG: 93,28-1661,28 mg/dl; IgA: 0-235,17 mg/dl; IgM: 0-189,28 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu sonuçların, tüm yaş grupları alındığı için, klinik olarak kullanımı yoktur, fakat bunlar yaşlara göre hangi aralıkta değerlerin değiştiğini göstermektedir. Kız ve erkek cinsiyete göre IgG, IgA ve IgM değerleri yüzer çocuk olacak şekilde ikiye ayrılmış ve IgG sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Aritmetik ortalama erkeklerde 943,58 mg/dl olarak bulunurken, kızlarda 828 mg/dl bulunmuştur. Bu da bize erkek cinsiyette bu yaş gruplarında IgG değerlerinin daha yüksek bulunduğunu düşündürmektedir. IgA ve IgM değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, kız ve erkeklerde yaklaşık sonuçlar elde edilmiştir ($p=0,580$ ve $p=0,688$).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada serum IgG, IgA ve IgM yaşı bağı geometrik ortalama, minimum ve maksimum değerler ve %95 güven aralıkları çalışılmıştır. Maternal IgG geçişi nedeniyle yenidoğan döneminde IgG seviyeleri yüksek bulunmuştur. Sonrasında 1-5 ayda en düşük seviyede olup sonra tüm değerlerin kademeli olarak arttığı gözlenmiştir. IgA ve IgM seviyeleri ise yenidoğanda çok düşük saptanmış sonra kademeli olarak artmaya başlamıştır. IgG seviyeleri 9-10 yaşlarından sonra platoya ulaşmıştır (Aksu ve ark. 2005). Çalışmamızda da %95 referans aralığında IgG ve IgA yaş gruplarında kademeli olarak artmış, IgM ise 4-5 yaş sonrasında daha sabit seyretmiştir.

Yaş ve cinsiyete bağı farklılıkları araştırmak için 447 sağlıklı çocukta IgG, IgA ve IgM çalışılan başka bir çalışmada; 2-16 yaş arasındaki çocukluk dönemi 1 yıllık gruplara bölünmüştür. Geometrik ortalamalar ve %95 güven aralığı belirlenmiştir. İncelenen tüm yaş grupları boyunca IgM sınıfı için kızlarda cinsiyete bağı anlamlı daha yüksek değerler gözlenmiştir. IgG 8 yaş, IgM 5 yaş ve IgA 16 yaştan sonra erişkin seviyelerine yaklaşmıştır. 11 yaşta erkeklerde IgM'de geçici olarak belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Yaşla birlikte regresyon analizi, kız ve erkek çocuklar için ayrı ayrı yapılmıştır ve üç ana immünoglobulin değerinin yaşla doğrusal olarak arttığı gözlenmiştir (Wiedermann ve Wiedermannová, 1982). Çalışmamızda da %95 referans aralığına göre IgM kızlarda tüm yaş gruplarında daha yüksek seyretmiştir bu da kızlarda IgM daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda IgG 6-8, IgA 9-11 ve IgM 4-5 yaştan sonra erişkin seviyelerine yaklaşmıştır. Yine benzer şekilde IgM seviyelerinde 9-11 yaş grubunda düşüş olmuştur bu da IgM'nin bu yaş grubunda düşük seyrettiğini düşündürmektedir. IgG, IgA ve IgM değerlerinin yaş guruplarında ayrı ayrı olarak erkek ve kızlarda aritmetik ortalamasında ise IgG değerleri 4-8 yaşta, IgA 4-5 yaşta erkeklerde daha yüksek seyrettiği bulunmuştur.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında immünoglobulin ölçümü yapılan hastalarda çocukların cinsiyete göre değerlendirilmesine bakıldığında IgA düşüklüğü görülen hastalarda kız cinsiyet oranı daha fazladır. IgG ve IgM'de düşüklük görülme sıklığının ise erkek cinsiyette daha fazla olduğu dikkat çekmektedir (Altan, 2017). Çalışmamızda %95 referans aralığına göre IgA ve IgM kızlarda daha yüksek seyretmiştir.

Sağlıklı 270 çocukta 4-12 yaş arası IgM, IgG ve IgA düzeyleri radyal immüno difüzyon yöntemi ile yapılan bir çalışmada. Her biri otuz çocuktan (on beş erkek ve on beş kız) oluşan dokuz yaş grubu oluşturulmuştur. IgG ve IgA konsantrasyonları artan yaşla birlikte kademeli artış göstermiş, IgM konsantrasyonu daha düşük bir seviyede sabit kalmıştır. IgA seviyesi her iki cinsiyette de hemen hemen aynı seyretmiş. Kızlarda erkeklerden önemli ölçüde daha yüksek IgM ve IgG seviyeleri bulunmuştur. Üç serum immünoglobulin konsantrasyonu üzerinde tutarlı bir mevsimsel etki gösterilememiştir (Stoop ve ark., 1967). Çalışmamızda %95 referans aralığına göre IgG ve IgA konsantrasyonları artan yaşla birlikte kademeli artış göstermiş, IgM konsantrasyonu daha düşük bir seviyede 4-5 yaşta sabit kalmıştır, IgA ve IgM kızlarda daha yüksek seyretmiş, IgG değişkenlik göstermiştir.

Nijerya’da yapılan 43 çocuktan oluşan (20 erkek, 23 kız) bir çalışmada IgG, IgA ve IgM serum seviyelerini yaş ve cinsiyetin etkilediği düşünülmüştür. IgG, IgA ve IgM için ortalama değerler ve aralıklar çocuklarda çalışılmıştır. Kızlarda erkek çocuklara göre anlamlı olarak daha düşük IgA değerlerine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Obiandu ve ark., C). Çalışmamızda ise kızlarda IgA değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda IgG aritmetik ortalamasında 4-5 yaş 994,4 mg/dl; 6-8 yaş 1162,75 mg/dl; Konya’da yapılan çalışmada 4-5 yaş 839,87 mg/dl; 6-8 yaş 1014,93 mg/dl bulunmuş bu da bölgesel fark olabileceğini düşündürmüştür. Coğrafi özellikler, yaşam şekli, gen popülasyonları gibi farklı etmenlerin immünoglobulin düzeyleri üzerinde etki edebileceğini düşündürmektedir (Bayram ve ark., 2019).

Çalışmamızda IgG aritmetik ortalamasında 6-8 yaş 1162,75 mg/dl, 12-16 yaş 1213,95 mg/dl; Amerika’da yapılan çalışmada 6-8 yaş 923 mg/dl, 12-16 yaş 946 mg/dl bulunmuş bu da ülkeler arasında yine genetik farklılıklar, coğrafya, yaşam kalitesi ve şekli gibi değişkenlerin immünoglobulin düzeyleri üzerinde fark yaratabileceğini düşündürmektedir (Stiehm ve Fudenberg, 1966).

Çalışmamızda IgA aritmetik ortalamasında 25-36 ay 54,2 mg/dl; 4-5 yaş 94,35 mg/dl; 9-11 yaş 160,45 mg/dl; 12-16 yaş 163,6 mg/dl bulunmuştur; Konya’da yapılan çalışmada 25-36 ay 59,77 mg/dl; 4-5 yaş 68,98 mg/dl; 9-11 yaş 115,99

mg/dl; 12-16 yaş 120,90 mg/dl bulunmuş 25-36 ay IgA değerleri bölgemizde daha düşük seyrederken 4-5, 9-11 ve 12-16 yaş grubunda bölgemizde IgA Konya’da yapılan çalışmaya göre daha yüksek bulunmuş bu da bölgesel fark olabileceğini düşündürmüştür (Bayram ve ark., 2019). Çalışmamızda IgA aritmetik ortalamasında 13-24 ay 37,35 mg/dl Amerika’da yapılan çalışmada 13-24 ay 50 mg/dl bulunmuş bu da ülkeler arasında yine değişkenlerin immunoglobulin düzeyleri üzerinde fark yaratabileceğini düşündürmektedir (Stiehm ve Fudenberg, 1966).

Çalışmamızda 4-36 ay arası IgM aritmetik ortalamasında bulunan değerler Konya’da yapılan çalışmayla kıyaslandığı zaman daha düşük seyrettiği gözlenmiştir (Bayram ve ark., 2019).

Çalışmamızda IgM aritmetik ortalamasının 13-24 ay, 25-36 ay, 4-5 yaş, 6-8 yaş, 9-11 yaş, 12-16 yaş, 17-18 yaş gruplarında Amerika’da yapılan çalışmaya kıyasla daha yüksek olduğunu saptadık. Ülkeler arasında genetik farklılıklar, coğrafya, yaşam kalitesi ve şekli gibi değişkenlerin immunoglobulin düzeyleri üzerinde fark yaratabileceğini düşünülmektedir (Stiehm ve Fudenberg, 1966).

Çalışmamızda elde ettiğimiz; IgG, IgA, IgM değerleri farklı iki merkezde yapılan çalışmalar ile karşılaştırılarak benzerlik ve farklılıkları saptadık. Belirlenen referans değerlerine bakılarak bağışıklık sistemi hakkında yorum yapılabilmektedir.

Çalışmamızın çocukların bu yaş grubunda değerleri için referans olmasını ve hastalıkların tanı ve tedavisinde yardımcı olmasını umuyoruz.

Bölgemize özgün veriler elde edilmiştir. İmmün yetmezlik hastalıklarının tanısının konulması, takibi, tedavisi ve dışlanmasında elde edilen verilerimizin kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız sonucunda elde edilen verilerle, farklı bölgeler ve ülkelerdeki veriler kıyaslanarak karşılaştırma yapılmıştır. Kız ve erkek cinsiyetlerde ayrı ayrı immünoglobulin düzeyleri saptanmıştır. Farklı yaş gruplarında elde edilen immünoglobulin düzeyini etkileyebilecek faktörler tartışılmıştır. Araştırmanın amacı tamamiyle gerçekleştirilmiştir.

6. KAYNAKLAR

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2016). Functions and Disorders of the Immune System. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Basic Immunology. 5th ed. Canada Elsevier Saunder; p: 167-186.
- Aksu, G., Genel, F., Koturoğlu, G., Kurugöl, Z., & Kütükçüler, N. (2006). Serum immunoglobulin IgG, IgM, IgA and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. Turk J Pediatr, 48(1), 19-24.
- Altan, A. (2017). İmmünglobulin Ölçümü Yapılan Hastalarda Yaşa Göre Düşüklük Sıklığının Belirlenmesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara (Danışman: Doç. Dr. Ersoy CİVELEK)
- Alter, G., Ottenhoff, T. H. M., & Joosten, S. A. (2018). Antibody glycosylation in inflammation, disease and vaccination. Semin Immunol, 39, 102-110.
- Arnold, J. N., Wormald, M. R., Sim, R. B., Rudd, P. M., & Dwek, R. A. (2007). The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. Annu Rev Immunol, 25, 21-50.
- Arpin, C., Bouteiller, O., Razanajaona, D., Fugier-Vivier, I., Brière, F., Banchereau, J., Lebecque, S., & Liu, Y. J. (1998). The normal counterpart of IgD myeloma cells in germinal center displays extensively mutated IgVH gene, Cmu-Cdelta switch, and lambda light chain expression. J Exp Med, 20, 187(8), 1169-78.
- Baskın, Y., Yiğitbaşı, T., Afacan, G., Akgün, F., & Dere, R. (2010). Sağlıklı Bireylerde İmmunoglobulin (IGA, IGG, IGM) ve IGG Alt Grupları Referans Aralıkları. Turk J Biochem, 35(4), 325-332.
- Bayram, R. O., Özdemir, H., Emsen, A., Türkdağı, H., & Artaç, H. (2019). Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. Turk J Med Sci, 497-505.
- Bengtén, E., Wilson, M., Miller, N., Clem, L. W., Pilström, L., & Warr, G. W. (2000). Immunoglobulin isotypes: structure, function, and genetics. Curr Top Microbiol Immunol, 248, 189-219.
- Bhat, G. A., Mubarik, M., & Bhat, M. Y. (1995). Serum immunoglobulin profile in normal Kashmiri adults. J Postgrad Med, 41(3), 66-69
- Brandtzaeg, P., Nilssen, D. E., Rognum, T. O., & Thrane, P. S. (1991). Ontogeny of the mucosal immune system and IgA deficiency. Gastroenterol Clin North Am, 20(3), 397-439.
- Brandtzaeg, P. (2013). Secretory IgA: Designed for Anti-Microbial Defense. Front Immunol, 6, 4, 222.

- Brito-Zerón, P., Ramos-Casals, M., Bosch, X., & Stone, J. H. (2014). The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev*, 13(12), 1203-10.
- Burton, D. R., Gregory, L., & Jefferis, R. (1986). Aspects of the molecular structure of IgG subclasses. *Monogr Allergy*, 19, 7-35.
- Cassidy, J. T., Nordby, G. L., & Dodge, H. J. (1974). Biologic variations of human serum immunoglobulin concentrations sex-age specific effects. *J Chron Dis*, 27(11), 507-516
- Cerutti, A., Cols, M., Gentile, M., Cassis, L., Barra, C. M., He, B., Puga, I., & Chen, K. (2011). Regulation of mucosal IgA responses: lessons from primary immunodeficiencies. *Ann N Y Acad Sci*, 1238(1), 132-44.
- Chen, K., Xu, W., Wilson, M., He, B., Miller, N. W., Bengtén, E., Edholm, E. S., Santini, P. A., Rath, P., Chiu, A., Cattalini, M., Litzman, J. B., Bussel, J., Huang, B., Meini, A., Riesbeck, K., Cunningham-Rundles, C., Plebani, A., & Cerutti, A. (2009). Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils. *Nat Immunol*, 10(8), 889-98.
- Corthésy, B. (2007). Roundtrip ticket for secretory IgA role in mucosal homeostasis *J Immunol*, 178(1), 27-32.
- Cunningham-Rundles, C. (2001). Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol*, 21(5), 303-9.
- Davies, A. M., Sutton, B. J. (2015). Human IgG4: a structural perspective. *Immunol Rev*, 268(1), 139-159.
- De Sousa-Pereira, P., Woof, J. M. (2019). IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies Basel*, 5, 8(4), 57.
- Delves, P. J., Roitt, I. M. (2000). The immune system. First of two parts. *N Engl J Med*, 343(1), 37-49.
- Drenth, J. P., Haagsma, C. J., & Van Der Meer, J. W. (1994). Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)*, 73(3), 133-144.
- Edelman, G. M., Benacerraf, B. (1962). On structural and functional relations between antibodies and proteins of the gamma-system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 48(6), 1035-42.
- Ehrenstein, M. R., Cook, H. T., & Neuberger, M. S. (2000). Deficiency in serum immunoglobulin (Ig)M predisposes to development of IgG autoantibodies. *J Exp Med*, 191(7), 1253-8.
- Ekinci, A. (2006). Sağlıklı Çocuklarda İn vitro Lenfosit Fonksiyonunun İki Farklı Yöntemle Araştırılıp Karşılaştırılması. A. Ü Biyoteknoloji Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara (Danışman Prof. Dr. E Babacan).

Enli, Y., Aslan, D., Akalın, N., Aydın, Y., Yılmaztürk, G. C., Göçhan, İ., Tekintürk, S., & Demir, S. (2003). Determination of Reference Intervals for 18-40 Years Old People Living in Denizli by Using Different Methods. *Turk J Biochem*, 28(4), 228-245.

Galli, S. J., Tsai, M. (2012). IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*, 18(5), 693-704.

Garty, B. Z., Ludomirsky, A., Danon, Y. L., Peter, J. B., & Douglas, S. D. (1994). Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1(6), 667-9.

Gary, L. H. (2008). CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline Third Edition. CLSI document Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, C28-A3.

Gathmann, B., Mahlaoui, N., Gérard, L., Oksenhendler, E., Warnatz, K., Schulze, I., Kindle, G., Kuijpers, T. W., Dutch, W., Guzman, D., & Workman, S. (2014). European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 134(1), 116-26.

Giudicelli, V., Chaume, D., & Lefranc, M. P. (2005). A comprehensive database for human and mouse immunoglobulin and T cell receptor genes. *Nucleic Acids Res*, 33, 256-261.

Gilbert, C., Hong, R. (1964). Qualitative and Quantitative Immunoglobulin Deficiency. *Am J Med*, 37, 602-9.

Grabar, P., Williams, C. A. (1953). Method permitting the combined study of the electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to blood serum. *Biochim Biophys Acta*, 10(1), 193-4.

Grubb, R. (1995). Perspectives and future directions. *Immunogenetics. Exp Clin Immunogenet*, 12(3), 217-21.

Gutzeit, C., Chen, K., & Cerutti, A. (2018). The enigmatic function of IgD some answers at last. *Eur J Immunol*, 48(7), 1101-1113.

Jefferis, R. (2007). Antibody therapeutics isotype and glycoform selection. *Expert Opin Biol Ther*, 7(9), 1401-13.

Jefferis, R., Pound, J., Lund, J., Goodall, M. (1994). Effector mechanisms activated by human IgG subclass antibodies: clinical and molecular aspects. Review article. *Ann Biol Clin Paris*, 52(1), 57-65.

Johansen, F. E., Braathen, R., & Brandtzaeg, P. (2000). Role of J chain in secretory immunoglobulin formation. *Scand J Immunol*, 52(3), 240-8.

Kerr, M. A. (1990). The structure and function of human IgA. *Biochem J*, 271(2), 285-96.

Keyt, B. A., Baliga, R., Sinclair, A. M., Carroll, S. F., & Peterson, M. S. (2020). Structure, Function, and Therapeutic Use of IgM Antibodies. *Antibodies Basel*, 13, 9(4), 53.

Koca E., (2019). Yenidoğan Dönemi Sağlıklı Çocuklarda Normal İmmunoglobulin Değerleri. Uzmanlık Tezi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi (Danışman: Doç. Dr. İbrahim Caner, Prof. Dr. Öner Özdemir)

Kumar, N., Arthur, C. P., Ciferri, C., & Matsumoto, M. L. (2020). Structure of the secretory immunoglobulin a core. *Science*, 367(6481), 1008-1014.

Lee, S. I., Heiner, D. C., & Wara, D. (1986). Development of serum IgG subclass levels in children. *Monogr Allergy*, 19, 108-21.

Lefranc, M. P. (2001). Innate Versus Adaptive Immunity. In: Lefranc MP, Lefranc G, eds. *The Immunoglobulin FactsBook*. 1st ed. Londra: Elseiver Saunders p: 148-458.

Macpherson, A. J., McCoy, K. D., Johansen, F. E., & Brandtzaeg, P. (2008). The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol*, 1(1), 11-22.

Madison, S. E., Stewart, C. C., Farshy, C. E., & Rejmer, C. B. (2005). The relationship of race, sex and age to concentrations of serum immunoglobulins expressed in international units in healthy adults in the USA. *Bull World Health Organ*, 52, 2, 179-185.

Manson, J. J., Mauri, C., & Ehrenstein, M. R. (2005). Natural serum IgM maintains immunological homeostasis and prevents autoimmunity. *Springer Semin Immunopathol*, 26(4), 425-32.

Max, E. E., Korsmeyer, & S. J., Human, J. (1985). chain gene. Structure and expression in B lymphoid cells. *J Exp Med*, 161(4), 832-49.

McSharry, C., Xia, Y., Holland, C. V., & Kennedy, M. W. (1999). Natural immunity to *Ascaris lumbricoides* associated with immunoglobulin E antibody to ABA-1 allergen and inflammation indicators in children. *Infect Immun*, 67(2), 484-9.

Mestecky, J., Russell, M. W. (2009). Specific antibody activity, glycan heterogeneity and polyreactivity contribute to the protective activity of S-IgA at mucosal surfaces. *Immunol Lett*, 124(2), 57-62.

Monteiro, R. C., Kubagawa, H., & Cooper, M. D. (1990). Cellular distribution, regulation, and biochemical nature of an Fc alpha receptor in humans. *J Exp Med*, 171(3), 597-613.

Morell, A., Terry, W. D., & Waldmann, T. A. (1970). Metabolic properties of IgG subclasses in man. *J Clin Invest*, 49(4), 673-80.

Mostov, K. E., Deitcher, D. L. (1986). Polymeric immunoglobulin receptor expressed in MDCK cells transcytoses IgA. *Cell*, 46(4), 613-21.

Neild, G. H., Rodriguez-Justo, M., Wall, C., & Connolly, J. O. (2006). Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease. *BMC Med*, 4, 23.

Normansell, D. E. (1987). Human immunoglobulin subclasses. *Diagn Clin Immunol*, 5(3), 115-128.

Obiandu, C., Okerengwo, A.A., & Dapper, D.V. (2013). *J. Physiol. Sci.* Levels of serum immunoglobulins in apparently healthy children and adults in Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Physiol Sci*, 28, 023 -027.

Oksenhendler, E., Gérard, L., Fieschi, C., Malphettes, M., Mouillot, G., & Jaussaud, R. (2008). DEFI Study Group. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*, 46(10), 1547-54.

Oudin, J., Michel, M. (1969). Idiotype of rabbit antibodies. I. Comparison of idiotype of antibodies against *Salmonella typhi* with that of antibodies against other bacteria in the same rabbits, or of antibodies against *Salmonella typhi* in various rabbits. *J Exp Med*, 130(3), 595-617.

Oettgen, H. C. (2016). Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 137(6), 1631-1645.

Capra, J. D., Edmundson A. B. (1977). The antibody combining site. *Sci Am*, 236(1), 50-59.

Pan, Q., Hammarström, L. (2000). Molecular basis of IgG subclass deficiency. *Immunol*, 178, 99-110.

Pawankar, R., Mori, S., Ozu, C., & Kimura, S. (2011). Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*, 1(3), 157-67.

Plebani, A., Ugazio, A. G., Avanzini, M. A., Massimi, P., Zonta, L., Monafo, V., & Burgio, G. R. (1989). Serum IgG subclass concentrations in healthy subjects at different age: age normal percentile charts. *Eur J Pediatr*, 149(3), 164-7.

Ra, C., Nunomura, S., Okayama, Y. (2012). Fine-Tuning of Mast Cell Activation by FcεRIβ Chain. *Front Immunol*, 3, 112.

Rogentine, G. N., Rowe, D. S., Bradley, J., Waldmann, T. A., & Fahey, J. L. (1966). Metabolism of human immunoglobulin D *J Clin Invest*, 45(9), 1467-78.

Rowe, D. S., McGregor, I. A., Sylvia, S. J., Hall, P., & Williams, K. (1968). Plasma immunoglobulin concentrations in African community and in a group of healthy British adults. *Clin exp Immunol*, 3(1), 63-79

Ryan, D., Van Weel, C., Bousquet, J., Toskala, E., Ahlstedt, S., Palkonen, S., van den Nieuwenhof, L., Zuberbier, T., Wickman, M., & Fokkens, W. (2008). Primary care the cornerstone of diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy*, 63(8), 981-9.

Sela-Culang, I., Kunik, V., & Ofran, Y. (2013). The structural basis of antibody-antigen recognition. *Front Immunol*, 4, 302.

- Schatz, D. G., Ji, Y. (2011). Recombination centres and the orchestration of V(D)J recombination. *Nat Rev Immunol*, 11(4), 251-63.
- Schur, P. H. (1988). IgG subclasses. A historical perspective. *Monogr Allergy*, 23, 1-11.
- Sigal, L. H. (2012). Basic science for the clinician IgG subclasses. *J Clin Rheumatol*, 18(6), 316-8.
- Songu, M., Katılmış, H. (2012). Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *Journal of Medical Updates*, 2, 31-42.
- Stiehm, E. R., Fudenberg, H. H. (1966). Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics*, p:715-727.
- Stone, J. H., Brito-Zerón, P., Bosch, X., & Ramos-Casals, M. (2015). Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease *Mayo Clin Proc*, 90(7), 927-39.
- Stoop, J. W., Zegers, B. J. M., Sander, P. C., & Ballieux, R. E. (1967). Serum immunoglobulin levels in healthy children and adults. *Clin exp Immunol*, 4(1), 101-112.
- Suzuki, T., Kawaguchi, A., Ainai, A., Tamura, S., Ito, R., Multihartina, P., Setiawaty, V., Pangesti, K. N., Odagiri, T., Tashiro, M., & Hasegawa, H. (2015). Relationship of the quaternary structure of human secretory IgA to neutralization of influenza virus. *Proc Natl Acad Sci*, 112(25), 7809-14.
- Şentürk, E., Esen, & F. (2012). Sepsiste immunoglobülin tedavisi ile kompleman inhibisyonu ve nöroproteksiyon. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi* 40(4), 184-192.
- Takahashi, K., Smith, A. D., Poulsen, K., Kilian, M., Julian, B. A., Mestecky, J., Novak, J., & Renfrow, M. B. (2012). Naturally occurring structural isomers in serum IgA1 o-glycosylation. *J Proteome Res*, 11(2), 692-702.
- Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Ochs, H. D., Oksenhendler, E., Picard, C., Puck, J., Torgerson, T. R., Casanova, J. L., & Sullivan, K. E. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*, 40(1), 24-64.
- Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J. L., Holland, S. M., & Klein, C. (2021). The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol*, 41(3), 666-679.
- Torres, M., Casadevall, A. (2008). The immunoglobulin constant region contributes to affinity and specificity. *Trends Immunol*, 29(2), 91-7.

- Untersmayr, E., Bises, G., Starkl, P., Bevins, C. L., Scheiner, O., Boltz-Nitulescu, G., Wrba, F., & Jensen-Jarolim, E. (2010). The high affinity IgE receptor Fc epsilonRI is expressed by human intestinal epithelial cells. *PLoS One*, 5(2), e9023.
- Übelhart, R., Hug, E., Bach, M. P., Wossning, T., Dühren-von Minden, M., Horn, A. H., Tsiantoulas, D., Kometani, K., Kurosaki, T., Binder, C. J., Sticht, H., Nitschke, L., Reth, M., & Jumaa, H. (2015). Responsiveness of B cells is regulated by the hinge region of IgD. *Nat Immunol*, 16(5), 534-43.
- Van Der Hilst, J. C. H., Bodar, E. J., Barron, K. S., Frenkel, J., Drenth, J. P. H., van der Meer, J. W. M., & Simon, A. (2008). International HIDS Study Group Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine Baltimore*, 87(6), 301-310.
- Van Der Neut Kolfschoten, M., Schuurman, J., Losen, M., Bleeker, W. K., Martínez-Martínez, P., Vermeulen, E., den Bleker T. H., Wiegman, L., Vink, T., Aarden, L. A., De Baets, M. H., van de Winkel, J. G., Aalberse, R. C., & Parren, P. W. (2007). Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science*, 317(5844), 1554-7.
- Yel, L. (2010). Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*, 30(1), 10-6.
- Quartier, P., Potter, P. K., Ehrenstein, M. R., Walport, M. J., & Botto, M. (2005). Predominant role of IgM-dependent activation of the classical pathway in the clearance of dying cells by murine bone marrow-derived macrophages in vitro. *Eur J Immunol*, 35(1), 252-60.
- Wiedermann, D., Wiedermannová, D. (1982). The development of three major immunoglobulin serum levels in healthy children between 2 and 16 years of age with regard to sex. *Physiol Bohemoslov*, 30(4), 315-22.
- Winkelstein, J. A., Marino, M. C., Lederman, H. M., Jones, S. M., Sullivan, K., Burks, A. W., Conley, M. E., Cunningham-Rundles, C., & Ochs, H. D. (2006). X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine Baltimore*. 85(4), 193-202.
- Woof, J. M., Burton, D. R. (2004). Human antibody-Fc receptor interactions illuminated by crystal structures. *Nat Rev Immunol*, 4(2), 89-99.
- Woof, J. M., Kerr, M. A. (2006). The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol*, 208(2), 270-82.
- Woof, J. M., Russell, M. W. (2011). Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol*, 4(6), 590-597.

7. EKLER

7.1. Ek-1 Etik Kurul Kararı



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-16214662-050.01.04-70471-178
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

14.10.2021

Sayın Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 24.09.2021 tarihli ve 178 sayılı düzeltme başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Yenidoğan Dönemi Dışı Sağlıklı Çocuklarda Normal İmmüoglobulin Düzeyleri" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Etik Kurulu Başkanı

Ek: 29.09.2021 tarih ve 10 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Hasan KONAK
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
29.10.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu : BS55NUA910 Pin Kodu : 79332

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?ek=5783&ed=BS55NUA910&eS=70471>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık,
Adapazarı/Sakarya
Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629
e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu



Telefon No: 2953129

