

# İNTRAVENÖZ İMMUNGLOBULİN PREPARATLARININ YAPISAL VE İŞLEVSEL ÖZELLİKLERİ

Serhan KIRIŞ

*Structural and functional properties of intravenous immunoglobulin preparations.*

İmmunglobulinler 1940'lardan bu yana substitüsyon amacıyla kullanılmaktadır (13). İlk defa Edwin J Cohn'un alkol fraksiyonasyon yöntemi ile immunglobulinlerin geniş ölçekli ayrıştırılması mümkün olmuştur (12, 22). Bu yöntemle elde edilen, daha sonraki yıllarda özellikle hepatit, kızamık, polio gibi bazı endemik hastalıklara yakalanma riski yüksek bireylere yaygın olarak uygulandığını bildiğimiz standart gammaglobulin (SGG)'dir. Sadece bu amaçla kullanıldığında tatminkâr olmakla birlikte, 1952'de Bruton'un agammaglobinemiği tanımlaması olaya yeni bir boyut getirmiştir. Bruton'u takiben başka primer immun yetmezlik sendromlarının da tanımlanması birbirini izlemiştir. Bu hastalarda primer antikor eksikliği söz konusu olduğundan substitüsyon amacıyla immunglobulin verilmesi de gündeme gelmiştir. Ancak yeterli substitüsyonu sağlayabilmek için çok yüksek dozlarda standart gammaglobulin kullanımı gerekmiştir (3). Söz konusu hastalarda SGG uygulamasının önemli çekinceleri vardır. Çok yüksek volümde i.m. uygulama son derece ağrılı olmakta ve hastaların toleransını azaltmaktadır. Hasta uyumunu azaltan bu faktörün yanısıra yüksek volümde sıvının i.m. uygulanması sonucu doku nekrozu, steril abse oluşumu gibi istenmeyen bazı sonuçlarla da karşılaşabilmektedir (21). Eldeki tedavi yöntemi, bu nedenle söz konusu grupta yeterince tatminkâr olmadığından arayışlar izleyen yıllarda da devam etmiş ve SGG'in intravenöz uygulanabilirliği sistematik bir biçimde araştırılmaya başlanmıştır (3, 4, 5). Bu araştırmaların sonucunda doğal immunglobulin molekülünün fizyolojik ortamından uzaklaştırıldığı her koşulda immun kompleks gibi davranabilen ve agregat denilen dimerler ve polimerler halinde bulunduğu anlaşılmıştır (6, 7). Bu agregatlar birer immun kompleks gibi davrandıklarından antikomplementer aktiviteyi başlatmakta ve anafilaktik reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Çalışmaların bundan sonra izlediği yön standart gammaglobulinden agregatların uzaklaştırılabilirliğinin saptanması olmuştur. Günümüzde bu amaçla farklı üretim teknikleri ile üretilen i.v. immunglobulinler klinikte oldukça yaygın kullanılmaktadır (31).

## i.v. ve i.m. gammaglobulin uygulamalarının karşılaştırılması

Öncelikle i.m. gammaglobulinlerle i.v. gammaglobulinler arasındaki farkları vurgulamak yararlı olacaktır.

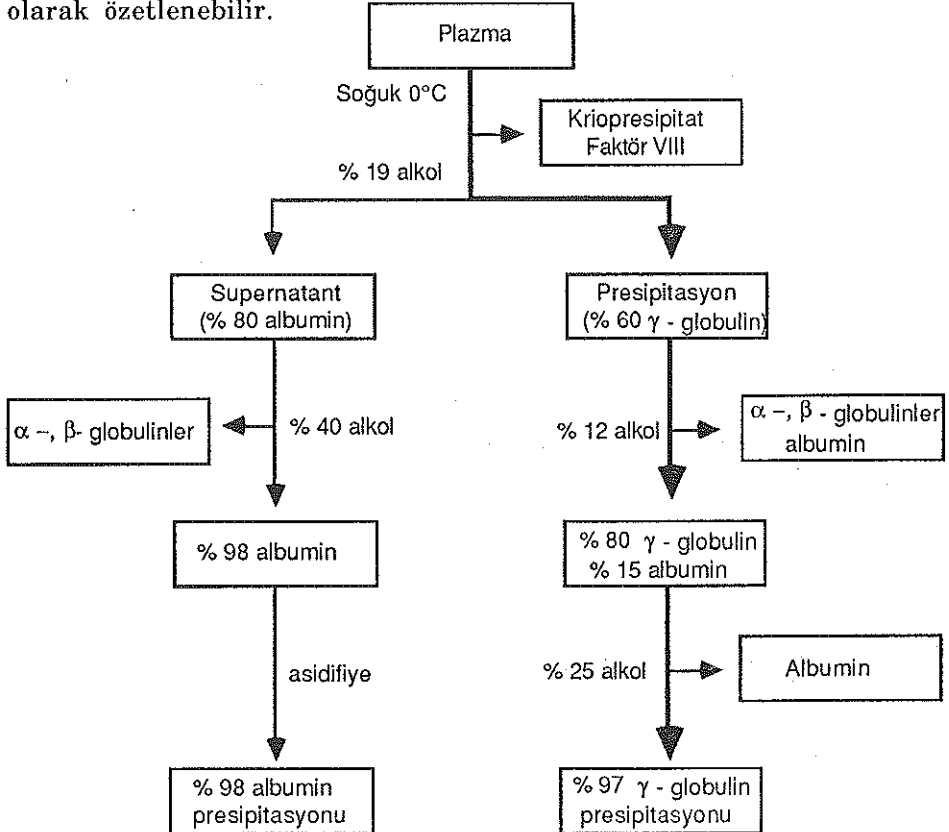
i.v. Ig'nin, i.m. uygulamaya üstünlükleri (32):

- Daha az ağırlı uygulama,
- Steril abse riskinin olmaması,
- Dokular içinde birikmemesi,
- Volüm sınırlamasının olmaması,
- Kan IgG düzeyini hızla yükseltmesi,
- Dokulardan proteoliz ile kaybın önlenmesi,
- Uygulama sıklığının azalması,
- Yüksek doz uygulanabilmesi,
- Başka hastalıklarda da kullanılabilmesi,
- Günlük tedavide kolaylık.

i.v. Ig'nin dezavantajları ise (32):

- Pahalı olması,
- Damar yolunun gerekmesi,
- Yan etki (% 5-15) (daha sık, daha şiddetli),
- Uygulama süresinin uzun olması (1-3 saat)

olarak özetlenebilir.



Şekil 1. Kistler ve Nitschman tarafından geliştirilen Cohn'u fraksiyonlaştırma yöntemi (16).

#### i.v. Ig preparatlarının farklı üretim teknikleri

i.v. immunglobulin preparatlarının büyük bir çoğunluğu daha sonra Kistler ve Nitschman tarafından bir miktar modifiye edilen Cohn-Onley yöntemi ile fraksiyone edilmektedir (16, 22) (Şekil 1).

Bu yöntemin son aşamasında elde edilen % 97'lik gammaglobulin presipitatında hâlâ tehlikeli agregatlar bulunmaktadır. İşte değişik teknikler bu evrede gündeme gelerek, farklı yöntemlerle agregatların uzaklaştırılmasına çalışılmaktadır. Bu amaçla kullanılan yöntemler 4 ana başlıkta toplanır (31):

- 1- Enzimatik sindirim
- 2- Kimyasal modifikasyon
- 3- Çökeltme
- 4- Düşük pH'da inkübasyon.

Enzimatik sindirim muamelesi görenler pepsin ya da papain (plasmin) ile muamele edilenlerdir. Pepsin muamelesi sonucu Ig molekülünün Fc fragmanı ayrılarak % 80 oranında F(ab)<sub>2</sub> içeren bir ürün ortaya çıkar. Papainle muamele görenler ise 2 Fab ve 1 Fc fragmanına ayrılırlar. Bu yöntemle elde edilen üründe Ig'lerin 2/3'ü muamele görür; ürünün terapötik etkisinden, kalan % 30-40'lık plasmine dirençli kısım sorumludur (18, 28).

Kimyasal yöntemlerle modifiye edilen Ig'lere propiolakton ve sulfonasyon muamelesi görenler örnektir. Sulfonasyonla immunglobulin molekülündeki hafif ve ağır zincirler arasındaki disülfid bağları kırılır. Böylece molekülün antikömplementer özellikleri de kısmen ya da tamamen önlenmiş olur. Bir başka sav da *in vivo* ortamda, sulfonasyona uğramış Ig'nin bu kez okside olarak zincirler arası disülfid bağlarının tekrar oluşacağı ve böylece yeniden intakt IgG molekülünün oluşabileceği yolundadır (15, 18).

Redüksiyon-alkilasyon muamelesi gören gammaglobulinler de bu grupta yer alır. Bu muamelede SGG ilk önce redükleyici bir ajanla muamele edilir. Elde edilen sülfidril grupları ise bu kez alkilenerek ya da başka bir deyişle iodo-asetamid ile bloke edilerek sülfidril köklerinin tekrar birleşmemesi sağlanır (15, 25, 27).


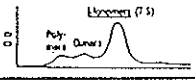

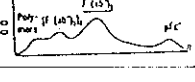

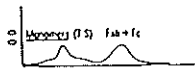

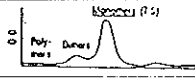

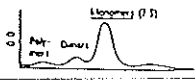


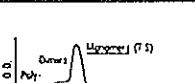
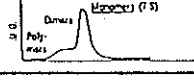
Çökeltme yönteminin kullanıldığı 3. grupta ise IgG molekülünün değiştirilmesinden önce agregatların çökeltilmesi yolu seçilmiştir. Bu amaçla kullanılan yöntemlerden ilki polietilen glikol (PEG) muamelesidir. PEG tek başına ya da hetastarch ile birlikte eklenir. Bu katkı maddelerinin amacı agregat oluşumunu önlemek ve var olan agregatları da çöktürme yoluyla uzaklaştırmaktır (17).

Bu grubun ikinci yöntemi iyon değiştirme kromatografisidir ve bu amaçla DEAE-Sephadex kromatografisi kullanılır. PEG yöntemi molekül yükünlüğüne göre agregatları çöktürürken, iyon değiştirme yöntemi seçimini molekülün elektriksel yüküne göre yapar. Agregatların (-) yükü yüksek olduğundan bu yöntemle kolayca uzaklaştırılabilirler. Bu yöntemde negativitesi yüksek olan IgG<sub>4</sub> alt grubu da uzaklaşacaktır (20).

Dördüncü gruptaki zayıf asit muamelesi ise Cohn'un alkol fraksiyasyon işleminin küçük bir modifikasyonudur. % 97'lik gammaglobulin içeren SGG'e pH 4'de zayıf asit muamelesi ve eser miktarda pepsin (1:10,000) eklenmesiyle agregatlar elimine edilir (Tablo 1) (17).

Bu tabloda bulunan i.v. Ig'lerden sadece dördü ABD'de de ruhsatlıdır. i.v. Ig'lerle karşılaştırmalı çalışmaların büyük bir çoğunluğu da bu preparatlar arasında yapılmıştır (19, 21). Söz konusu i.v. Ig'ler Gammimune, Sandoglobulin, Gammagard ve Gammimune-N'dir (31). Bu ürünler birçok hasta ve hastalık için eşit derecede etkindir (1, 10).

Agregatların elimine edilebilmesi amacıyla ortaya çıkarılan bu değişik tekniklerin sonucunda gerçekten de yaygın kullanımda bazı nadir anafilaksi reaksiyonlarının hâlâ bildirilmesine (9) rağmen i.v. uygulamaya elverişli pek çok ürün ortaya çıkmıştır. Genelde hasta toleransı açısından hepsiyle de olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Ancak klinikte kullanımlarının yaygınlaşması ile doğal IgG molekülünün çeşitli biyolojik özellikleri ve işlevleri de gündeme gelmiş; agregatları uzaklaştırmak amacıyla kullanılan ve yukarıda oldukça geniş yer verilen farklı üretim yöntemlerinin bu biyolojik özellik ve işlevleri nasıl etkilediği de araştırılmaya başlanmıştır.

	PREPARAT	YAPI	ÜRETİM	JEL FILTRASYONU	AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI				
i.m.	Standart Gammaglobulin (SGG)		Ethanol (Cohn fraksiyonu II)		Normal fizyolojik özellikler	Terapötik IgG plazma düzeylerine ulaşmak zor ya da olanaksız				
i.v. birinci kuşak	Gamma-Venin (Behring)		Pepsin		Çok iyi tolere ediliyor	Non-spesifik (Fc'ye bağımlı) effektor fonksiyonları yok				
	Veinglobuline		Plasmin		İyi tolere ediliyor.	IgG'nin 2/3'ü parçalanmış Alt sınıfların oranları bozulmuş				
i.v. ikinci kuşak	Intraglobin (Biotest)		Beta-propiolakton		İyi tolere ediliyor.	Yarı ömrü kısalmış, alt sınıf dağılımı bozulmuş, IgG <sub>2</sub> yok				
	Venilon (Taijin)		Sulphite+ tetrathionate			Yarı ömrü kısalmış, alt sınıf dağılımı bozulmuş, bir miktar polimer mevcut (anti-komplementanter aktivite)				
	Vennimmun (Behring)									
	Gammimune Polyglobin (Cutter)					Yarı ömrü kısalmış, alt sınıf dağılımı bozulmuş (IgG <sub>2</sub> ), opsonizasyon azalmış				
i.v. üçüncü kuşak	Endobulin (Imnuno) Venoglobulin (Green-Cross) 75 Immunoglobulin (Armour Pharma) Globulin-N (Yamanouchi) Glovenin I (Takeda)		PEG		İyi tolere ediliyor, normal yarı ömürlü	Bir miktar spontan anti-komplementanter aktivite ve yüksek PKA aktivitesi. Parçalanmış ürün miktarı yüksek (Endobulin)				
	Gammagard (Hyland) Gammanativ (Kabi Vitrum)						DEAE Sephadex® kromatograf		IgG <sub>4</sub> eksikliği	
	Sandoglobulin (Sandoz)						pH4/ eser pepsin		İyi tolere ediliyor.	IgA eksikliğinde kullanılmamalı

Tablo 1. Çeşitli gammaglobulin preparatlarının özellikleri (17).

Çeşitli i.v. Ig preparatlarının immunglobulin bileşimi ve biyolojik işlevlerini ortaya koymak için Herrera ve arkadaşları (14) kullanımındaki 3 preparatı karşılaştırmışlardır. Bu karşılaştırmanın sonucunda 3 ayrı laboratuvarda yapılan Total IgG, IgA ve IgM düzeyleri tablo 3'de verilmektedir.

Tablo 2. Ürün tanımı, parti numarası, saflaştırma yöntemi.

Ürün	Parti numarası	Saflaştırma yöntemi
Sandoglobulin	6.370.154.0 6.370.170.0 6.370.173.0	Soğuk alkol presipitasyonu, pepsin muamelesi, pH 6.6, sukroz
Gammagard	2807D014AC 2317D126AA 2807D045AA	Cohn II. fraksiyonasyonu, iyon değişimi DEAE, pH 6.8, glukoz
Gammimune-N	40C13AB 40S57 40C13B	Cohn effluent III, diafiltrasyon pH 4, maltoz

Görüldüğü gibi bu araştırmada Gammimune-N'deki total IgG miktarı diğer ürünlere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla bulunmuştur. Aynı formülasyonun değişik gruplarındaki sonuçlar arasında ise bir fark bulunamamıştır; bu da her formülasyonun total IgG düzeyinin hep aynı tutarlıkta olduğunu göstermektedir. Her üç formülasyondaki IgM düzeylerinde kayda değer bir farklılık bulunmazken IgA düzeyleri de Gammagard'da en düşük seviyededir. Bu nedenle anti-IgA antikorları bulunan hastalar için seçilecek preparat Gammagard'tır (2).

Günümüzde total IgG kadar IgG alt sınıflarının dağılımının da çok önemli olduğu ortaya konmuştur. Sözü geçen üç ürün IgG alt sınıfları açısından karşılaştırıldığında özellikle IgG<sub>2</sub> açısından bazı farklılıkların olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 3. Total IgG, IgA ve IgM konsantrasyonu (14).

	Sandoglobulin (lot No) (mg/dl)			Gammagard (lot No) (mg/dl)			Gammimune-N (lot No) (mg/dl)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Total IgG									
W	799	960	905	801	900	1010	1040	1060	1050
N	935	1199	827	1126	751	851	1689	1299	1184
S	676	853	877	739	852	948	836	994	1010
Total IgA									
W	12.4	13.2	10.6	<1	<1	<1	<1	1.3	1.3
Total IgM									
W	<1	<1	0.1	<1	<1	<1	<1	0.1	<1

W, Walter Reed Army Medical Center (ELISA); N, Nichols Laboratory, Los Angeles, Calif. (ELISA); S, Specialty Laboratory, Los Angeles, Calif. (IRMA).

Tablo 4. IgG alt sınıf konsantrasyonu (14).

	Sandoglobulin (lot No) (mg/dl)			Gammagard (lot No) (mg/dl)			Gammimune-N (lot No) (mg/dl)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
IgG1									
W	232	344	200	248	160	516	216	492	200
N	640	877	571	948	658	709	1118	1022	915
S	502	527	712	555	596	808	475	632	754
IgG2									
W	36	120	55.2	9.4	15.6	18.4	7.8	102	36
N	230	215	105	67	103		251	170	142
S	208	426	209	116	194	178	142	257	140
IgG3									
W	16.4	1.2	1.0	29.6	1.2	3.3	12.8	2.8	1.1
N	53	40	24	71	23	35	307	88	115
S	36	44	49	33	53	67	31	59	51
IgG4									
W	6.2	1.2	0.7	0	<0.02	<0.02	2.8	0.16	0.116
N	15	19	17	2	0.3	3.5	13	16	11
S	11	28	28	4	13	16	9	25	15

W, Walter Reed Army Medical Center (ELISA); N, Nichols Laboratory, Los Angeles, Calif. (ELISA); S, Specialty Laboratory, Los Angeles, Calif. (IRMA).

Bazı bakteriyel polisakkaritlere karşı oluşan işlevsel antikorların başlıca IgG<sub>2</sub> alt sınıfından olduğu anlaşılmıştır (29). IgG<sub>2</sub> eksikliği durumlarında sıklıkla, yaygın değişken hipogammaglobulinemi hastalarında karşılaşılan infeksiyonlarla eşdeğer şiddette bakteriyel infeksiyonlara eğilim artmaktadır (23). Normal bebeklerde normal gelişimlerinin ilk iki yılında IgG<sub>2</sub>'nin ortaya çıkışının ontogenetik açıdan nisbeten geç olması, bu yaş grubunda belirli infeksiyonlara eğilimin artmasıyla paraleldir (24).

Herrera ve arkadaşları (14)'nin çalışmasında IgG<sub>2</sub>'den en zengin preparat Sandoglobulin olarak belirtilmiştir. IgG<sub>4</sub> ise Dünya Sağlık Örgütü standartlarına göre her üç preparatta eksik bulunmakla beraber, Gammagard'da bu düzey yok denecek kadar azken Sandoglobulin ve Gammimune-N'de daha yüksektir (Tablo 4) (14).

Tablo 5. İ.V. preparatlarının alt sınıf içeriği (Total IgG'nin %'si olarak).

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Sandoglobulin	61	28	8	3
Gammimune-N	71	19	9	1
Gammagard	72	17	11	0.2
Endobulin	67	32	-	1
Intraglobulin	69	26	2	3
WHO Plasma	60	29	7	4

Skvaril ve Gardi (30) yine değişik i.v. Ig'leri alt gruplar açısından karşılaştırmışlardır (Tablo 5). Aynı araştırmacılar değişik ürünleri bazı spesifik antikorlar açısından da karşılaştırmışlardır (Tablo 6).

Tablo 6. Çeşitli i.v. Ig preparatlarının antikor içeriği.

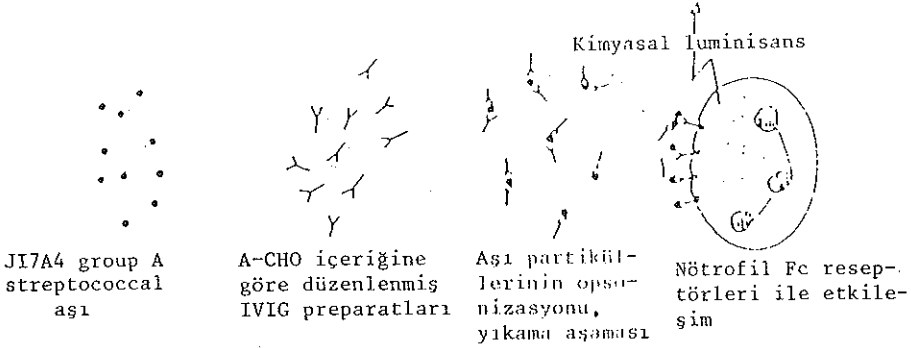
		Sando- globulin	Gam- magard	Gammi- mune-N	Endo- bulin	Venim- mune
- Difteri	(IU/ml)	2	3	2	2	2
- Streptolizin	(IU/ml)	732	750	720	480	480
- HBsAg	(IU/ml)	0.5	0.6	0.6	0.1	0.03
- HAV	(IU/ml)	40	69	58	20	30
- Polio tip I	(IU/ml)	58	46	33	12	12
- Kızamık	(IU/ml)	46	46	44	16	32
- CMV	(PEIE/ml)	25	12	30	10	8

Difteri toksini, streptolizin 0 ve hepatitis A ve virusuna karşı antikorlar her üç preparatta da aynı konsantrasyonlarda bulunmuştur. Buna karşılık hepatitis B yüzey antijenine karşı antikor konsantrasyonlarındaki farklılıklar daha belirgindir (26). Bunun nedeni bazı üreticilerin yüksek titrelili donör plazmalarını hiperimmün globulin üretiminde kullanmayı tercih etmesi olabilir. Daha az belirgin farklılıklar ise kızamık ve polio virusuna karşı oluşan antikorlarda gözlenmektedir. Bu farklılık epidemiyolojik özelliklerden ya da bölgesel aşı programlarından kaynaklanabilir (26).

Rüfenacht ve Morell (26) i.v. Ig'lerin işlevsel özelliklerini değerlendirmek üzere invitro bazı deneyler gerçekleştirmişlerdir. Deney laboratuvarlarında i.v. Ig preparatlarının entegre antikor işlevlerinin kantitatif analizini yapacak bir yöntem geliştirmişlerdir. Modellerindeki antijen bağlanması sadece streptokokkal aşı partikülleri ile elde edilen A grubu streptokok karbonhidratıyla yapılmıştır. Anti A-CHO içeriğine göre düzenlenen i.v. Ig'lerin aşı partiküllerinin opsonizasyonunu incelemişlerdir (Şekil 2). Sonuçta değişik i.v. Ig solüsyonlarında saptanan kimyasal lüminesans sinyalleri herbirinde farklı bulunmuştur. Gammagard, Sandoglobulin ve Gammimune-N benzer sonuçlar verirken Endobulin ve Venoglobulin bu açıdan daha az etkin bulunmuştur (Şekil 3). Literatürde aynı yönde yapılan başka araştırmalar da mevcuttur.

Bu araştırmada elde edilen i.v. Ig'ler arasındaki etkinlik farkı büyük bir olasılıkla çeşitli nedenlerin bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. Bir olasılık bazı preparatlarda A-CHO'ya karşı düşük afiniteli antikorların bulunmasıdır. Düşük afiniteli antikorlar ELISA deneylerinde saptanamamalarına rağmen Fc reseptörünü uyarabilirler (26). ELISA yönteminin özellikle yüksek afiniteli antikorları saptadıkları bilinmektedir. İkinci bir olasılık farkın, IgG cinsinden anti A-CHO antikorlarının alt sınıf dağılımındaki farklılıktan kaynaklanmasıdır. Nötrofil membranlarında bulunan düşük afiniteli Fc reseptörlerinin tercihan IgG<sub>1</sub> ve IgG<sub>3</sub> antikorlarını

tanımlarına karşılık IgG<sub>2</sub> ve IgG<sub>4</sub> moleküllerine karşı daha az yanıt verdiklerine dair kanıtlar mevcuttur. İ.V. Ig'ler arasındaki farklılığın en muhtemel nedeni üretim yöntemleri nedeniyle IgG molekülünde meydana getirilen ve özellikle de molekülün Fc kısmını etkileyen değişikliklerdir (26).



Şekil 2. Anti A-CHO içeriğinin kimyasal lüminesans ile ortaya konması.

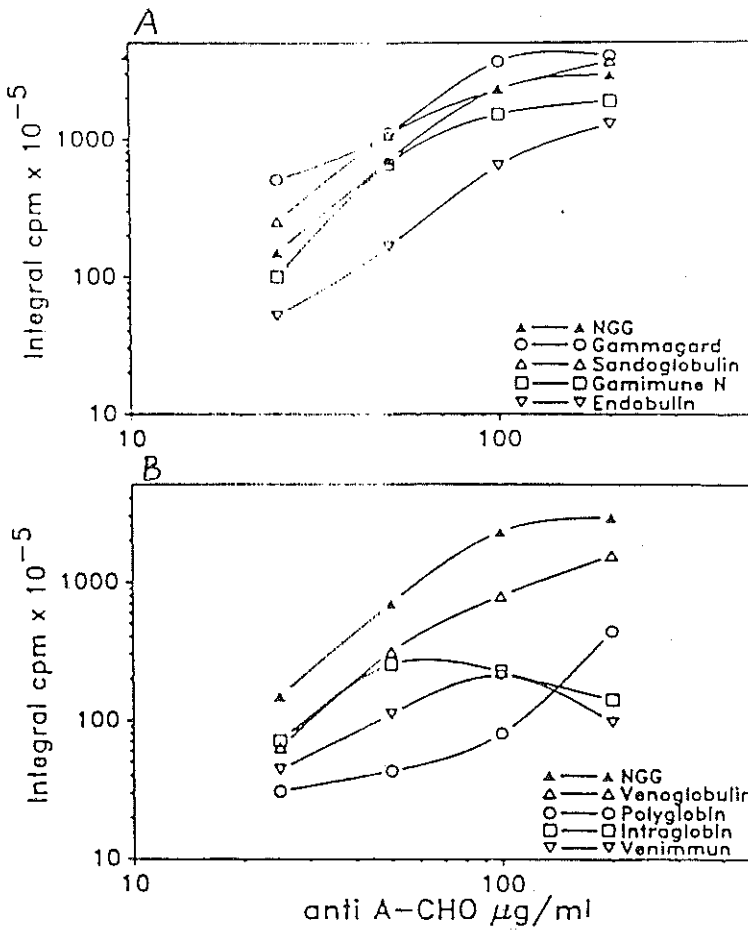
Ancak burada belirtilmesi gereken başka antikor sistemlerinde nötrofil kimyasal lüminesans aktivitesinin farklı olabileceğidir. Bender ve Hetherington (8) da benzer bir araştırma yapmışlardır. Bu araştırmacılar farklı i.v. Ig'leri *H.influenzae* tip b'nin opsonizasyonu ve nötrofil kimyasal lüminesansının uyarılması açısından incelemişlerdir. Bu sistemde DEAE kromatografisi ile üretilen i.v. Ig'lerin aktivitesi diğerlerinden üstün bulunmuştur. Her iki araştırmada da redüklenme ve alkilasyon yöntemleri ile üretilenlerin etkinliği düşük bulunmuştur.

Kuşkusuz, kompleman faktörleri ve nötrofil kompleman reseptörleri gibi diğer opsoninlerin bulunduğu *in vivo* durumlarda olay çok daha karmaşıktır. Bu nedenle sunduğumuz araştırma bazı i.v. Ig'lerin hastalarda etkisiz olduğunu göstermemektedir. Ancak hem Fab hem de Fc kısımlarının yönlendirdiği antikor fonksiyonlarının *in vitro* ölçümünü sağlayan çeşitli yöntemler uygun i.v. Ig seçimine olanak sağlayabilecektir. Örneğin belirli bir klinik durumda belirli bir preparat daha yararlı olurken, başta bir durumda farklı bir preparatın daha yararlı olduğu ortaya çıkarılabilecektir (26).

Son olarak İ.V. Ig'lerin sosyo-ekonomik yönlerine de değinilmesi yararlı olacaktır.

Ayrı bir bilim dalı olarak immunolojinin gelişmesi ve modern teknolojik yöntemlerin tıpta daha fazla kullanımıyla elde edilen bu preparatların pek çok hastanın yaşam kalitesine olan önemli katkıları yadsınamaz.





Şekil 3. 25, 50, 100 ve 200 mg/ml'lik anti A-CHO konsantrasyonlarındaki i.v. Ig'lerle opsonize olmuş streptokokkal aşı partiküllerinin indüklediği kimyasal lüminesans sonuçları (60 dakika içinde kaydedilen sinyallerin entegrali olarak ifade edilmiştir).

A: Modifiye edilmemiş i.v. Ig'ler

B: Enzimatik ya da kimyasal yöntemlerle modifiye edilmiş i.v. Ig'ler  
Semboller 5 ayrı deneyin ortalamalarını göstermektedir.

NGG: Referans preparatı olarak kullanılan normal monomerik gamma-globulin.

Sözü geçen hastaların bir yıllık hastanede yatış, antibiyotik kullanımı ve işe gidememe günleri i.v. Ig kullanılan dönemlerdekiyle karşılaştırıldıklarında bu preparatların sosyo-ekonomik yönden neler getirdikleri de daha iyi anlaşılmaktadır (11) (Tablo 7). Tablo aynı zamanda İ.V. uygulamanın İ.M. uygulamaya üstünlüğünü de göstermektedir.

Tablo 7. Primer hipogammaglobulinemili 18 hastada Sandoglobulin ile elde edilen sonuçlar.

Ig	Hastalıklı günler	Antibiyotik kullanılan günler
Intramüsküler	834	3119
Intravenöz	258	1725

## KAYNAKLAR

- 1- American Academy of Pediatrics: *Report of the Committee on Infectious Diseases*, 20. baskı s.30, Evanston (1986).
- 2- Apfelzweig R, Piszkiwicz D, Hooper J A: Immunoglobulin A concentrations in commercial immunoglobulins, *J Clin Immunol* 7: 46 (1987).
- 3- Barandun S, Isliker H: Development of immunoglobulin preparations for intravenous use, *Vox Sang* 51: 157 (1986).
- 4- Barandun S, Skvaril F, Morell A: Prophylaxis and treatment of diseases by means of immunoglobulins, *Monogr Allergy* 9: 39 (1975).
- 5- Barandun S: Immunoglobulins: history, present trends and safety aspects. Intravenous Immunoglobulins in Immunodeficiency Syndromes and ITP, *Proceedings*, London (1984).
- 6- Barandun S, Imbach P, Kindt et al: Clinical applications of immunoglobulin (Gamma globulin). "P Lattmann (ed): *Sandoz Products*"da, Basle (1981).
- 7- Barandun S, Kistler P, Jennet F, Isliker H: Intravenous administration of human  $\gamma$ -globulin, *Vox Sang* 7: 157 (1962).
- 8- Bender S, Hetherington S: Haemophilus influenzae type b opsonin of intravenous immunoglobulins, *J Clin Immunol* 7: 475 (1987).
- 9- Burks A W, Sampson H A, Buckley R H: Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia, *N Engl J Med* 314: 560 (1986).
- 10- Colomb M G, Dronet C, Law DTS, Painter R H: Structural and biological properties of three intravenous immunoglobulin preparations "U E Nydegger (ed): *Immunochemotherapy: A Guide to Immunoglobulin Prophylaxis and Therapy*"de, Academic Press, London (1981).
- 11- Cunningham-Rundles C, Smithwick E M, Siegal F D, et al: Treatment of primary humoral immunodeficiency disease with intravenous (pH 4.0 treated) gammaglobulin "U E Nydegger (ed): *Immunochemotherapy: A Guide to Immunoglobulin Prophylaxis and Therapy*"de s.283, Academic Press, London (1981).
- 12- Friedli H: Review of standard Cohn fractionation procedure and new methods, WHO meeting in Geneva (1986).
- 13- Grabar P: *The Historical Background of Immunology*, 6. baskı, s.3, Norwalk, Appleton and Lange, Norwalk (1987).
- 14- Herrera A M, Saunders N B, Baker J R: Immunoglobulin composition of three commercially available intravenous immunoglobulin preparations, *J Allergy Clin Immunol* 84 1: 556 (1989).
- 15- Jungi T W, Santer M, Lerch P G, Barandun S: Effect of various treatment of gammaglobulin (IgG) for achieving intravenous tolerance on the capacity to interact with human monocyte Fc receptors, *Vox Sang* 51: 18 (1986).
- 16- Kistler P, Nitschmann H S: Large scale production of human plasma fractions, *Vox Sang* 7: 414 (1962).
- 17- Lattmann P (ed): *Clinical Applications of Immunoglobulin. A Review of Current Findings*, Sandoz Products, Basle (1982).

- 18- Morell A, Skvaril F: Struktur und Biologische Eigenschaften von Immunglobulinen und  $\gamma$ -Globulin-Präparaten. II. Eigenschaften von  $\gamma$ -Globulin Präparaten, *Schweiz Med Wschr* 110: 80 (1980).
- 19- Morell A: Clinical use of intravenous immunoglobulins, *Proceedings of a Conference, Interlaken* s.27, Academic Press, London (1986).
- 20- Morell A: Various immunoglobulin preparations for use, *Vox Sang* 51 (Suppl 2): 44 (1986).
- 21- Nydegger U E: Evaluating the quality of immunoglobulin G preparations for intravenous therapy, *Vox Sang* 49 (Suppl 1): 1 (1985).
- 22- Oncley J L, Melin M, Richert D A, Cameron J W, Gross P M: The separation of the antibodies, isoagglutinins, prothrombin, plasminogen and B<sub>1</sub>-lipoprotein into subfractions of human plasma, *J Am Chem Soc* 71: 541 (1949).
- 23- Oxelius V A: Quantitative and qualitative investigations of serum IgG subclasses in immunodeficiency diseases, *Clin Exp Immunol* 36: 112 (1979).
- 24- Oxelius V A: IgG subclasses in infancy and childhood, *Acta Paediatr Scand* 68: 23 (1979).
- 25- Römer J, Spath P J, Skvaril F, Nydegger U E: Characterization of various immunoglobulin preparations for intravenous application. II. Complement activation and binding to staphylococcus protein A, *Vox Sang* 42: 74 (1982).
- 26- Rufenacht R, Morell A.: Immunochemical characterization of intravenous immunoglobulin preparations, *Immunol Clin* 7: 195 (1988).
- 27- Schreiber J R, Barrus V A, Siber G R: Decreased protective efficacy of reduced and alkylated human immune serum globulin in experimental infection with *Haemophilus influenzae* type b, *Infect Immun* 47: 142 (1985).
- 28- Schultze H E, Schwick G: Über neue Möglichkeiten intravenöser Gamma-globulin-Applikation, *Dtsch Med Wschr* 87: 1643 (1962).
- 29- Siber G R, Schurr P H, Aisenberg A C, Weitzmann S A, Schiffman G: Correlation between serum IgG2 concentrations and the antibody responses to bacterial polysaccharide antigens, *N Engl J Med* 303: 178 (1980).
- 30- Skvaril F, Gardi A: Differences among available immunoglobulin preparations for intravenous use, *Pediatr Infect Dis J* 7: 543 (1988).
- 31- Stiehm E R: Human gammaglobulins as therapeutic agents, *Adv Pediatr* 35: 1 (1988).
- 32- Stiehm E R: Intravenous immunoglobulins as therapeutic agents, *Ann Intern Med* 107: 367 (1987).