

PREMATÜRE VE YENİ DOĞAN NORMAL BEBEKLERDE İMMÜNOGLOBULİNLERİN KANTİTATİF TAYİNLERİ(*)

Dr. Mazhar Aksoy - Dr. Yücel Güngördü(**)

Son senelerde hızla gelişen konulardan birisi de immünolojidir. Bruton'un tekrarlayan enfeksiyonlarda gammaglobulin üzerinde durması bu yöndeki çalışmaları hızlandırmıştır.

Prematüre ve yeni doğanlarda mortalite oranı yüksektir. Burada enfeksiyonların payı çoktur. Ekseriya klinik bir semptomda bulunmaz. Rezistan stafilkoklar, patojen enterobakteriler en büyük tehlikeyi teşkil ederler. Fötüste ağır lezyonlar yapan *Listeria*, Toksoplazma, inklüzyon sitomegalik hastalığı, sifiliz, kızamıkçık gibi intrauterin enfeksiyonlar ideal bir kültür vasatı gibi buldukları bu savunmasız dokularda ürerler.

Bilindiği gibi enfeksiyonlardan korunmada en önemli rolü lokal reaksiyonlardan başka sistemik olan immünolojik fonksiyonlu sellüler ve hümoralelemanlar oynar.

İmmünolojik sistemi meydana getiren en önemli organlar:

- 1 — *Timüs*,
- 2 — *Lenf düğümleri*,
- 3 — *Dalak*.

Hücreler ise :

- 1 — *Fagositler*,
- 2 — *Lenfositler*,
- 3 — *Plazma hücreleri*.

1 — *Timüs* : Fötüs ve çocuklarda immünolojik gelişmede en önemli rolü oynar. Föetal hayatta timusta bulunan Hassal cisimciklerinin artması immünolojik aktivite ile ilgili sayılmaktadır. Timusun periferik lenfoid dokulara immünolojik kabiliyetli lenfositler sağladığı ve bu hücrelerin fonksiyonlarını arttıran bir hormon salgıladığı düşünülmektedir. Yeni doğanda 12-24 gr.'dır. Pubertede involüsyona uğrar. Timik alenfoplazi ise fatal seyreden bir hastalıktır. Timus küçük ve Hassal cisimlerinden yoksundur. Ayrıca bütün lenfoid organlar hipoplaziktir.

(*) 29. Kasım. 1973 gününde hastanemiz bilimsel toplantısında tebliğ edildi.

(**) 1. Çocuk Servisi çalışmalarından.

2 — *Lenf düğümleri* : Makromoleküllerin toplanma ve parçalanma yerleridirler.

3 — *Dalak* : Fagositik elemanları, Lenfoid folikülleri, lenfositleri ve plazma hücrelerini bulundurur. Plazma hücrelerinin varlığı immünoglobulinlerin yapımı ile ilgilidir. Bu husus stoplazmalarında immünofloresens metodu ile gösterilmiştir. Lenfoid foliküller ise yabancı antijenlere karşı spesifik immünolojik cevapta önemli rol oynarlar.

Immünoglobulinler plazma hücrelerinde yapılır, serum proteinlerinin en yavaş göçen elektroforetik grubundandırlar. Sedimentasyon konstantları (Hızı) 7 Svedberg (160.000 molekül ağırlığı) ile 19 Svedberg (900.000 Molekül ağırlığı) arasındadırlar. Disulfid bağlarıyla birleştirilmiş polipeptit zincirlerinden meydana gelirler. Değişik yapıda zincirlerle immünolojik fonksiyon farkları doğar.

Her cins immünoglobulinleri kısaca gözden geçirelim:

W. H. O İsmlendirilmesi	Serum Seviyesi mg/100	Ortalama molekül Ağırlığı	Eski İsmlendirme	Sedimentasyon Coefficienti
γG veya İgG	800 - 1500	170.000	7S γ ₂ , γ	7S
γA veya İgA	70 - 200 (56 - 190)	150.000 500.000	B ₂ A, γ, A 7S γ ₁ , 14S γ ₂	7S - 10S
γM veya İgM	50 - 150 (35 - 120)	900.000	19S γ ₁ Makroglobulin	19S
γD veya İgD	³ (0,4 - 4)	± 155.000	γ, J	7S
γE ve Diğerleri	0,03 - 5	± 155.000	Düşük mol. Ağırlıklar	—

Tablo : 1

İg. G. : Adultte immüoglobulinlerin % 75'ini teşkil ederler. Bu grup içinde en fazla bilinenidirler. Molekül ağırlığı 150.000-170.000 dir. Ultrasantrifugasyonla sedimantasyon konstantı 7 S. dir. Serumda konsantrasyonu 800-1500 mgr. dir. Isıya dayanıklıdır. Selektif olarak plasentadan geçerler. İnfeksiyon sırasında artarlar. Antibakteriyel, antitoksik ve antivirütik antikorların büyük çoğunluğunu kapsarlar. Yarılanma süreleri 25-30 gündür.

İg. M. : Adultte total plazma immüoglobulinlerinin % 5-10'unu teşkil ederler. Molekül ağırlıkları 800.000-1.000.000 arasındadır. Sedimantasyon hızı 19 S. dir. Serum konsantrasyonları 35-120 mgr.'dir. Makroglobulinlerdendirler.

Romotoid faktör, izohemaglutininler, Wassermann, heterofil antikorlar, bazı Gram negatif bakterilerin somatik antijenlerine karşı antikorlar ve soğuk aglutininler aşı antikorları bu gruptandırlar. Yarılanma süreleri 10 gündür.

İg. A. : Adultte immunoglobulinlerin % 20'sini teşkil ederler. Molekül ağırlıkları 150.000-500.000 arasındadırlar. Sedimantasyon hızları 7-14 S.'dir. Mukoza yüzlerinde bulunan yegâne immüoglobulinlerdir. Kolostrum, Tükürük, idrar, respratuvar, nazal ve gastro-intestinal sekresyonlarda bulunurlar. Son zamanlarda *İg. A.*'nın lokal oluştuğu ve serumda normal seviyede bulunmasına rağmen sekresyonlarda arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bir lokal immunoglobulin sisteminin mevcudiyetinden bahsedilmiştir. Serum konsantrasyonları 56-190 Mgr. dir.

Izohemaglutininler, reajinler, difteri, brucella ve insüline karşı antikorlar bu guruptandırlar. *İg. A.*'ya bağlanan anaflaktoid transfüzyon reaksiyonlarından bahsedilmektedir. Yarılanma süresi 7 gündür.

İg. D. : Total plazma proteinlerinin % 1'inden azını teşkil ederler. Molekül ağırlığı 150.000 civarındadır. Sedimantasyon hızı 7.S.'dir. Normal serum konsantrasyonu 0,4-4 mgr.'dir. Çocuklarda ise değeri kesin olarak bilinmemektedir.

İg. E. : Özellikleri tam olarak bilinmeyen bu globulinlerin farklı hücrelerde sentez edildikleri kabul edilmektedir.

Atopik ve anaflaktoid allerjik reaksiyonlarda rol oynadığı söylenir. Normal serumda çok az bulunur. Ancak astma, saman nezlesi ve ekzemada arttığı tespit edilmiştir.

Ayrıca *İg. K.*, ve *İg. L.*, globulinler varsa da bizim esas konumuzla ilgisi yoktur.

Materiel ve Metod :

Son senelerde en düşük konsantrasyonları tayin ve tespit eden hassas metodlar bulunmuştur. Bu metodlarla insan plazmasında 30' dan fazla değişik vasıfta protein olduğu saptanmıştır.

Biz *Mancini Carbanora* ve *Heremens*'in son zamanlarda geliştirmiş oldukları *Radial immünodifüzyon pleyt* metodunu kullandık.

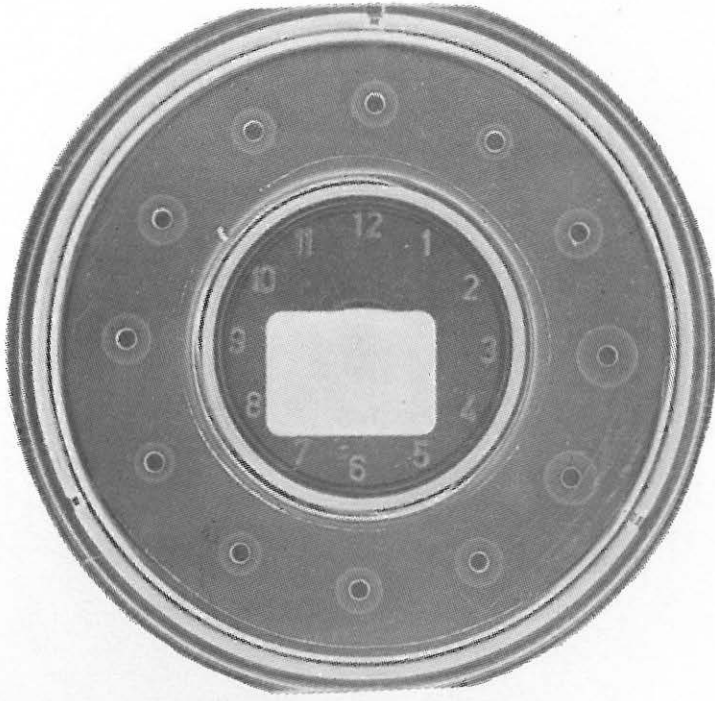
Buradaki esas: Antijen olarak kullanılan protein fraksiyonlarının veya değerlerini tespit edeceğimiz serumların, pleytler içindeki anti-serumda eriyerek radial diffüzyon tabakalar teşkil etmesidir. Bunlar ölçülerek tespit edilir ve hesaplanır.

Pleytler ve antijen standartları *Behringwerke*'nin özel laboratuvarlarında hazırlanmıştır. Bunların nasıl hazırlandığından bahsetmek yersizdir.

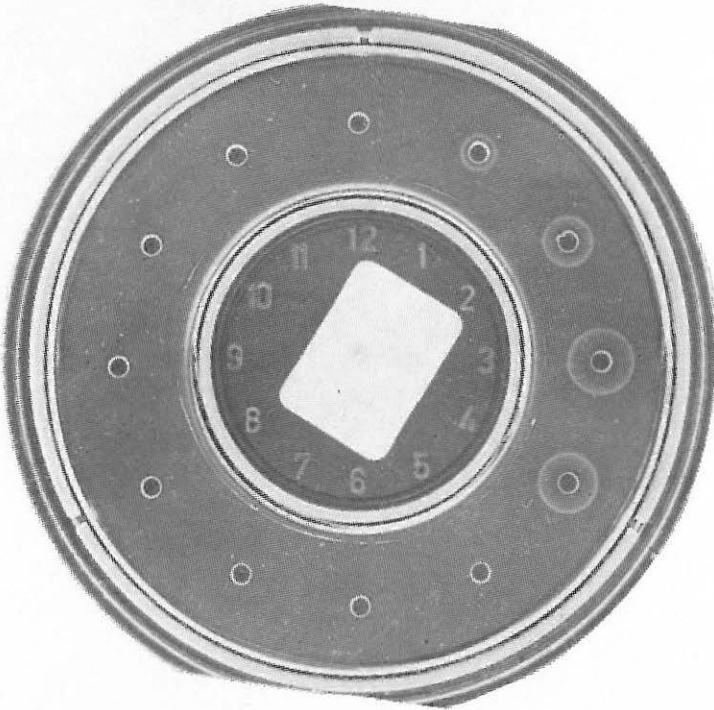
Testin yapılışı ve gerekli materiel :

- 1 — Agar Pleytleri (İgG, İgM, İgA için ayrı ayrı),
- 2 — Standart Human serumu (*Behringwerke*),
- 3 — 16 Prematüre ve 3 normal yenidoğan serumu, (Kuru bir enjektörle uygun bir venadan 2cc. alınır, 2 saat oda ısısında kaldıktan sonra 2800 devirli bir santrifüjde 5 dakika çevrilip serumlar bir pipetle başka tüplere alınır.)
- 4 — Hamilton enjektörü (serumları pleytlere koymak için),
- 5 — Presipitasyon halkalarını ölçmek için kullanılan hassas aparey,
- 6 — Kuru tüpler,
- 7 — % 9'luk Na Cl eriyiği (Serum dilüsyonu için),
- 8 — Grafik kağıdı.

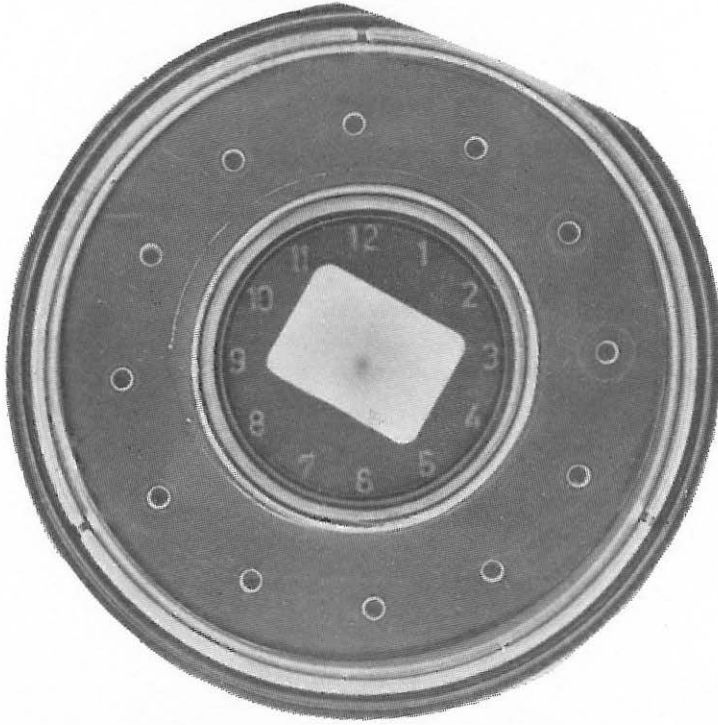
Yapılışı : Pleytlerde 1 den 12 ye kadar numaralanan kuyulara standart serum sonra immuno globulin değerlerini tayin edeceğimiz serumlar konarak gerekli bekleme sürelerinden sonra meydana gelen presipitasyon halkalarının çapları ölçülerek değerlendirildi. Bazan bunlar özel boyalarla boyanıp daha barizleştirilebilir.



Resim : 1 — İg. G. Pleytinin fotoğrafi.



Resim : 2 — İg. M. Pleytinin fotoğrafi.



Resim : 3 — İg. A. Pleytinin fotoğrafı.

Sonra burada uzun uzadıya bahsetmek istemediğimiz bir metodla grafik çizilir. Karşılaştırmalar bize hakiki değerlerini verir.

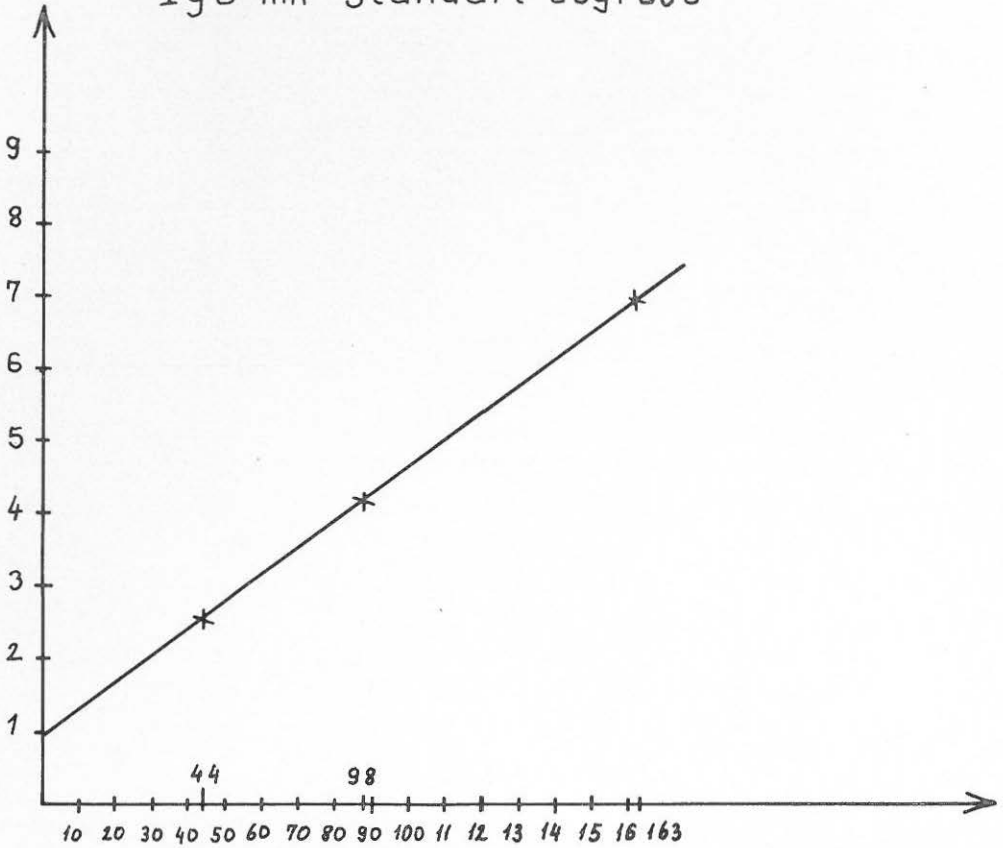
Değerler aşağıya çıkarılmıştır.

Vak'alar Listesi

<i>Vak'a</i>	<i>Cins</i>	<i>Tartı</i>	<i>Boy</i>	<i>Geçmişi</i>	<i>100 ml/Mgr.</i>		
					<i>İg. G.</i>	<i>İg. M.</i>	<i>İg. A.</i>
1	E	2300	46	N	932	0	0
2	E	2300	47	N	789	0	0
3	K	2320	49	N	721	0	0
4	K	2100	48	N	688	0	0
5	K	2250	47	N	1045	0	0
6	K	1500	46	N	531	0	0
7	K	1800	46	N	561	0	0
8	K	1900	47	N	688	0	0

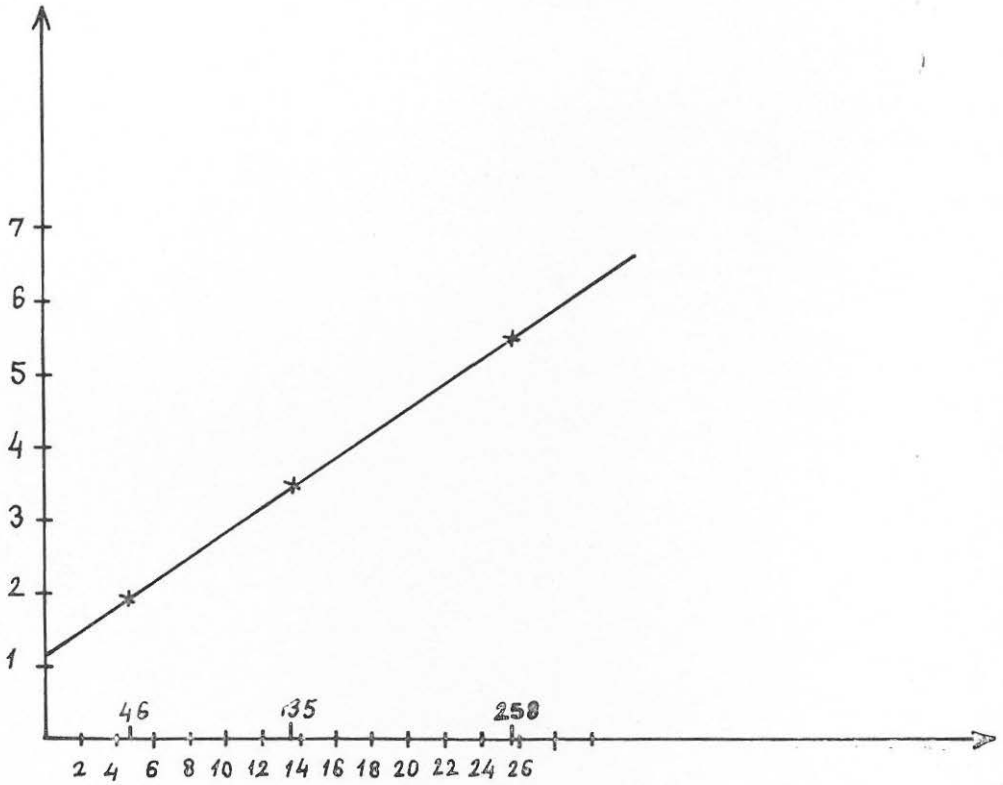
9	E	1800	46	N	501	0	0
10	K	1800	46	N	561	0	0
11	K	2400	48	Bilinmiyor	824	0	181.1
12	E	2100	47	»	721	34.2	0
13	K	2200	48	»	1162	34.2	31
14	K	2250	48	Ateşli Hast.	443	71.3	0
15	K	1900	47	»	656	71.3	0
16	K	2250	48	»	1083	49.3	27
17	E	3250	51	N	1024	83	0
18	K	3350	51	N	959	65.6	27
19	K	3400	50	N	895	0	0

IgG nin standart doğrusu



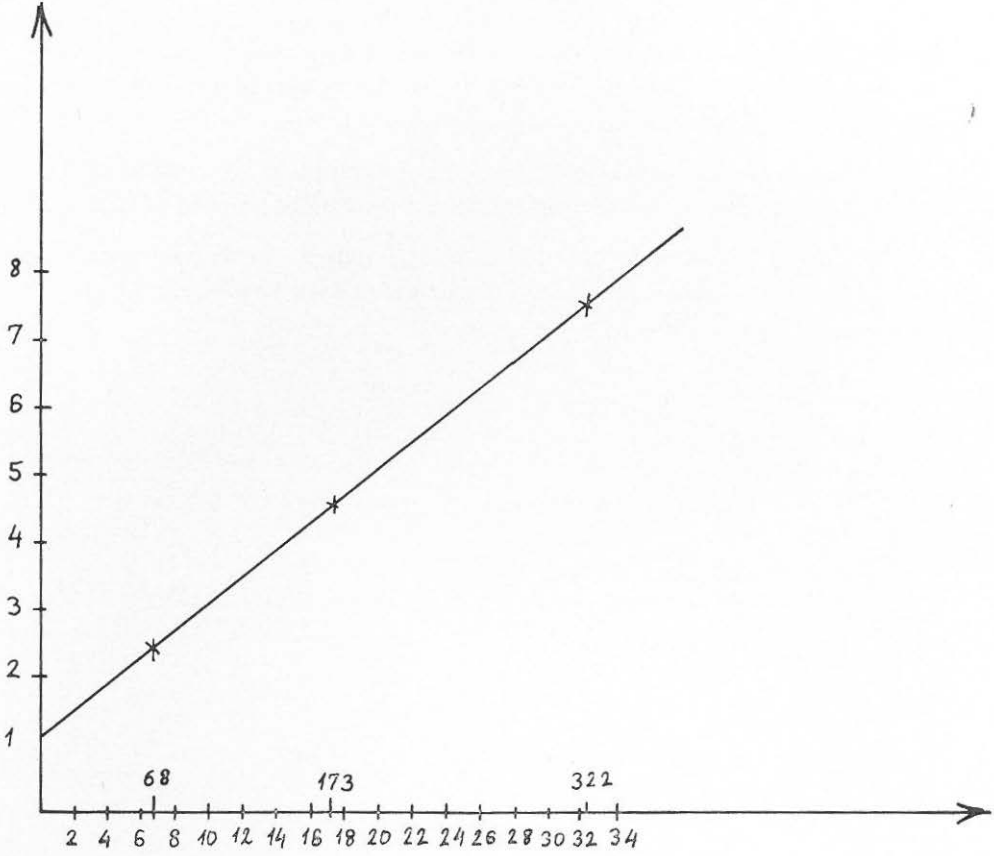
(Grafik : 1)

IgM in standart doğrusu



(Grafik : 2)

1 gA'nın standart doğrusu.



(Grafik : 3)

Adültte immüitenin esası karşılaştığı mikroorganizmalara karşı vücudun gösterdiği reaksiyonlardır. Aynı organizma birçok defa temas ettiği mikroorganizmaya karşı bir immünolojik iz taşır.

Yeni doğan bir bebek ise hiçbir enfeksiyonla karşılaşmamış olduğundan ilk günlerde böyle bir problemi çözebilecek bir tecrübeye sahip değildir. Yani aktif bir bağışıklık reaksiyonu gösteremez. Ancak tabiat içinde bu problem de çok güzel ve basit olarak halledilmiştir. Yeni doğan bu yönden de annesine borçlu doğar gibi görünmektedir. (Grafik: 4)

İmmüoglobulinlerin fötüs ve yeni doğanda nasıl geliştiği ve orijininin ne olabileceği düşünülürse şu noktalar akla gelir.

- 1 — Fötüs tarafından sentezi yapılır.
- 2 — Plasenta tarafından sentezi yapılır.
- 3 — Anneden fötüse intrauterin transfer olur.
- 4 — Antikor yapan hücreler fötüse transfer olur.
- 5 — Kolostrum veya süt yolu ile transfer olur.

Bunları teker teker tartışırsak :

1 — Fötüs tarafından sentezi: Bazı araştırmaların sonucu olarak insan fötüsünün 20. gebelik haftasında immüoglobulin imali için gerekli imkânları kazanmış olduğu anlaşılmıştır. İntrauterin enfeksiyonlardan ölen insan fötüsünde çok miktarda plazma hücreleri bulunmaktadır. Doğum ağırlığı 1.100 gr. olan prematürelere bile selektif antijenik stimülanlara karşı antikor imali mümkündür. Bizim 1.900 gr.lık 15. vakamızda oldukça yüksek 71.3 mgr. İgM. tespit ettik. Bu anneden geçmesi mümkün olmıyan makroglobulinin antenatal sentezini teyit etmektedir. İgG.'nin fötüs tarafından sentezi henüz münakaşa konusudur. İgG. kordon kanında anneden daha yüksek seviyede bulunmuştur. Bu da bir kısmının fötüs tarafından yapıldığını düşündürür. Ancak bunu da ayırmak çok zordur. İnsan fötüsünde bunun sentezine karşıt müşahadeler de vardır. Bunlardan biri agammaglobulinemik anneden doğan bir bebekte İgG.'nin çok düşük seviyede annesininkine eşit konsantrasyonda bulunmasıdır.

2 — İmmüoglobulinlerin plasenta tarafından sentezi: Buna ait geçerli bir delil yoktur ve bulunamamıştır. Fakat nazarı olarak düşünebılır.

3 — Anneden fötüse intrauterin transfer: İnsanlarda kordon kanındaki antikor aktivitesinin maternal serumdaki antikor aktivitesi ile beraber gittiği birçok deneylerle gösterilmiştir. Bu plasentanın strüktürüne bağlıdır. Önceleri intrauterin transferin amniyos sıvısı yutma ile meydana geldiği düşünülmüştür. Özefagus atrezisi ile doğan çocuklarda da immünoglobulin seviyelerinin normal bulunması bu fikri reddeder. Fötüs ve yeni doğanda immunoglobulinlerin bütün çeşitleri görülmediğinden, transferde selektiviteden bahsedilir. Buna en güzel misal eritroblastozistir. Birçok (Rh —) anne, (Rh +) fötüse sahiptir ve bu durumda salın aglutinasyon tekniği ile Rh antikorları gösterilebilir. Fakat bu gebelerde fötüs bunun pek etkisi altında değildir. Daha sonraki gebeliklerde maternal antikor titresi azalmış veya negatif olmuş olsa bile, fötüste şiddetli hemolitik hastalık belirtileri meydana çıkabilir. Bu durumda iki antikordan bahsetmek icap ediyor. Birinci antikor anneye olan fötal kanamaya karşı teşekkül eder. Bu immünoglobulinin molekül ağırlığı bir milyon civarında olup salın solüsyonda (Rh +) eritrositleri aglutine etme kapasitesindedir. Fakat fötal sirkülasyona geçemez ve dolayısıyla de eritroblastozis meydana getiremez. Bu İgM. olarak idantifiye edilen antikordur.

Anneye olan mükerrer kanamalar trasplasenter antijenik stimülasyonlarla ve birbiri ardı sıra olan hamileliklerde, annede değişik tip antikor sentezine başlanır. Bunların ise molekül ağırlıkları 160.000 civarındadır ve salın solüsyonalrda (Rh +) eritrositleri aglutine etmekte zorluk çeker. (Fakat Coombs antiserumu veya albumin içinde enzim yolu ile aglutinasyon yapabilir.) Bu antikor plasentayı geçerek fötal sirkülasyona girer ve fötüsün (Rh +) eritrositlerini örtterek onların hayatlarını kısaltırlar. Bu ikinci tipte bloke eden antikor olarak tanınan İgG. dir ve hemolitik hastalığı meydana getirebilir. Buna rağmen plasenter transferde yalnız molekül ağırlığı değil, başka faktörlerde rol oynamaktadır. Burada Hartley'in bir deneyini hatırlayalım. Difteri basilini peptik sindirime tabi tutan bu araştırmacı böylece molekül ağırlığını küçültmüştür. Daha önce plasentadan kolaylıkla geçen moleküllerin bu muamelden sonra hiç geçmediğini görmüştür.

4 — Anneden fötüse immünoglobulin yapıcı hücrelerin transferi: Sadece placentadan fötüs hücreleri anneye geçmez, annenin hücreleri, Eritrosit Lökosit ve trombositleri de doğum esnasında fötüse geçer. Bu gözlem immünoglobulin yapma potansiyelini haiz periferik maternal hücrelerin transferini de ispatlar. Plasentadan fötüse geçen bu fonksiyonla yüklü hücreler sonradan immüniteyi meydana getireceklerdir.

5 — Kolostrum ve süt ifrazı ile anneden yeni doğana transfer: Bazı hayvanlarda meselâ: Atta fôtüse immünoglobulinlerin intrauterin transferi yoktur. Maternel seviyelere emme başladıktan sonra ulaşmaktadır. Kolostrum ve olgun süt immünoglobulinleri ihtiva eder. Fakat seruma nazaran daha düşük seviyelerdedirler. Bunların sindirim kanalından absorpsiyonları da düşüktür. Yeni doğan normal immünoglobulin seviyesine anne sütü ile beslemekle ulaştırılamaz.

Bizim vakalarımızın 16'sı prematüre oldukları için kolostrum ve süt almadılar. Lâkin hepsinde İgG. teşekkül etmişti. Burada İgG.'nin gebelik süresi ile değil doğum kilosu ile orantılı olduğu görülmektedir.

Bu gözlemimiz bu cins immünoglobulinlerin ya anneden çocuğa transferini veya fôtüs tarafından yapıldığını gösterir. 5 vakamızdaki oldukça yüksek İgM. Üç anne anemnezinde geçen ateşli hastalık sırasında fôtüsün aktif bir antijenik stimülasyonu ile husule gelmiştir. 2 vak'ada sebep bilinmemektedir. Şunu da hatırlamak gerekir ki konjenital enfeksiyonlarda (Sitamegalik inklüzyon hastalığı, Toxoplasmosis vs. de) İg.M. Seviyeleri yükselir. Ayrıca yenidoğan periyodundaki enfeksiyonlarda bunları arttırırsa da bizim vak'alar ilk üç günde tetkike alındığı için bu durum söz konusu değildir.

Doğumdan 6-12 ay sonra İg.M. öyle bir seviyeye ulaşır ki, bunların enfeksiyonlarla ilişkisi tetkik edilemez. İg.M.'in rutin testleri intrauterin enfeksiyonların tayininde çok kıymetli bir belirtidir. Yüksek İgM.'li çocukların annelerinde virus ve bakteri izolasyonu yapılabilirse durum daha çok açıklığa kavuşur. İgA ve İgM'e paralel olarak artarsa da, hiçbir intrauterin enfeksiyon delili olarak kabul edilemez. Bunların bir kısmında fôtal sirkülasyona anne kanamasının da geçmesi sebep olarak gösterilmektedir.

Vak'alarımızın ikisinde İgM. ve İgA. seviyesi birlikte yüksek bulundu. Biri intrauterin stimülasyona bağlandı. Diğerinde sebep bulunamadı.

İg. G. : seviyeleri prematürelere yeni doğan normallere nazaran biraz düşük bulunmuştur. Bunlarda doğum kiloları ile paralellik vardır. Gebelik yaşı ile orantı tespit edilemez. Bunu bilhassa doğum kiloları farklı ikizlerde açıkça görmekteyiz. (Vak'a: 3, 4)

Hobbs ve Davis 1967 de Papatados ve arkadaşları 1969 da İgG. değerlerinde yaptıkları çalışmalarda bizim gibi prematürelere, miadında yeni doğanlara nazaran düşük değerler bulmuşlardır.

Richard M. Rothberg 1969 da sıhhatli prematürelere bizim deęerlerimizden biraz yüksek değerler bulmuřtu.

<i>Ortalama olarak : (Rothberg)</i>	<i>İgG.</i>	<i>İgA.</i>	<i>İgM.</i>
1500 - 1899 gr.lık 5 prematürede	: 970	0	8
1900 - 2250 gr.lık 7 prematürede	: 1007	0	4
Normal 10 yeni doğanda	: 1008	0	18

Bizim vak'alarımız

1500 - 1899 gr.lık 4 prematürede	: 538	0	0
1900 - 2400 gr.lık 12 prematürede	: 892,6	20,1	23,3
Normal 3 yenidoğanda	: 959,3	9	47,2

Görüldüęü gibi, İgG. düşük, buna rağmen İgM. ve İgA. ortalamaları yüksek bulunmuştur.

Sonuç

Doğumdan sonraki ilk üç gün içinde 16 prematüre ve 3 normal yeni doğan üzerinde yapılabilen immünoglobulin araştırması sonucu olarak:

1 — Prematürelere ve normal yenidoęanlarda immünoglobulinlerin bütün cinsleri bulunmaz.

2 — Prematürelere İgG. normal yeni doğanlara göre düşüktür.

3 — Prematürelere İgG. değerleri, gebelik yaşı ile tam değil fakat doğum kiloları ile sıkı bir orantı içindedir.

4 — Plasentadan passif transferle fötüse sadece İgG. geçer. İgM. molekül ağırlığı fazla olduğundan geçemez.

5 — İgM. İntrauterin antijenik stimülasyonlarla fötüs tarafından aktif olarak sentez edilir.

6 — İgM. sentezi ne doğum kilosu, ne de gebelik süresi ile ilgilidir.

7 — İgA., İgM.'e paralel olarak intrauterin enfeksiyonlarda artabilir.

8 — İmmünoglobulinlerin sentezinde kolostrum ve sütün pek önemli rolleri yoktur.

9 — Prematürelerde ve yeni doğanlarda İgM. yüksekliği intrauterin enfeksiyonların teşhis ve tâyini bakımından çok önemlidirler.

10 — Prematürelerde immünoglobulinlerin sentezi normal yeni doğanlar kadar olmasa bile ona yakın miktarlardadırlar.

11 — Prematürelerin enfeksiyonlara karşı hassasiyeti göz önünde tutularak bu guruptaki çocukların da aşıları yeni doğanlarda olduğu gibi, hattâ daha erken tatbik edilmelidir.

Özet

İmmünoglobulinlerin prematürelerde ve normal yeni doğanlarda ilk üç gün içindeki miktarları ve cinsleri tayin edilmiştir. 16 prematüre ve 3 normal yenidoğanda bulunan immünoglobulinler literatürdekilerle karşılaştırılmıştır. Bulgularımız prematüre bebeklerde pek fazla yapılmamış bulunan bu araştırmalara kıyasen biraz düşük bulunmuştur. Bulunan değerler doğum kiloları ile orantılı görülmüştür. İgM. ise intrauterin geçirilmiş enfeksiyonlara delâlet etmektedir.

Summary

Immunoglobulins determination were made in 16 prematures and 3 normal newborn infants. The results were compared with those of literature.

LİTERATÜR

- 1 — Allan C., Barnes M.D. : Development of immun processes, Intrauterin development 299-324, 1968.
- 2 — Allansmith M., Mc Clellan BH, Butter worth, Met al. : The development of immunoglobulin levels in man J. Ped. 72:276-290, 1968.
- 3 — Berkel İ. : İmmunolojide klinik gelişmeler. Çocuk Sağlığı ve Hast. Dergisi 11, 2-3, 1968.
- 4 — George H., Mc Cracken, Jr., M.D. : T.C. Chen, PhD, Janet B. Hardy, M.D. : and Nancy Tzan. : Serum immunoglobulin levels in newborn infants. Evaluation of a radial diffusion plate method J. Ped 74, 378-82 Mar. 1969.
- 5 — Gitlin, D.D. : Genetik defects in protein metabolism. Pediat. Clin. N. Amer. 9:2:408, 1962.
- 6 — Gitlin D., Kumate J., Urrusti J., et al. : The selectivity of human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetüs J. Clin. Inves. 43:1938-1951, 1964.

- 7 — Hobbs, J.R. and Davis, J.A. : Serum γ -Globulin levels and gestational age in premature babies, *Lancet*, 1. 757, 1967.
- 8 — J.F. Lehmanns Verlag, Radial immunodiffusion from the Behringwerke A.G. Marburg/Lahn. B. VII, 200-208, 1969.
- 9 — Mancini, G., Carbonara, A.O., and Heremans, J.F. : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion *Internat. J. Immunochemistry* 2:235, 1965.
- 10 — Miller, J.F.A.P. : Immunity in the fetus and newborn *Brit. Med. Bull.*, 22, 21, 1966.
- 11 — Nelson, Vaughan, McKay. : Immunity and allergy, *Text Book of Ped.* 471-488, 1970.
- 12 — Neyzi O. : Immunolojide esas prensipler. *Pediatrici semineri* 9, 19, 1962.
- 13 — Richard M. Rothberg, M.D. : Immunoglobulin and specific antibody synthesis during the first weeks of life of premature infants *J. Pediat.* 75, 391-9 Sep. 1969.
- 14 — Stiehm, E. R., Ammann, A.J., and Cherry. : Diagnosis of intrauterin infections *New England J. Med.* 275:971, 1966.
- 15 — Tumay, S.B. Yalçın, E. : Süt çocuklarında primer ve sekonder immun cevapların gelişim özellikleri. *Ansa Tıp. B.* 1969.
- 16 — Uhr, J.W., Dancis, J., Neumann, C.G. : Delayed-type hypersensitivity in premature neonatal humans, *Nature* 187:1130, 1960.
- 17 — Van Furth, R., Schutt, H.R.E. and Hijmans, W. : The immunological development of the fetus, *J. Exp. Med.*, 122, 1773, 1963.
- 18 — Young, C.Y. and Hobbs, J.R., Serum γ -globulin levels in normal, premature, postmature and «small for dates» newborn babies. *Lancet* 1167, 1968.