



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN DÖNEMİ SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA NORMAL
İMMÜNOGLOBULİN DEĞERLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.ERHAN KOCA

AĞUSTOS-2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**YENİDOĞAN DÖNEMİ SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA NORMAL
İMMUNOGLOBULİN DEĞERLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ERHAN KOCA

DANIŞMAN

Doç. Dr. İBRAHİM CANER

Prof. Dr. ÖNER ÖZDEMİR

AĞUSTOS-2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İMMÜN SİSTEM.....	3
2.2. HÜMORAL İMMÜNİTE	3
2.2.1. Pasif Hüморal Bağışıklık.....	4
2.2.2. Aktif Hüморal Bağışıklık	4
2.2.3. İmmünoglobulinler (Ig)	5
2.2.3.1. İmmünoglobulinlerin Yapısı	5
2.2.3.2. Allotipler	9
2.2.3.3. Epitop, Paratop, İdiotoplur ve İdiotipler	9
2.2.3.4. İzotipler	10
2.2.3.4.a. İmmünoglobulin G (IgG).....	10
2.2.3.4.b. İmmünoglobulin G (IgG) Alt Sınıfları	11

2.2.3.4.c. İmmüoglobulin A (IgA).....	13
2.2.3.4.d. İmmüoglobulin M (IgM).....	15
2.2.3.4.e. İmmüoglobulin E (IgE)	16
2.2.3.4.f. İmmüoglobulin D(IgD)	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE EDİLMEME	19
3.1.1. Yenidoğanın Dahil Edilme Kriterleri	19
3.1.2. Yenidoğanın Dahil Edilmeme Kriterleri.....	20
3.1.3. Yenidoğanın Dahil Edilebilmesi İçin Annede Olması Gereken Kriterler	20
3.2.ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİN BELİRLENMESİ	20
3.3. NUMUNELERİN ALINMASI VE ÇALIŞILMASI	21
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	21
4. BULGULAR	23
7. ÖZET	38
8. SUMMARY	40
9. KAYNAKLAR.....	42
10. EKLER.....	52
EK1: BEBEK-AİLE BİLGİ FORMU	52
EK2: ÖZGEÇMİŞ	54
EK 3: ETİK KURUL ONAYI.....	57

BEYAN

Bu çalışma, T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13/02/2019-13 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin, kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

30/10/2019

Dr. Erhan KOCA

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım başta tez hocam Doç. Dr. İbrahim Caner ve Prof. Dr. Öner Özdemir olmak üzere Prof. Dr. Pınar İşgüven, Prof. Dr. Mustafa Büyükavcı, Doç. Dr. Bahri Elmas'a ve her daim tecrübelerinden faydalandığım bütün uzman ağabeylerime ve ablalarıma, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, ayrıca varlığından her zaman güç aldığım aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Erhan KOCA

KISALTMALAR VE SİMGELER

APC: Antijen Sunan Hücre

AS: Anne sütü

C/S: Sezaryen

C: Sabit

CDR: Komplemanı Belirleyici Bölge

CH: Ağır Zincir

CL: Hafif Zincir

DC: Dentritik Hücre

FcεR: Fc epsilon reseptör

Fc-gama-R: Fc gama reseptör

FcR: Fc reseptör

FcRn: Neonatal Fc Reseptör

GALT: Bağırsakla İlişkili Lenfoid Dokusu

H: Ağır

Ig: İmmünoglobulin

IgA: İmmünoglobulin A

IgD: İmmünoglobulin D

IgE: İmmünoglobulin E

IgG: İmmünoglobulin G

IgM: İmmünoglobulin M

IVIG: İntravenöz immünoglobulin

İFCC: Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu

J: Birleştirme zinciri

kDa: Kilodalton

L: Hafif

LGL: Geniş Granüler Lenfosit

MW: Moleküler ağırlık

NCCLS: Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi

NK: Doğal Öldürücü Hücre

NSVD: Normal spontan vajinal doğum

V: Değişken

VH: Ağır zincir değişken kısım

VL: Hafif zincir değişken kısım

ŞEKİLLER

Şekil 1. İmmünoglobulinlerin Yapısı (Ballas 2018).....	5
Şekil 2. Protein Elektroforezi (Ballas 2018).....	7
Şekil 3. Papain ve Pepsin sonrası oluşan fragmanlar (Ballas 2018).....	9
Şekil 4. İmmünoglobulin izotipleri (Koolman and Roehm, 2005).....	10
Şekil 5. Doğum şekline göre doğum haftaları (C/S: Sezaryen, NSVD: Normal spontan vajinal doğum).....	26
Şekil 6. Doğum boyu ile IgA arasındaki korelasyon grafiği (r:-0,344), (p:0,011)	29
Şekil 7. Doğum baş çevresi ile IgM arasındaki korelasyon grafiği (r:0,320), (p:0,018)	29

TABLULAR

Tablo 1. IgG'nin arttığı ve azaldığı durumlar (Mayer 2017)	13
Tablo 2. IgA'nın arttığı ve azaldığı durumlar (Mayer 2017)	15
Tablo 3. IgM'nin arttığı ve azaldığı durumlar (Mayer 2017).....	16
Tablo 4. Bebeklerin cinsiyet, doğum şekli ve beslenme şekillerine göre dağılımı ...	23
Tablo 5. Bebeklerin doğumda ve sonrasında kilo, boy, baş çevresi değerlerinin dağılımı	23
Tablo 6. Doğum şekline göre kilo, boy ve baş çevresindeki değişim	24
Tablo 7. Cinsiyete göre kilo, boy ve baş çevresindeki değişim	25
Tablo 8. Beslenme şekline göre kilo, boy ve baş çevresindeki değişim	25
Tablo 9. IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.	26
Tablo 10. Doğum şekline göre IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) değerleri.....	27
Tablo 11. Beslenme şekline göre IgG, IgA, IgM, IgG alt grupları (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)	27
Tablo 12. Cinsiyete göre IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) değerleri	28
Tablo 13. IgG, IgA, IgM ile demografik ve antropometrik değerlerin korelasyonu. 28	

Tablo 14. IgG alt grupları (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) ile demografik ve antropometrik değerlerin korelasyonu 30

Tablo 15. IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) değerlerinin diğer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırması 30



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmünoglobulinler (Ig), iç ve dış kaynaklı antijenlere karşı plazma hücrelerinden salınan; humoral immünitinin en önemli elemanlarıdır (Delves et al. 2000). Glikoprotein yapıya sahip olup; antijenlere selektif olarak bağlanırlar (Alter et al. 2018). Yenidoğanlar, erişkinlerden farklı olarak, intrauterin dönemde, yarı allojenik steril bir ortamda yaşamalarının bir sonucu olarak, gelişmekte olan ve antijenik deneyimden yoksun bir bağışıklık sistemine sahiptir. Aynı zamanda annenin bağışıklık sistemi ile bir arada bulunabilecek şekilde dizayn edilmiştir. Doğumdan kısa bir süre sonra, yenidoğan bakteri, virüs, mantar ve parazitlerin bulunduğu dış ortama maruz kaldığında kendini savunmak zorundadır (Ballas 2018). Yenidoğanın bağışıklık sistemi, hayatın ilk üç ayında, kazanılmış immüniteye katılan hücreler olgunlaştıkça ve antijenik deneyim kazandıkça hızla gelişir. Bu dönemde, yenidoğan immünitisi, temel olarak doğal veya antijen bağımsız bağışıklık sisteminin bileşenleri olan fagositler, doğal öldürücü hücreler (Natural Killer Cell; NK), antijen sunan hücreler (Antigen Presenting Cell; APC), enflamasyonun humoral mediatörleri ve komplemanlara bağlıdır (Dalal and Chaim, 2018, Marodi 2006, Prabhu Das et al. 2011, Ygberg and Nilsson, 2012). Bağışıklık sisteminin, yenidoğan döneminde, genel performansı birçok önemli açıdan azalmıştır. Bu da; yenidoğanları, enfeksiyonlara karşı oldukça duyarlı hale getirir (Liu et al. 2012). Yenidoğan kanında farklı immünoglobulin tipleri vardır. İmmünoglobulin G, yenidoğan Fc reseptörü (Neonatal Fc Receptor; FcRn) vasıtasıyla, anneden transfer edilebilirken; fetüs tarafında sentezlenir (Simister 2003). Buna karşılık maternal IgM, IgA ve IgE plasentayı geçmez. Bu nedenle; özellikle IgM, IgA ve IgE konsantrasyonları fetal immün yanıtı yansıtır (McMurray et al. 1980). İmmünoglobulinler ve IgG alt sınıflarının, immün yanıtta yeterli düzeyde olup olmadığını değerlendirebilmek için öncelikle normal değerlerinin bilinmesi gerekmektedir (Aksu ve ark. 2005).

Serum immüoglobulinleri ve IgG alt gruplarının normal değerleri, hasta popülasyonuna, yaşı, cinsiyete, bölgeye ve çalışma yöntemine göre farklılık gösterebilir (Plebani et al.1989, Lau et al. 1993).

Bu çalışmada, Sakarya ilinde doğan term ve sağlıklı, yenidoğan bebeklerden postnatal 15-21. günler arasında, tek sefer, venöz kan alınıp; kandaki IgG, IgA, IgM ve IgG alt grupları (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4) çalışılarak, Türkiye'deki yenidoğan bebeklerin, normal immüoglobulin değerlerinin belirlenmesine, katkıda bulunulması amaçlanmaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. İMMÜN SİSTEM

İmmünite, insanı; yabancı moleküllerden, mikrobial invazyondan, neoplaziden koruyan aktif mekanizmaları içerir. Doğuştan gelen doğal immunité, genetik olarak belirlenir, değişikliğe uğramaz ve nonspesifiktir. Savunmada en önde fagositler ve NK hücreleri olduğu kadar; komplemanlar, akut faz proteinleri gibi çözümler faktörlerde bulunur. Diğer yandan, kazanılmış immunité ise adaptif tiptedir; uyarımla karşılaştıktan sonra gelişir ve tekrarlayan uyarımlarla güçlenir. Kazanılmış immünitenin en önemli özelliği, spesifik olması ve hafızaya sahip olmasıdır (Foster 1988). İmmün sistemin bütün hücreleri, tek bir, pluripotent özelliği olan, kök hücreden gelişirler. Bu kök hücreler öncelikle myeloid ve lenfoid serileri oluşturan hücrelere dönüşürken; daha sonra koloni stimule edici faktörler sayesinde myeloid ve lenfoid serinin çeşitli alt hücre tiplerine dönüşürler. Lenfoid hücre grubu; T hücreler, B hücreler ve geniş granüler hücreler (Large Granuler Cell; LGL) gibi lenfositleri içerir. Myeloid hücre grubu ise polimorfonükleer granülositler (nötrofiller, bazofiller, eozinofiller), monositler/ makrofajlar, eritrositler, megakaryositler/ plateletler ve mast hücrelerinden oluşurlar. Bu hücre tiplerinin çoğu, kemik iliğinde maturasyonunu tamamlarken; T hücreler, kemik iliğinden ayrıldıktan sonra timusda olgunlaşırlar.

2.2. HÜMORAL İMMÜNİTE

Hümmoral immunité, spesifik antijen ile karşılaşma sonrası, B lenfositlerinin plazma hücrelerine dönüşerek, antikor üretmesidir. Bu durum, sistemik olabildiği gibi; topikal de olabilir. Antikorum esas fonksiyonu, antijene bağlanmaktır. Antikor uyarımına neden olan antijenik hedefler; hücre dışı bakteri ve virüsler, enfekte hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen viral antijenler, değişime uğramış otolog

hücrel protein ve karbonhidrat yapılar, toksinler, alerjenlerdir. Antijenin antikor ile birleşmesi sonrası; presipitasyon, kompleman sisteminin aktivasyonu, virüslerin ve bakteriyel toksinlerin nötralizasyonu, fagositozun başlatılması, hücrelerin aglütinasyonu, enfekte hücrelerin lizisi ve yok edilmesi gibi bazı yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Hümorale immünite primer ve sekonder yanıt olmak üzere iki şekilde ortaya çıkar. Primer immün yanıt, antijen ile ilk karşılaştığında gelişir ve bu yanıtta, B hücrelerinin antikor salgılamak üzere aktifleşip; plazma hücrelerine farklılaştığı, latent bir dönem vardır. Sekonder ya da hafıza yanıt ise antijenle ikinci defa karşılaşma ile gelişir. Oluşmuş olan hafıza nedeniyle; sekonder yanıtta antikor cevabı, daha hızlı ve daha yüksek düzeyde olur (Songu ve Katılmış, 2012).

2.2.1. Pasif Hümorale Bağışıklık

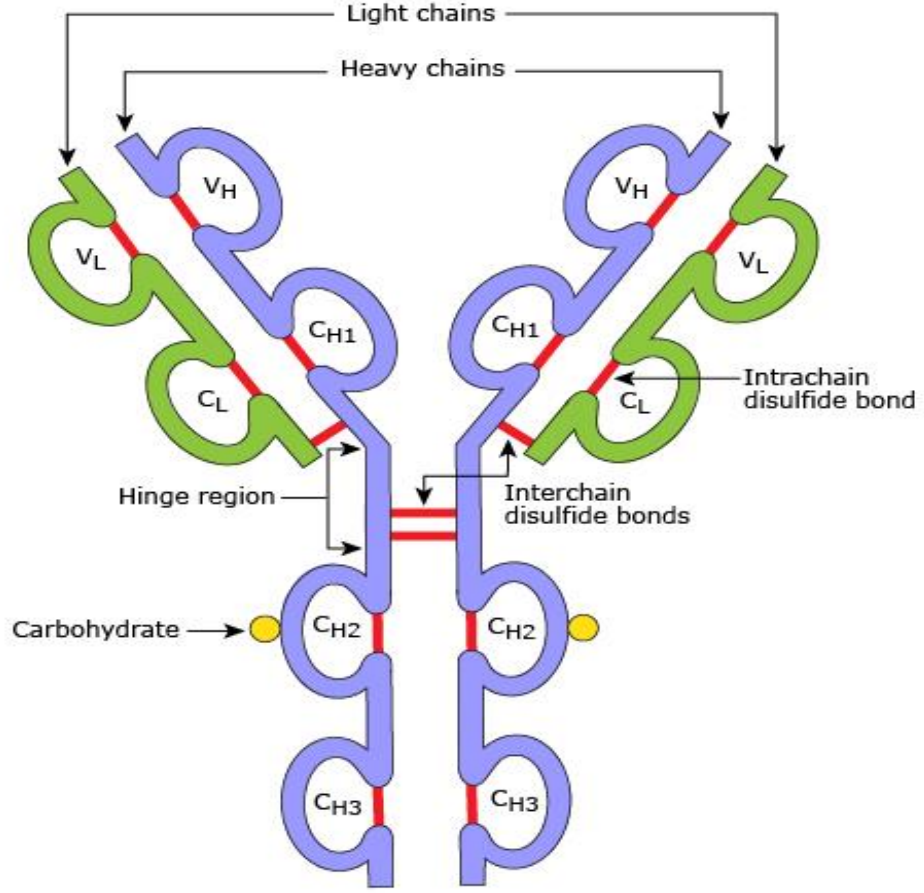
Bir konakta üretilen antikorların, pasif olarak, bir başkasına transfer edilmesine; pasif hümorale bağışıklık denir. Bu transfer, alıcıda anlamlı bir bağışıklık sağlayabilir. Fetal gelişim sırasında, özellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde, yenidoğan Fc reseptörleri (FcRn) aracılığıyla, anneden transplental olarak, bebeğin dolaşımına maternal IgG geçişi olur. Bu; fizyolojik bir süreçtir ve pasif immüniteye bir örnektir (Roopenian and Akilesh, 2007). Ayrıca postnatal dönemde, emzirme yoluyla, anne sütünden bebeğe geçen salgısal IgA, bebeğin barsak mukozasında ve üst solunum yollarında pasif bir koruma sağlar (Howie et al.1990).

2.2.2. Aktif Hümorale Bağışıklık

Aktif immünite, spesifik bir antijen ile karşılaşma sonucu gerçekleşir. Bağışıklama yolu ile ya da hastalığın kendisi geçirilerek kazanılır. B hücresi gelişiminin ilk aşamaları, intrauterin steril ortamda başlamış olsada; antikor üretimi için naive (saf) B hücrelerinin antijenik ya da nonantijenik uyarılarla uyarılması ve farklılaşması gerekir. Aktif bağışıklık geliştiğinde uzun süre devam eder; ancak patojenin, ortadan kaldırılabilmesi için yeterli ölçüde gelişebilmesi, ilk karşılaşmayı takiben, birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişen bir süre gerektirir (Songu ve Katılmış, 2012).

2.2.3. İmmünoglobulinler (Ig)

2.2.3.1.İmmünoglobulinlerin Yapısı



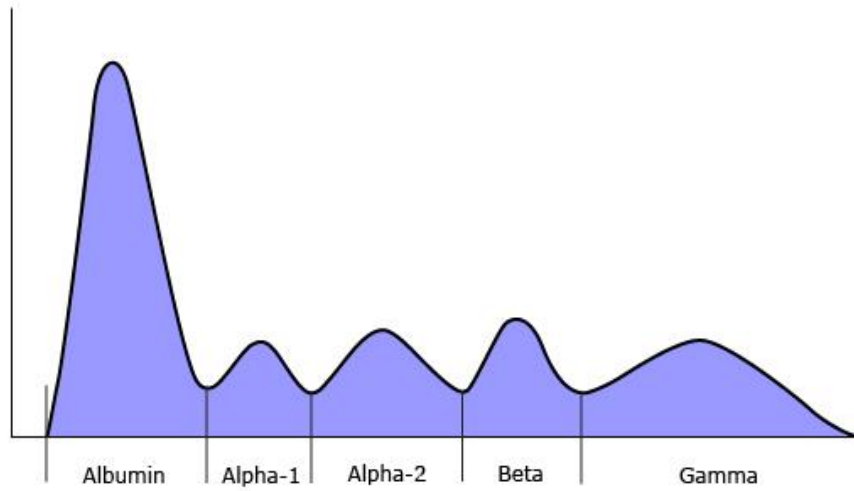
Şekil 1. İmmünoglobulinlerin Yapısı (Ballas 2018)

Tüm immünoglobulinler, birbirinden farklı yapılara sahip olsalar da; izotipten bağımsız olarak, benzer ana yapı üzerine kurulmuştur (Edelman et al. 1962, Porter 1973). Her Ig molekülünün yapısında, her biri farklı bir multigene ailesi tarafından kodlanan, glikozile edilmiş, iki eş ağır (Heavy; H) ve glikolize olmayan iki hafif (Light; L) zinciri bulunmaktadır (Şekil 1), (Leder 1982, Tonegawa 1983). Bu zincirlerin de, amino (NH₂) ucunda, değişken bir (Variable; V) bölgesi ve karboksil ucunda, sabit bir (Constant; C) bölgesi vardır. İzotipine bağlı olarak, değişen miktarda aminoasit içeren (440 veya 550 aminoasit) ağır zincirin molekül ağırlığı (Molecular Weigh; MW); 55 kilodaltondur (Kilodaltons; kDa). Hafif zincirler ise,

yapısında yaklaşık 220 aminoasit içerir ve molekül ağırlığı 23 kDa'dur. Gamma, alfa, mü, epsilon ve delta olmak üzere beş farklı ağır zincir bulunurken; kappa ve lambda olmak üzere iki belirgin hafif zincir bulunmaktadır. Her bir Ig molekülü, iki kappa veya iki lambda zincirine sahiptir. Antikorun yapısındaki bu zincirler birbirlerine, hemağır zincirlerin kendi aralarında bulunan hemde hafif ve ağır zincirlerin arasında bulunan disülfid bağlarıyla, non-kovalent olarak, bağlanırlar. Zincirler arası disülfid bağlarının sayısı immünglobulinler arasında farklılık gösterir (Şekil 1), (Frangione et al. 1971) ve bu disülfid bağları sayesinde, Ig molekülleri üç boyutlu, globüler yapısına katlanmasını sağlar. Bu katlanmanın olduğu bölgeler; domain olarak adlandırılır. Menteşe bölgesi ise antikorun kollarının 'Y' gibi olduğu bölgedir; antijene bağlanma fonksiyonunun daha iyi olmasını sağlamak için Ig molekülü üzerinde esneklik sağlar ve prolin bakımından zengindir. Menteşe bölgesi, IgG, IgA ve IgD'de bulunurken; IgM veya IgE'de bulunmaz. Ayrıca IgG alt sınıflarının her birinde farklı uzunluktadır. İmmünoglobulin M'in ve IgA'nın yapısında birleştirme zinciri mevcuttur. Bu birleştirme zincirleri, antikorun ağır zincirlerini, bir pentamer veya heksamer oluşturmak üzere, disülfid köprüleri ile bağlar (Max et al. 1985, Johansen et al. 2000). İmmünoglobulin molekülleri, glikoprotein yapıdadır. Karbonhidrat kısımları, genellikle ağır zincirin ikinci sabit bölgesi (Constant Heavy 2; CH2) ile ilişkilidir; ancak diğer bölgelerde de bulunabilir. Glikozilasyon, immünoglobulinlerin salgılanmasında, çözünürlüğünde, reseptörler ve diğer immün sistem elemanları olan; kompleman proteinleri ile etkileşmesinde önemli bir rol oynar (Alter et al. 2018). Özellikle immünoglobulinlerin Fc alanı ile ilişkili glikanların antikor fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir. Glikozilasyon derecesi, izotipe göre değişir (Arnold et al. 2007). İmmünoglobulinlerin hem ağır hem de hafif zincirleri değişken ve sabit bir bölgeye sahiptir (Variable Light; VL, Constant Light; CL, Variable Heavy; VH, Constant Heavy; CH). Her ağır zincir, izotipine bağlı olarak dört veya beş alana (VH ve CH1-CH3 veya CH1-CH4) sahiptir (Şekil 1), (Poljak et al. 1976). Değişken bölge, antijene spesifikliğı belirler; sabit bölge, Fc reseptörlerine ve kompleman bileşenlerine bağlanmada önemlidir. Değişken bölge, aşırı değişken ve çerçeve alanlarından oluşur. Değişken bölgenin amino terminalinde yer alan, bu aşırı değişken kısım; komplemanı belirleyici bölge (complementarity determining region;

CDR) olarak da adlandırılır ve CDR'ler antijen spesifikliğini belirler (Capra et al. 1977, Sela-Culang et al.2013). Farklı özellikleri olan immüoglobulinler (örn; farklı birleşme bölgelerine sahip), farklı CDR'ye sahipken; aynı özgüllüğe sahip immüoglobülinlerin CDR'si de birebir aynıdır. CDR'ler hem H hem de L zincirinde bulunur (Mayer 2017). İmmüoglobulinler, B hücrelerinin yüzeyinde, hücre zarına bağlı bir formda bulunduğu gibi; sekonder bir formda, salgılanmış olarak dolaşımda ve mukozal sekresyonlarda da bulunur.

Plazma proteinlerinin elektroforezi sonucunda, albümin, alfa-1, alfa-2, beta ve gamma bölgeleri elde edilir. İmmüoglobulin moleküllerinin çoğu, gamma bölgesindedir (Şekil 2), (Edelman et al. 1962). Ağır zincirlerin sabit bölgesindeki antijenik determinantlar, immüoglobulinlerin izotiplerini belirler. İmmüoglobulinlerin beş izotipi vardır; IgG (gamma), IgA (alfa), IgM (mü), IgE (epsilon) ve IgD (delta). İmmüoglobulin izotipleri ayrıca bir kappa veya bir lambda hafif zincirine sahip olarak da tanımlanabilir (Bengtén et al. 2000). Papain ve pepsin gibi enzimlerle, proteolitik sindirim sonucu oluşan Ig parçaları, Ig yapı ve fonksiyonu açısından daha iyi bilgi edinmemizi sağlamıştır.



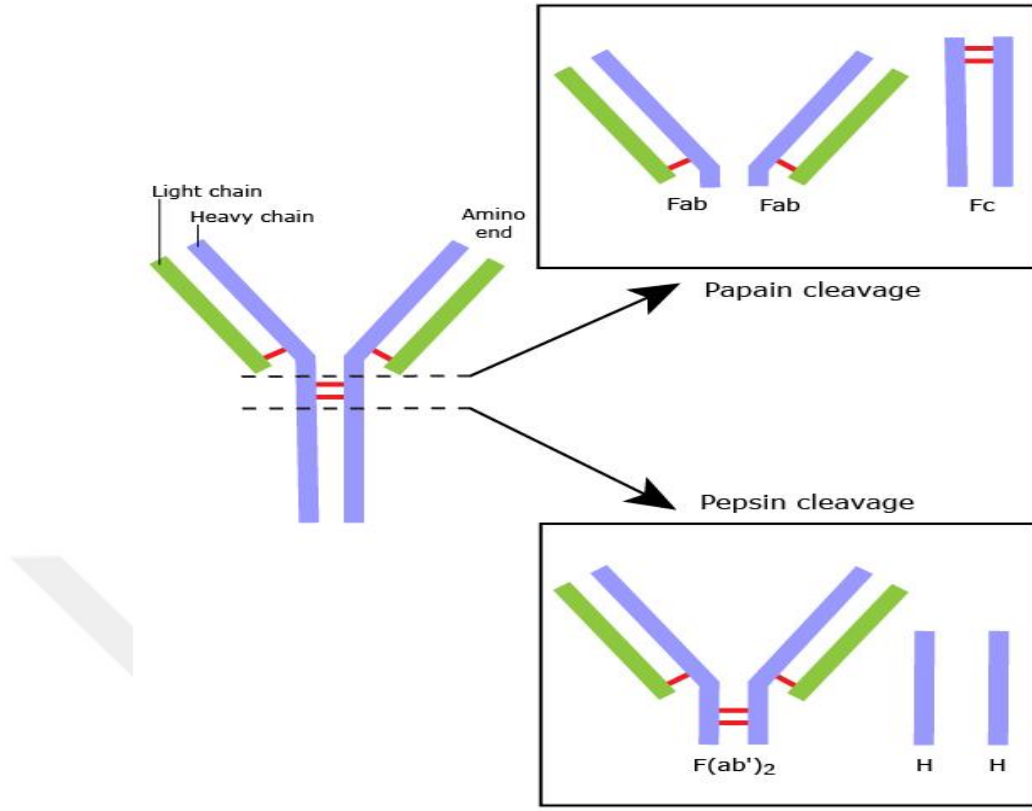
Şekil 2. Protein Elektroforezi (Ballas 2018)

İmmüoglobulin Fab fragmanı; papainle muamele sonucu, Ig molekülleri, zincir içi H-H disülfid bağlarından önce, menteşe bölgesinden kırılır. Bu durum; hafif zinciri

ve ağır zincirin VH ve CH1 domainini içeren iki eş fragman oluşumuyla sonuçlanır. Bunlar, Fab fragmanı olarak adlandırılır; antikor için antijen bağlama bölgesi içerir. Her bir Fab fragmanı, monovalandır; fakat orijinal molekül divalandır. Antikorum ortak kısmı, hem VH hem de VL tarafından oluşturulur. Her antikor belli bir antijenik yapıya bağlanma eğilimindedir. Çünkü VH ve VL özgün kombinasyonlara sahiptir. VH ve VL'nin farklı kombinasyonları, antikorum farklı antijenik yapılara bağlanabilmesini sağlar (Şekil 3), (Ballas 2018).

İmmüoglobulin Fc fragmanı; papainle sindirim sonucu ayrıca CH2 ve CH3 domaini içeren iki ağır zincir oluşur (Şekil 3). Bu fragman Fc olarak adlandırılır. İmmüoglobulinlerin efektör fonksiyonu, molekülün bu parçasıyla gerçekleştirilir. Bu fragmanın farklı domainleriyle farklı fonksiyonlar gerçekleştirilir. Normal olarak antikorum efektör fonksiyonunu gösterebilmesi için önce antijene bağlanması gerekir (Mayer 2017). Bu Fc fragmanı, immüoglobulinin izotipini ve alt sınıfını tanımlar. İzotipler ve alt sınıflar arasındaki aminoasit farklılıklarına rağmen, her CH bölgesi, bir zincir içi disülfid bağı ile birbirine tutturulmuş, 3-4 tabakadan oluşan, oldukça sabit bir yapıya katlanır (Şekil 4). Fc fragmanı, efektör hücreler üzerindeki Fc reseptörüne (FcR) bağlanarak veya kompleman gibi diğer immün sistem elemanlarını aktive ederek; efektör fonksiyonuna aracılık eder (Normansell 1987). Bu nedenle, Fc bölgesinde olacak bir değişiklik, antikor-antijen etkileşimini önemli ölçüde etkiler. Ayrıca Fc bölgesi, antikorum Fv (VH+VL) bölgesi tarafından bağlanmasını, dolayısıyla antijeni tanımayı da etkileyebilir (Torres and Casadevall, 2008).

İmmüoglobulin F(ab')₂ fragmanı; pepsin etkisi ile immüoglobulinin ağır zincirin H-H zincirleri arasındaki disülfid bağları çözülür; her iki antijen bağlama bölgesini de içeren bir parça ortaya çıkar. Bu parça F(ab')₂ olarak adlandırılır ve divalan yapıdadır. Bu molekülün Fc parçası pepsin tarafından küçük peptid parçalarına bölünür. F(ab')₂ antijene bağlanabilir, fakat antikorum efektör fonksiyonlarını yürütemez (Mayer 2017, Ballas 2018).



Şekil 3. Papain ve Pepsin sonrası oluşan fragmanlar (Ballas 2018)

2.2.3.2. Allotipler

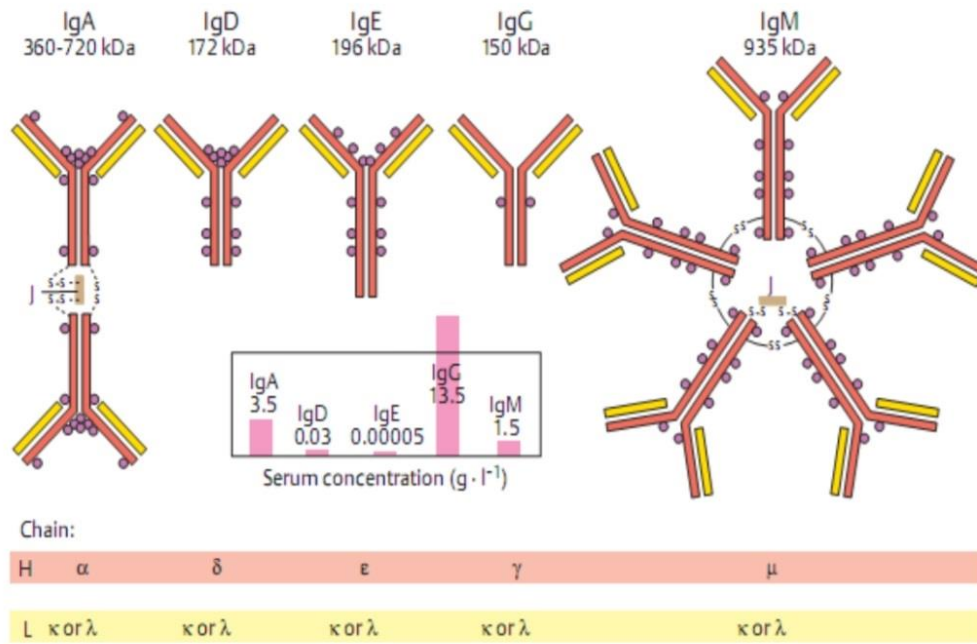
Bir tür içindeki bireylerin alt kümelerinde ortak olan; ancak bu türün diğer üyeleri arasında farklılık gösteren belirleyicilere, allotipler denir ve gen allellerinden kaynaklanan kalıtsal polimorfizmleri tanımlar (Jazwinska et al. 1988). Diğer bir ifadeyle; allotipik determinantlar, bir bireyin aynı türdeki bir başka birinden Ig molekülleri ile immünize edilmesiyle tanımlanabilir. Allotipler; IgG, IgG alt sınıfları ve IgA2 ağır zincirleri ile kappa-hafif zinciri için tarif edilmiştir. Allotipi belirleyen aminoasitler, ağır ve hafif zincirlerin sabit bölgelerinin distal kısmında bulunur (Jefferis and Lefranc, 2009, Ballas 2018).

2.2.3.3. Epitop, Paratop, İdiotipler ve İdiotipler

Bir antikor tarafından tanınan, bir antijenik yapı; epitop olarak adlandırılır. Antikoronun, epitopu bağlayan aşırı değişken kısmına; paratop denir. Neredeyse sınırsız olan, antikor spesifikliği göz önüne alındığında, belirli bir

antijene karşı bir antikor, aşırı değişken bölgesindeki aminoasitlerde küçük değişikliklere sahip olabilir. Yapısındaki bu değişiklik, bağışıklık sistemi tarafından bir antijen olarak görülebilir ve idiotop olarak adlandırılır. Bir antikor birden fazla idiotopa sahip olabilir. Bu idiotopların ortak ifadesi, bir antikorun idiotipini belirler (Ballas 2018).

2.2.3.4. İzotipler



Şekil 4. İmmüoglobulin izotipleri (Koolman and Roehm, 2005)

2.2.3.4.a. İmmüoglobulin G (IgG)

İmmüoglobulin G, vücutta en bol bulunan izotiptir; monomer yapıdadır. Her ne kadar IgG, serumda en yüksek konsantrasyona sahipse de, genellikle dokularda daha çok olduğu düşünülmektedir. Ortalama yarı ömrü; 21 gündür ve 150 kDa molekül ağırlığa sahiptir. IgG, plasentayı geçebilen tek izotiptir ve bunu yenidoğan Fc reseptörüne (FcRn) bağlanarak gerçekleştirir. İmmüoglobulin G, dört alt sınıfa sahiptir. Dört alt sınıf, temel olarak menteşe bölgelerindeki, zincirler arası disülfid bağlarının sayısının farklı olmasıyla birbirlerinden ayrılır. Bu yapı, farklı esneklik özelliklerine sahip olmalarını sağlar. Ayrıca alt sınıflar arasında, komplemanı

sabitlenme, FcRn reseptörlerini bağlama ve plasentayı geçme kabiliyetleri bakımından da fonksiyonel farklılıklar mevcuttur (Ballas 2018).

2.2.3.4.b. İmmünoglobulin G (IgG) Alt Sınıfları

İmmünoglobulin G alt sınıfları; IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere dört gruptan oluşmaktadır (Taş ve İnal, 2019, Shakib 1986). IgG alt sınıfları, yapısal olarak birbirlerine benzemesine rağmen; gruplandırma yapılırken, zincirler arasındaki disülfid bağlarının yeri ve sayısındaki farklılık, ağır zincirin sabit bölgesindeki yapısal, antijenik ve fonksiyonel farklılıklar; özellikle de CH1 ve CH3 esas alınmıştır (Schroeder and Cavacini, 2010). Bu dört alt sınıf, serumda monomerik formda bulunur. F(ab) ve antikor Fv (VL+VH) kısımlarının hareketliliği veya esnekliği, öncelikle CH1 domaini ve menteşe bölgesi tarafından kontrol edilir. Ağır zincir sabit bölgesindeki farklılıklar, antikor esnekliğini etkileyerek; antijenlere olan fonksiyonel affiniteyi ve birleşmeyi kolaylaştırır (Schroeder and Cavacini, 2010). İmmünoglobulin G alt sınıflarının, menteşe bölgelerinin esnekliğinin sıralaması şu şekildedir; IgG3> IgG1> IgG4> IgG2. Fagositozun başlayabilmesi için IgG moleküllerinin, Fc bölgesiyle, fagositin membranındaki Fc-gamma-reseptörlere (Fc-gamma-R) bağlanması gerekmektedir. Her bir IgG alt sınıfının Fc bölgesi, fagosit membran Fc-gamma-R'nin üç sınıfı (I, II ve III) için ayrı bir afiniteye sahiptir (Knutsen 2019). İmmünoglobulin G1 ve IgG3, her üç Fc-gamma-R sınıfına da bağlanabilirken; IgG4, IgG1'e göre çok zayıf düzeyde, yalnızca Fc-gamma-RII ve III'e bağlanır. IgG2 ise sadece Fc-gamma-RII'ye bağlanır (Schroeder and Cavacini, 2010). Bir IgG molekülünün Fab kolları üzerinde bulunan, ağır (H) ve hafif (L) zincir, antijenler için bağlanma bölgesi oluşturur. İmmünoglobulin G alt sınıflarından; IgG4, yapısal ve fonksiyonel farklılıklar gösterebilir. İmmünoglobulin G4, ağır ve hafif zincir dimer yapısını değiştirerek, farklı antijen özelliklerine sahip, iki farklı Fab kolu içeren, yarı değişime uğramış bir antikor ortaya çıkarır. Bu sayede iki farklı antijeni bağlayabilmektedir (van der Neut Kolfshoten et al. 2007). Normal yapıdaki IgG4 ise sadece monovalen olarak bağlanabilmektedir. İmmünoglobulin G alt sınıfları, serumdaki bulunma miktarına göre adlandırılır. Alt grupları arasında IgG1, toplam IgG'nin çoğunu (% 60-70) oluştururken; IgG2, % 20-30'unu; IgG3, % 5-8'ini; IgG4, % 1-4'ünü oluşturur. Bu yüzden IgG1'deki eksiklikler genellikle genel

hipogamaglobülinemi ile sonuçlanır. Buna karşılık, diğer alt sınıfların eksikliklerinde, toplam IgG seviyesi normal düzeyde olabilir. Tüm IgG alt sınıfları, plasentadan geçebilmekle birlikte; IgG2, plasentayı diğer alt sınıflar kadar kolayca geçemez; bu nedenle yenidoğan döneminde, IgG2 antikoru daha düşük seviyelerde olabilir (Knutsen 2019). İmmüoglobulin G alt sınıflarının yarı ömürleri, 21-24 gün arası değişirken; IgG3'ün yarı ömrü, proteolitik enzimlere karşı hassasiyetinden dolayı 7-8 gün gibi kısa bir süredir (Morell et al. 1970). Büyüme ve gelişme döneminde IgG alt sınıflarının seviyeleri, yaş arttıkça, farklı oranlarda yükselir. İmmüoglobulin G1, beş yaşına kadar yetişkinlerdeki seviye ulaşırken; IgG2, IgG3 ve IgG4 seviyeleri ergenliğe kadar bile tam olarak yetişkinlerdeki seviyeye ulaşamamıştır (Lee et al. 1986). İmmüoglobulin G alt sınıflarının diğer önemli fonksiyonları ise kompleman aktivasyonu ve opsonizasyondur.

Kompleman aktivasyonu; gerek C1q bağlama, gerekse kompleman aktivasyonu yapabilmesi açısından, IgG alt sınıfları arasında, fonksiyonel fark vardır. İmmüoglobulin G4, hiç bir şekilde kompleman aktivasyonu yapamazken; en çok IgG3 olmak üzere, IgG3 ve IgG1, C1q'yi kuvvetli bir şekilde aktive eder. İmmüoglobulin G2 ise çok zayıf aktive eder (IgG3>IgG1>IgG2), (Knutsen 2019).

Opsonizasyon; nötrofiller veya makrofajların, Fc-gamma reseptörleri yoluyla, fagositoz yapabilmelerini kolaylaştırmak için, immüoglobulinlerin bir mikroorganizma veya yabancı partikülün yüzeylerine bağlanmasını ifade eder. Antikorların haricinde, komplemanlar da opsonizasyon yapabilir. İmmüoglobulin G1, IgG2 ve IgG3'ün yapmış olduğu opsonizasyon, fagositler için önemlidir. İmmüoglobulinler, Fab kısımları ile mikroorganizmalarla bağlanırken; Fc kısmı ile de fagositlere bağlanır. İmmüoglobulin G4'ün ise Fc-gamma reseptörleri ve C1q'ye karşı afinitesi düşüktür; opsonizasyon ve kompleman aktivasyonu kabiliyetide azdır (van der Neut Kofschoten et al. 2007).

İmmüoglobulin G alt sınıflarının, bazı spesifik patojen ve antijenlere karşı yanıtı da spesifik olabilir. Viral patojenler ve protein yapıdaki antijenlerine karşı IgG1 ve IgG3 yanıtı baskın olurken; bakteriyel polisakkarit antijenlerine karşı antikor yanıtları esas olarak, IgG2 moleküllerinden oluşur. HIV'de, IgG3 antikorlarının virüsü nötralize etmede, IgG1 antikorlarından daha etkili olabileceği gösterilmiştir (Cavacini et al.

2003). Mukokutanöz bir hastalık olan Pemfigus vulgaris'te ve paraziter enfeksiyonlarda da IgG4'ün immün yanıtta rol aldığı düşünülmesine rağmen; IgG4'ün biyolojik rolü tam olarak anlaşılmamıştır (Knutsen 2019, Schroeder and Cavacini, 2010).

Tablo 1. IgG'nin arttığı ve azaldığı durumlar (Mayer 2017)

IgG'nin arttığı durumlar
<ul style="list-style-type: none">• Kronik granülomatöz enfeksiyonlar (Sarkoidoz)• Kronik tekrarlayan enfeksiyonlar• Hiperimmünizasyon• Disproteinemi• Hipersensitivite granülomları ve dermatolojik hastalıklar• IgG tipi multiple myeloma• Otoimmün hastalıklar (RA, SLE, Sjögren Sendr.)
IgG'nin azaldığı durumlar
<ul style="list-style-type: none">• Agammaglobulinemi (immün yetmezlikler)• Wiskott Aldrich sendromu• Lenfoid aplazi• Selektif IgA ve IgG eksikliği• IgA myeloma• Protein kaybettiren hastalıklar (enteropatiler, nefrotik sendrom, yanık)• Kronik lenfoblastik lösemi

2.2.3.4.c. İmmüoglobulin A (IgA)

Tüm vücutta, en çok bulunan izotip olan; IgA, IgG'den sonra, dolaşımdaki en bol bulunan ikinci immüoglobulindir (Woof and Kerr 2006, Grabar and Williams 1953, Cunningham-Rundles 2001). Toplam Ig'lerin, neredeyse yüzde 70'ini oluşturur. İmmüoglobulin A'nın büyük çoğunluğu; tükürük, süt, kolostrum, gözyaşı ve solunum yolu salgıları, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem gibi çeşitli mukozal salgılarında bulunur ve mukozal savunmayı sağlar (Macpherson et al. 2000, Cerutti and Rescigno, 2008, Cerutti et al. 2011, Fagarasan 2008). Tüm izotipler içerisinde, en yüksek sentez hızına sahiptir; ancak 6 günlük yarı ömrü vardır. Serum IgA monomeriktir (Kerr 1990); molekül ağırlığı 160 kDa'dur. Yenidoğan döneminde, çok düşük olan IgA seviyeleri, yaş ilerledikçe artar ve birinci yılın sonunda, yetişkin seviyesinin yaklaşık yüzde 30'una ulaşır. Ergenlikte de, erişkin

IgA düzeylerine ulaşır (Jolliff et al. 1982). İmmünoglobulin A, vücutta monomerik olduğu gibi; polimerik formda dabulunur. Monomerik IgA, periferik dolaşımında bulunan formdur. Polimerik form isegenitoüriner sistem, solunum yolları, bağırsakların mukozal salgılarında bulunur ve bu nedenle "salgısal IgA" adı verilir (Cunningham-Rundles 2001, Yel 2010, Suzuki et al. 2015). İmmünoglobulin A'nın iki alt tipi vardır; IgA1 ve IgA2 (Delacroix et al. 1982). Serum IgA'nın yüzde sekseni IgA1 iken, salgılanan IgA'nın çoğu IgA2'dir. Monomerik serum IgA, çoğunlukla IgA1 moleküllerinden oluşur. Bunlar, yapısında bulunan iki adet Fab kısımları ile antijene bağlanırken; Fc kısmı ile de fagositer hücrelerin (nötrofillerin, eozinofillerin, monositlerin, makrofajların, dentritik hücrelerin ve Kupffer hücreleri) yüzeyinde bulunan, Fc-alfa reseptörlerine bağlanır (van Egmond et al. 2001, Woof and Kerr, 2006, Monteiro et al. 1990). Bu bağlanma sonrası, fagosit tarafından mikroorganizma ya da antijen fagosite edilir ve ortadan kaldırılır. İki monomerik IgA, J zinciri (Junction; J) ile birleşerek, dimerik yani polimerik formdaki IgA'yı oluşturur. Bu yapı salgı parçası olarak adlandırılan küçük bir molekül ile stabilize edilmiştir (Johansen et al. 2001, Mostov 1994). Ayrıca bu salgılayıcı parça, IgA dimerinin, lümenlerin proteolitik enzimleri tarafından bozulmasını önler (Kilian et al. 1996). Dimerik IgA'nın antijen bağlama kapasitesi, monomerik olanın iki katıdır. Salgısal IgA dimerinin, salgısal olmasını sağlayan parçası; mukozal epitel hücresinin bazolateral yüzeyinde bulunan, polimerik Ig reseptörünün salgılanan bileşenidir (Johansen et al. 2001, Braathen et al.2002, Lewis et al.2005). Dimerik IgA, polimerik Ig reseptörüne bağlanarak epitelyal hücrelerden taşınır ve salgısal IgA olarak lümen içine salınır. İmmünoglobulin A, bu yolla gastrointestinal, ürogenital ve solunum yollarının mukozasına ve ayrıca gözyaşı, tükürük ve sütün içine salgılanır (Norderhaug et al. 1999). Bazı bakteri türlerinin yapısındaki N ve O glikan molekülleri, salgısal IgA tarafından nonspesifik olarak bağlanır ve bu şekilde de fagositoz başlayabilir (Mestecky and Russell, 2009). Günlük IgA üretimi (serum ve salgısal), diğer tüm Ig'lerin üretiminden çok fazladır (Jonard et al.1984, Conley and Delacroix, 1987, Woof and Mestecky, 2005, Gommerman et al. 2014). Salgısal IgA, mukozal dokularda lokal olarak üretilir ve serum IgA'dan üretilmez. Serum IgA ve salgısal IgA, farklı hücreler tarafından üretilen, farklı yapısal özelliklere sahip moleküllerdir (Woof and Kerr,2006). Gastrointestinal sistemde IgA, Peyyer plakları,

mezenterik lenf düğümleri, lenfoid foliküllerinden ve bağırsakla ilişkili lenfoid dokusunun (Gastrointestinal Associated Lenfoid Tissue; GALT) foliküler B hücrelerinden kaynaklanır (Yel 2019).

Tablo 2. IgA'nın arttığı ve azaldığı durumlar (Mayer 2017)

IgA'nın arttığı durumlar
<ul style="list-style-type: none">• Wiskott Aldrich sendromu• Karaciğer sirozu• RA ve SLE gibi kollajen ve otoimmün hastalıklar• İmmün yetmezlikle ilişkili olmayan kronik enfeksiyonlar• IgA tipi multiple myelom
IgA'nın azaldığı durumlar
<ul style="list-style-type: none">• Ataksi talenjektazi• İmmün yetmezlik durumları (disgammaglobulinemi, konjenital ve kazanılmış agammaglobulinemi, hipogammaglobulinemi)• Malabsorbsiyon sendromları• Lenfoid aplazi• IgG tipi multiple myelom• Akut -Kronik lösemiler

2.2.3.4.d. İmmüoglobulin M (IgM)

Total immüoglobulinin yüzde 5-10'unu oluşturan IgM, serumda bulunan en sık üçüncü immüoglobulindir. IgM'nin çoğunluğu (% 80) vasküler boşlukta bulunur. B hücresinin gelişimi sırasında eksprese edilen, ilk Ig'dir ve monomer olarak bulunur; antijenler için bir reseptör görevi görür. Monomerik IgM 180 kDa molekül ağırlıkta veekstra bir ağır zincir alanına (CH4) sahiptir. Tekli IgM moleküllerinin, olgunlaşma ve antijenik stimülasyon sonrasında, birbirlerinin CH4 bölgesindeki disülfid bağlarıyla bağlanarak, multimerik (genellikle pentamerik, nadiren heksamerik) yapıda IgM salgılanır. Birbirlerine disülfid köprüleri ile bağlı monomerik yapıdaki beş IgM molekülü, polipeptit yapıdaki J zinciri ile disülfid bağlarıyla birleşerek; pentamer formu oluşturur (Ballas 2018). Mukozal yüzeylerde salgılanan IgM'in çoğu pentamer formdadır ve bu salgılanmayı J zinciri kolaylaştırır. Pentamer formun molekül ağırlığı 950 kDa'dur. Genel olarak; monomerik IgM molekülleri,

olgunlaşmamış olmalarından dolayı antijene düşük afiniteye sahipken; pentamerik yapıda salgılanan antikorun affinitesi yüksektir. Pentamerik yapısından dolayı, güçlü aglütinasyon ve kompleman fiksasyonu yaptığından, mikroorganizmaların lizisinde çok etkilidir. Ayrıca; toksinlerin nötralizasyonundada rol oynar. Primer immün yanıtta üretilen ilk antikor; IgM'dir vesıklıkla bir immünojen veya patojene akut maruziyeti gösterir. B hücrelerinin taşıdığı IgM antikorları çeşitli antijenlere, diğer izotiplerden daha fazla cevap verme eğilimindedir. Nispeten düşük afiniteli IgM antikorlarına, ayrıca doğal antikorlar da denir. Bu doğal antikorların bazıları sadece bir savunma hattı olarak değil aynı zamanda immün regülasyonda da rol oynar (Boes 2000). Doğal antikorlar otoantijenlerle reaksiyona girebilir; ancak otoimmün hastalık veya patogenezezdenden nadiren sorumludur.

Tablo 3. IgM'nin arttığı ve azaldığı durumlar (Mayer 2017)

IgM'in arttığı durumlar (yetişkinler)
<ul style="list-style-type: none"> • Waldenström makroglobulinemisi • Paraziter hastalıklar (Tripanosomiaz, Malarya) • Carrion hastalığı (Bartonelloz) • Enfeksiyöz mononükleoz • Otoimmün hastalıklar (SLE, RA) • Disgammaglobulinemi • Lenfomalar • Hiper IgM sendromu
IgM'in azaldığı durumlar
<ul style="list-style-type: none"> • Agammaglobulinemi • Lenfoid aplazi • IgA ve IgG tipi myelomlar • Disgammaglobulinemi • Kronik lenfoblastik lösemi • Protein kaybettiren hastalıklar (enteropati, yanık)

2.2.3.4.e. İmmünoglobulin E (IgE)

İmmünoglobulin E, çok düşük serum konsantrasyonuna sahiptir ve serum Ig'lerinin % 1'inden azını oluşturur. İmmünoglobulin M gibi, ekstra bir ağır zincir alanına

(CH₄) sahiptir. Glikozile edilmiş ağır bir monomerdur ve çoğunlukla mast hücrelerinin yüzeyine bağlı olarak dokularda bulunur. Serum yarı ömrü iki gündür; ancak doku yarı ömrü çok daha uzundur (Ballas 2018). İmmünoglobulin E, en kısa yarı ömre ve en düşük serum konsantrasyonuna sahip olmasına rağmen; çok güçlü bir Ig'dir. Kompemarı sabitleyemez ve plasentayı geçemez. Aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonların yanı sıra; parazit enfeksiyonlarına verilen yanıtta da rol alır (Johanson et al.2004, Snow et al. 1996). İmmünoglobulin E; mast hücreleri, bazofiller, langerhans hücreleri ve eozinofillerin üzerinde eksprese edilen, Fc-epsilon-R1'e son derece yüksek afinite ile bağlanırken; B hücreleri, NK hücreleri ve trombositlerdeki Fc-epsilon-R2 veya CD23 için çok daha düşük bir afiniteye sahiptir (Kraft and Kinet, 2007, Gould and Sutton, 2008, Kubota et al. 2006). Dolaşımdaki IgE, bu hücrelerde Fc-epsilon-R ekspresyonunu arttırır.

2.2.3.4.f. İmmünoglobulin D (IgD)

İmmünoglobulin D, monomerik yapıdadır ve insan serumunda çok zor saptanır. Molekül ağırlığı 170 kDa olup; üç günlük bir yarı ömre sahiptir. İmmünoglobulin D, antijenik stimülasyondan önce, olgun B hücrelerinin çoğunun yüzeyinde, IgM ile birlikte eksprese edilir ve bir transmembran antijen reseptörü olarak işlev görür (Finkelman et al. 1976, Ruddick and Leslie, 1977). Bununla birlikte; salgılanmış IgD de vardır ve kanda, mukozal sekresyonlarda ve bazofiller gibi doğuştan gelen bağışıklık efektör hücrelerinin yüzeyinde işlev görür (Finkelman et al. 1979, Rowe and Fahey, 1965). İmmünoglobulin D, C terminalinde fazladan aminoasitlere sahiptir ve bu IgD'nin hücre zarına kenetlenmesini sağlar. İmmünoglobulin M gibi, B hücre yüzeyindeki, Ig-alfa ve Ig-beta zincirleri ile birleşir. Hücre zarına bağlı olan IgD, IgM'ye benzer şekilde, sinyalizasyon için CD79a ve CD79b'yi kullanır. Çoğu IgD(+) B hücresi, IgM'yi birlikte eksprese eder ve her ikisi de CD79a ve CD79b boyunca sinyal veren B hücresi reseptörüne katılır. İmmünoglobulin D, IgM'in yerini alabilir ve bunun tersi IgD(+), IgM(+) B hücrelerinde de olabilir. IgD, daha çok hücre zarına bağlı olarak bulunsa da; buradaki işlevi tam olarak anlaşılamamış olup; aktivasyon durumundaki değişikliklerle, belirli gelişim aşamalarında, B hücresi fonksiyonlarını düzenlediği öne sürülmüştür (Geisberger et al. 2006). İmmünoglobulin D reseptörünün doğası anlaşılmaz olsa da; bazofillerin ve mast

hücrelerinin aktivasyonunda IgD'nin de rolü olduğu düşünülmektedir. İmmün sistemi aktiveleştirici, pro-inflamatuar ve antimikrobiyal mediatörlerin salınmasını uyarır. Bu yol, hiper-IgD sendromu gibi otoinflamatuar bozukluklarda düzensizdir (Nitschke et al. 1993, Roes and Rajewsky, 1993).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, merkez kampüs, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde, Şubat 2019- Ağustos 2019 tarihleri arasında, doğum sonrası takip edilen yenidoğan bebekler üzerinde, prospektif olarak yapılmıştır. Öncelikle çalışma için Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Etik kurul no; 13/02/2019-13) onay alınmıştır. Çalışmaya, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, merkez kampüs, yenidoğan servisi'nde doğan bebeklerden, dahil edilme ve edilmeme kriterleri çerçevesinde seçilerek, çalışma için onamı alınan, 54 sağlıklı yenidoğan bebek dahil edilmiştir. Çalışma grubunun sosyodemografik ve antropometrik özellikleri Bebek-Aile Bilgi Formu (bakınız ek 1) ile toplanmıştır.

Özellikle; bebeklerin, perinatal dönemdeki enfeksiyon durumu da dahil olmak üzere, araştırmaya dahil edilme durumu değerlendirilirken; fiziki muayene bulguları ile birlikte; postnatal 21. güne (tahlil alınıncaya) kadar olan dönemdeki, beslenme durumu, sarılığı ve ateşi olup olmadığı sorgulanarak; bebeğin kliniğine göre, karar verilmiştir. Ayrıca, annenin özelliklerinin, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olup olmadığı konusundaki bilgiler ise Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nün dosya ve kayıtlarındaki epikrizlerden alınmıştır.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE EDİLMEME

3.1.1. Yenidoğanın Dahil Edilme Kriterleri

- Doğum haftasının, 39-41 haftalar arası olması,
- APGAR skorunun 8'in üzerinde olması (1. ve 5. dakika),
- Konjenital hastalık ve anomali bulunmaması,
- Perinatal enfeksiyon öyküsü olmaması,

- İkiz gebelik olmaması,
- Transfüzyon öyküsü olmaması,
- Annesinde, bilinen kronik hastalık öyküsü olmaması,
- Postnatal 15-21. günleri arasında ve sağlıklı olması.

3.1.2. Yenidoğanın Dahil Edilmeme Kriterleri

- Doğum haftası, 39-41 haftalar arası olmaması,
- APGAR skoru 8'in altında olması (1.ve 5. dakika),
- Konjenital hastalık ve anomali olması,
- Perinatal enfeksiyon öyküsü olması,
- İkiz gebelik olması,
- Transfüzyon öyküsü olması,
- Annesinde bilinen kronik hastalık öyküsü olması,
- Postnatal 15-21. günleri arasında olmaması.

3.1.3. Yenidoğanın Dahil Edilebilmesi İçin Annede Olması Gereken Kriterler

- Perinatal enfeksiyon öyküsü olmaması,
- Transfüzyon öyküsü olmaması,
- Kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmaması,
- Yabancı uyruklu olmaması,
- Anneye gebeliğinin son 3 ayında IVIG (intravenöz Ig) verilmemesi,
- Anneye gebeliğinin son 3 ayında steroid verilmemesi,
- Annenin kötü alışkanlıklarının (sigara, uyuşturucu, vb.) olmaması,
- Ailede genetik hastalık öyküsünün olmaması.

3.2.ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİN BELİRLENMESİ

Araştırmaya dahil edilen bebeklerin, doğuma ait bilgileri, doğum kartından temin edildi. Bebeklerin, araştırma için kan verdikleri gün, sistemik muayeneleri, boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi ölçümleri aynı hekim tarafından yapıldı. Ayrıca; anneye

ve babaya ait bilgiler, bebeklerin fiziki muayeneleri esnasında ayrıntılı olarak sorgulanıp Bebek-Aile Bilgi Formuna kaydedildi. Boy ölçümü, Dolphin marka standart ölçüm aleti ile bebekler yatırılarak; aynı kişi tarafından yapıldı. Ağırlık ölçümü, bebeğin bütün kıyafetleri çıkarılarak; ADE marka (Model: M112600, Germany) hassas tartı ile ölçüldü. Baş çevresi ölçümü, elastik olmayan mezüra kullanılarak yapıldı.

3.3. NUMUNELERİN ALINMASI VE ÇALIŞILMASI

Araştırmaya dahil edilen hastalardan, standart güvenlik önlemlerine uygun olarak, jelli, EDTA'lı iki tüpe venöz kan alındı. Bu numunelerden birinden, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, 5000 devirde 10 dak. santrifüj edilip, serum kısmı ayrılarak, saklanmadan hemen, IgG, IgA, IgM çalışıldı. Çalışma, BNII Nefelometre (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL) cihazında, nefelometrik yöntemle, N/T Protein Control SL/M kit yönergesine uyularak yapıldı (IgA kiti, serum seviye değeri 6'nin altını çalışmamaktaydı. İmmünoglobulin M kiti, serum seviye değeri 17'nin altını çalışmamaktaydı). Diğer numune ise, IgG alt gruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) çalışılması için 4000 devirde 4 dak. santrifüj edildikten sonra, serum kısımları ayrılarak, özel nakil kaplarına alındı ve bu kaplarda buz aküleri ile sağlanan 2-8 °C ısı altında, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin anlaşmalı olduğu, özel laboratuvara transfer edildi. Numuneler, laboratuvarında, transfer edildiği gün, 15000 g'de, 10 dak. tekrar santrifüj edilip, Siemens BN ProSpec® Sistemi kullanılarak, nefelometrik yöntemle (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH) çalışıldı. İmmünoglobulin G alt grupları için (SIEMENS N AS IgG1, N AS IgG2, Lateks IgG3, Lateks IgG4) SIEMENS BN ProSpec® cihazında kullanımı için geliştirilmiş kit yönergesi uygulandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenler frekans tablosu biçiminde özetlenmiş, sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Antropometrik özellikler ve immünglobulin değerleri normal dağılıma uygunluk yönünden Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip değişkenler aritmetik ortalama ve \pm standart

sapma biçiminde gösterilmiş; bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi, bağımlı gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ise bağımlı iki örneklem t testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenler, ortanca değer [çeyreklikler arası genişlik -ÇAG] biçiminde gösterilmiş; bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, bağımlı gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ise Wilcoxon T testi kullanılmıştır. Antropometrik özellikler ile immünglobulin değerleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amacıyla Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Çalışmada tip I hata düzeyi 0.05 olarak alınmış olup, p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm hesaplamalar SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ya da Statistica (Statistica version 12, StatSoft Inc. Tulsa, OK, USA) hazır istatistik yazılımları ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 54 bebekten 31'i erkek (%57,40), 23'ü kız (%42,59) olup; 42'sinin (%77,78) doğum şekli sezaryen (C/S), 12'sinin (%22,22) doğum şekli normal spontan vajinal doğumdur (NSVD). Bebeklerden 41'i (%75,93) sadece anne sütü (AS) ile beslenirken; 13 bebek (%24,07) anne sütü ile birlikte formüle ile de beslenmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Bebeklerin cinsiyet, doğum şekli ve beslenme şekillerine göre dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Erkek	31	57,40
	Kız	23	42,59
Doğum şekli	C/S	42	77,78
	NSVD	12	22,22
Beslenme	AS	41	75,93
	AS+FORMÜLA	13	24,07

AS: Anne Sütü, C/S: Sezaryen, NSVD: Normal spontan vajinal doğum

Ortalama doğum ağırlığı; 3380,00±313,83 gr.'dır. Ortalama doğum boyu; 50,67±1,27 cm. ve ortalama doğum baş çevresi; 35,64±0,95 cm.'dir (Tablo 5).

Tablo 5. Bebeklerin doğumda ve sonrasında kilo, boy, baş çevresi değerlerinin dağılımı

	Ort±SS	Ortanca [ÇAG]	Alt sınır-üst sınır	%95 Güven aralığı
Doğum kilo (gr)	3380±313,83	3400 [3100-3600]	2900-4030	3294,34-3465,66
Doğum boy (cm)	50,67±1,27	51 [50-51]	48-54	50,32-51,01
Doğum baş çevre (cm)	35,64±0,95	35,5 [35-36]	34-38	35,38-35,90
Son kilo (gr)	3958,24±385,51	3900 [3700-4200]	3350-5100	3853,02-4063,46
Son boy (cm)	53,55±1,45	53,5 [52,5-54]	51-58	53,15-53,94
Son baş çevre (cm)	37,25±0,96	37 [36,5-38]	35-39,5	36,98-37,51

Ort.: Ortalama, SS.: Standart sapma, ÇAG; çeyreklikler arası genişlik

Doğum şekli, normal spontan vajinal doğum olan bebekler ile sezaryen olan bebekler arasında, son kontrol boy değerleri yönünden, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,034$). Diğer antropometrik değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Doğum şekli, hem normal spontan vajinal doğum olan hem de sezaryen olan bebeklerde, doğum sonrası antropometrik değerler ile son kontrol deki antropometrik değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (önemli değişim) bulunmuştur ($p<0,05$), (Tablo 6).

Tablo 6. Doğum şekline göre kilo, boy ve baş çevresindeki değişim

		C/S (n=42)	NSVD (n=12)	²p
Kilo(gr)	Doğum	3415 [3150-3620]	3175 [3042,5-3437,5]	0,090
	Son	3900 [3700-4200]	3825 [3550-4115]	0,327
	¹p	<0,001	0,002	
Boy(cm)	Doğum	51 [50-52]	50 [49,5-51]	0,072
	Son	53,75 [53-54,5]	53 [52,25-53,5]	0,034
	¹p	<0,001	0,002	
Baş Çevresi (cm)	Doğum	36 [35-36]	35 [35-36]	0,112
	Son	37,5 [36,5-38]	37 [36,5-37,25]	0,220
	¹p	<0,001	0,002	

C/S: Sezaryen, NSVD: Normal spontan vajinal doğum. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma ve ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir. ¹: Doğum sonrası ve son kontroldönemleri arasındaki istatistiksel karşılaştırma sonucu, ²: C/S ve NSVD grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırma sonucu.

Erkek bebekler ile kız bebekler arasında, son kontrol boy ve doğum sonrası baş çevresi değerleri yönünden, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,035 ve 0,014). Diğer antropometrik değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Hem erkek bebeklerde hem de kız bebeklerde doğum sonrası antropometrik değerler ile son kontrol deki antropometrik değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (önemli değişim) bulunmuştur ($p<0,05$), (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyete göre kilo, boy ve baş çevresindeki değişim

		Erkek (n=31)	Kız (n=23)	²p
Kilo(gr)	Doğum	3442,19±323,42	3289,55±282,29	0,079
	Son	4042,66±431,21	3835,45±271,92	0,035
	¹p	<0,001	<0,001	
Boy(cm)	Doğum	51 [50-52]	50,5 [49-51]	0,117
	Son	54 [53-54,75]	53 [52,5-54]	0,197
	¹p	<0,001	<0,001	
Baş Çevresi (cm)	Doğum	36 [35-36]	35 [35-36]	0,014
	Son	37,25 [37-38]	37 [36,5-37,5]	0,110
	¹p	<0,001	<0,001	

Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ve ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir. ¹: Doğum sonrası ve son kontrol dönemleri arasındaki istatistiksel karşılaştırma sonucu, ²: Erkek ve kız grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırma sonucu.

Sadece anne sütü ile beslenen bebekler ile anne sütü + formüla ile beslenen bebekler arasında tüm antropometrik değerler yönünden, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Beslenme şekli hem sadece anne sütü olan bebeklerde hem de anne sütü + formüla ile beslenen bebeklerde doğum sonrası antropometrik değer ile son kontrol deki antropometrik değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (önemli değişim) bulunmuştur ($p<0,05$), (Tablo 8).

Tablo 8. Beslenme şekline göre kilo, boy ve baş çevresindeki değişim

		AS (n=41)	AS+Formüla (n=13)	²p
Kilo(gr)	Doğum	3400 [3100-3600]	3320 [3100-3525]	0,816
	Son	3900 [3700-4200]	3900 [3700-4150]	0,839
	¹p	<0,001	0,001	
Boy(cm)	Doğum	51 [50-51]	50 [50-51]	0,992
	Son	53 [52,5-54,5]	54 [53-54]	0,493
	¹p	<0,001	0,001	
Baş Çevresi (cm)	Doğum	36 [35-36]	35 [35-36]	0,136
	Son	37,5 [37-38]	37 [36,5-37,5]	0,081
	¹p	<0,001	0,001	

AS: Anne sütü. Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ve ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir. ¹: Doğum sonrası ve son kontrol dönemleri arasındaki istatistiksel karşılaştırma sonucu, ²: AS ve AS+Formüla grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırma sonucu.

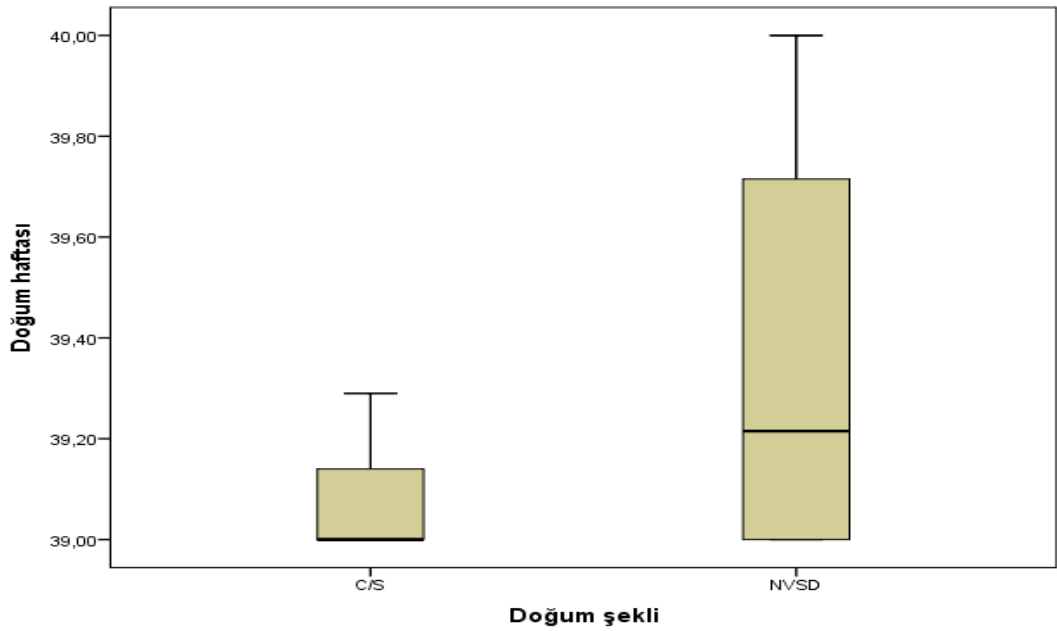
Çalışmaya dahil edilen tüm bebeklere ilişkin doğum haftaları ve immüoglobulin değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.

	Ort±SS	Ortanca [ÇAG]	Alt sınır-üst sınır	%95 Güven aralığı
IgG (g/L)	6,87±1,27	6,79 [5,98-7,68]	3,9-9,94	6,52-7,22
IgA (g/L)	0,07±0,04	0,06 [0,06-0,07]	0,06-0,34	0,06-0,08
IgM (g/L)	0,31±0,13	0,27 [0,21-0,37]	0,17-0,68	0,27-0,35
IgG1 (mg/dL)	520±89,16	523 [451-578]	339-670	495,66-544,33
IgG2 (mg/dL)	154,56±54,7	146 [112-194]	46,8-309	139,63-169,49
IgG3 (mg/dL)	25,21±9,1	23,45 [18,2-32]	11-48,6	22,72-27,69
IgG4 (mg/dL)	27,60±22,37	22,75 [9,72-38]	2,05-125	21,49-33,70

Ort.: Ortalama, SS.: Standart sapma, ÇAG; çeyreklikler arası genişlik

Doğum şekli normal olan bebekler ile sezaryen olan bebekler arasında, doğum haftaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (şekil 5).



Şekil 5. Doğum şekline göre doğum haftaları (C/S: Sezaryen, NVSD: Normal spontan vajinal doğum)

Doğum şekli normal olan bebekler ile sezaryen olan bebekler arasında immünglobulin değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 10).

Tablo 10. Doğum şekline göre IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) değerleri

	C/S (n=42)	NVSD (n=12)	p
IgG (g/L)	6,78±1,32	7,2±1,04	0,315
IgA (g/L)	0,06 [0,06-0,06]	0,06 [0,06-0,08]	0,491
IgM (g/L)	0,27 [0,21-0,36]	0,28 [0,22-0,46]	0,453
IgG1 (mg/dL)	516,6±91,15	531,92±84,47	0,604
IgG2 (mg/dL)	148,91±50,17	174,33±66,96	0,158
IgG3 (mg/dL)	21,65 [17,2-33,8]	25 [20,9-28,55]	0,693
IgG4 (mg/dL)	20,9 [8,25-38]	26,85 [16,95-39,55]	0,328

C/S: Sezaryen, NSVD: Normal spontan vajinal doğum. Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ve ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir.

Sadece anne sütü ile beslenen bebekler ile anne sütü + formüla ile beslenen bebekler arasında doğum haftaları ve immünglobulin değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 11).

Tablo 11. Beslenme şekline göre IgG, IgA, IgM, IgG alt grupları (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)

	AS (n=41)	AS+Formüla (n=13)	p
IgG (g/L)	6,82±1,28	7,03±1,26	0,615
IgA (g/L)	0,06 [0,06-0,07]	0,06 [0,06-0,06]	0,713
IgM (g/L)	0,26 [0,21-0,36]	0,29 [0,22-0,43]	0,484
IgG1 (mg/dL)	518,37±90,86	525,15±86,91	0,814
IgG2 (mg/dL)	154,68±54,81	154,18±56,55	0,977
IgG3 (mg/dL)	21,1 [18-30]	26,9 [20,7-33,8]	0,257
IgG4 (mg/dL)	22,3 [12,2-38]	24,8 [9,57-35,8]	0,754

C/S: Sezaryen, NSVD: Normal spontan vajinal doğum. Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ve ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir.

Erkek bebekler ile kız bebekler arasında immünglobulin değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 12).

Tablo 12. Cinsiyete göre IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) değerleri

	Erkek (n=31)	Kız (n=23)	p
IgG (g/L)	6,82±1,41	6,96±1,04	0,696
IgA (g/L)	0,06 [0,06-0,07]	0,06 [0,06-0,07]	0,891
IgM (g/L)	0,3 [0,22-0,37]	0,23 [0,21-0,47]	0,554
IgG1 (mg/dL)	522,59±91,21	516,23±88,08	0,799
IgG2 (mg/dL)	156,12±55,94	152,3±54,05	0,804
IgG3 (mg/dL)	26,8±9,93	22,89±7,32	0,121
IgG4 (mg/dL)	19,85 [8,7-38,6]	25,05 [12,2-35,2]	0,515

Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ve ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir.

İmmünoglobulin G, IgA, IgM ve IgG alt grupları ile demografik ve antropometrik değerler arasındaki ilişkiler incelendiğinde; doğum boyu ile IgA arasında ters yönlü, zayıf ($r=-0,344$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,011$) ilişki bulunmuştur. Doğum baş çevresi ile de IgM arasında, aynı yönde, zayıf ($r=0,320$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,018$) ilişki bulunmuştur (şekil 6, 7). Diğer değişkenler arasında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 13,14).

Tablo 13. IgG, IgA, IgM ile demografik ve antropometrik değerlerin korelasyonu

	IgG		IgA		IgM	
	r	p	r	p	r	p
Doğum haftası	0,222	0,107	0,247	0,071	0,123	0,375
Doğum kilo	-0,120	0,386	-0,155	0,262	0,187	0,176
Doğum boy	-0,058	0,674	-0,344	0,011	0,021	0,880
Doğum baş çevre	0,086	0,534	0,086	0,535	0,320	0,018
Son kilo	-0,168	0,226	-0,199	0,148	0,012	0,931
Son boy	-0,104	0,454	-0,224	0,103	0,022	0,876
Son baş çevre	-0,106	0,445	0,167	0,227	0,258	0,060

r: Spearman Korelasyon katsayısı

Tablo 14. IgG alt grupları (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) ile demografik ve antropometrik değerlerin korelasyonu

	IgG1		IgG2		IgG3		IgG4	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Doğum haftası	0,144	0,297	0,008	0,957	0,046	0,741	0,015	0,913
Doğum kilo	-0,081	0,561	-0,196	0,156	-0,140	0,314	0,061	0,663
Doğum boy	-0,045	0,748	-0,111	0,425	-0,113	0,414	-0,013	0,927
Doğum baş çevre	0,011	0,939	0,043	0,760	0,123	0,377	0,006	0,964
Son kilo	-0,078	0,577	-0,236	0,086	-0,135	0,332	-0,019	0,893
Son boy	-0,065	0,639	-0,207	0,132	-0,101	0,468	0,032	0,820
Son baş çevre	-0,179	0,197	-0,060	0,664	-0,057	0,683	-0,126	0,362

r: Spearman Korelasyon katsayısı

Bu çalışmada elde edilen immünglobulin alt değerleri ile literatürde aynı değerleri incelemiş olan araştırmaların sonuçları karşılaştırılmış; benzerlik ve farklılıklar, tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 15. IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) değerlerinin diğer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırması

	Bu Çalışma (n=54)	(1) Diğer kaynak (n=16)	(2) Diğer kaynak (n=30)	(3) Diğer kaynak (n=12)	(4) Diğer kaynak (n=22)
IgG (g/L)	6,87±1,26	8,84 ± 2,30 *	9,53 ± 2,62 *		10,31±2 *
IgA (g/L)	0,07±0,04	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01		0,02±0,03*
IgM (g/L)	0,31±0,13	0,18 ± 0,03 *	0,20 ± 0,08 *		0,11±0,05 *
IgG1 (mg/dL)	520,00±89,16	675 ± 152 *		521±215	
IgG2 (mg/dL)	154,55±54,69	156 ± 50		227±36 *	
IgG3 (mg/dL)	25,20±9,09	37 ± 17 *		39±8 *	
IgG4 (mg/dL)	27,59±22,36	24 ± 17		18±9	

(1) Aksu ve ark. 2005, (2) Bayram ve ark. 2019, (3) Morell et al. 1972, (4) Stiehm and Fundenberg, 1966. Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir. *: Bu çalışma ile ilgili diğer kaynak ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Klinikte bir hastalığın tanısının konulabilmesi, tanı sonrası izlenebilmesi ve laboratuvar sonuçlarının doğru değerlendirilebilmesi için, hasta popülasyonuna göre, tıbbi referans değerlerinin olması gerektiği ve bu referans değerlerin kesin olması gerektiği belirtilmiştir (Enli ve ark. 2003). Serum immünoglobulinleri ve IgG alt gruplarının referans aralıklarının tespit edilmesi amacıyla birçok değişik çalışma yapılmış ve bu çalışmaların sonucunda; bu değerlerin ölçüm için kullanılan yöntem, hasta popülasyonuna, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişebildiği belirtilmiştir (Plebani et al.1989, Lau et al.1993). Bu sebeplerden dolayı Uluslararası Klinik Kimya ve Tıbbi Laboratuvar Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; IFCC) her laboratuvarın kendi referans aralıklarını hesaplanması gerektiğini belirtmiştir. Bu konuda, IFCC ile birlikte Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi (National Committee for Clinical Laboratory Standards; NCCLS) tarafından, laboratuvarlara yol göstermek amacıyla, standartlar kuralları yayınlanmaktadır (Baskın ve ark. 2010).

Çalışmamızda, yenidoğan sağlıklı bebeklerden IgG, IgA, IgM ve IgG alt sınıflarının düzeyleri saptanıp; ülkemize özgün referans değerlerin oluşturulmasına, katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Çalışmanın başlangıcında, çalışma grubu seçilirken, öncelikle IgG, IgA, IgM ve IgG alt sınıflarının düzeylerini etkileyebilecek etkenler, belirlenen kriterlerle (çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri), en aza indirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca bebeklerin doğum şekline, cinsiyetine, beslenme şekline, antropometrik ve demografik özelliklerine göre sonuçların değişip değişmediği araştırılmıştır.

Yenidoğan döneminde, serum immünoglobulinlerin çoğu, maternal IgG'nin gebeliğin üçüncü trimesterinde, plasenta boyunca transferinden elde edilir. Doğumda, yenidoğan serum IgG seviyeleri, üretilen ve edinilmiş immünoglobulinin bu kombinasyonundan dolayı; maternal serum IgG seviyelerine eşit veya biraz daha yüksektir. Bu pasif olarak alınan IgG, hamilelikten önce veya

hamilelik sırasında verilen maternal immünizasyonların bir sonucu olarak, aşı antikorlarını da içerir (Stiehm and Fundenberg, 1966, Kobayashi et al.1980). Buna karşılık maternal IgA, IgM plasentayı geçemez. Bu nedenle özellikle IgA, IgM konsantrasyonları fetal immün yanıtı yansıtır (McMurray et al. 1980). Bu nedenle; çalışmamızın daha spesifik olması, anneye ait değerlerden biraz daha uzaklaşılabilmesi ve yenidoğanı daha iyi yansıtabilmesi amacıyla postnatal 15-21. günler arası numuneler alınmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre; IgG düzeyinin anneden transplasental olarak geçen IgG nedeniyle erişkin düzeyine yakın ama daha düşük değerlerde olduğu görülmüştür. Bunun, numunelerin alındığı günlerle alakalı olduğu düşünülmüştür.

Dünya’da ve Türkiye’de özellikle sadece yenidoğan dönemine yönelik yapılmış, çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda, normal spontan vajinal doğumla doğan bebekler ile sezaryenle doğan bebeklerin doğumdaki ve numunelerin alındığı gün ölçülen antropometrik değerleri arasında anlamlı fark olduğu görülmüş ve bebeklerin boy, kilo ve baş çevresi gelişmelerinin yeterli olduğu görülmüştür. Bununla birlikte normal spontan vajinal doğumla doğan bebeklerin doğum boyu ile son boyları arasındaki farkın, sezaryenle doğan bebeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür (tablo 6). Literatürde sezaryenle doğumlarda operasyon sonrası meydana gelen ağrıların anne sütünün salgılanmasını etkilediği, bununda bebeğin beslenmesini; dolayısıyla gelişmesini etkileyebileceğinden bahsedilmiştir (Ovalı 2018).

Çalışmamızda, erkek bebeklerle kız bebekler arasında, doğum boy ve baş çevresi ile numunelerin alındığı gün ölçülen; son kontrol boy ve baş çevresi ölçümleri arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Erkek bebeklerin boyunun, kız bebeklerin ise baş çevrelerinin daha fazla arttığı görülmüştür (tablo 7). Literatürde, Türk çocukları için yapılmış olan persantil tablosuna göre; doğumda ve doğum sonrası, gelişme sürecinde, bebeklerin kilo, boy ve baş çevresi değerlerinin ve gelişme durumunun, erkek bebeklerde kız bebeklere göre daha fazla olduğu belirtilmektedir. Erkek bebeklerin boylarındaki artışın fazla olmasının, persantil tablosuyla uyumlu olduğu görülmüştür. Kız bebeklerin, baş çevresi artışının daha fazla olmasının nedeninin ise; çalışmamızdaki kız bebeklerde normal doğum oranının daha fazla olması; erkek bebeklerde de sezaryenle doğum oranının daha fazla olmasından kaynaklandığı

düşünülmüştür. Çünkü tablo 6’da belirtildiği gibi, sezaryen ile doğan bebeklerin baş çevrelerinin NSVD ile doğan bebeklere göre daha büyük olduğu görülmüştür. Bu durum, NSVD ile doğumda, bebeğin kafa yapısının, annenin doğum kanalına göre değişmesinden kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla kız bebeklerin doğum baş çevresi, ortalama değeri, daha düşük olurken; görece olarak, son baş çevresi değeriyle arasındaki farkın, bu şekilde artmış olduğu düşünülmüştür.

Çalışmaya katılan bebeklerin, beslenme şekline göre; boy, kilo ve baş çevresinin gelişme durumu değerlendirilmiştir. Sadece anne sütü alan bebeklerle, hem anne sütü hemde formüla ile beslenen bebeklerin boy, kilo ve baş çevresi gelişme durumunun yeterli olduğu görülmüş ve her iki beslenme şekli arasında, fark olmadığı görülmüştür (tablo 8). Daha önce yapılan çalışmalarda, serum immünoglobulin seviyelerinin çevresel ve ırksal farklılıklar, beslenme şekli ve beslenmenin yeterliliğine bağlı olarak, değişiklik gösterebileceği belirtilmiştir (Kohler et al.1985, Lock and Unsworth 2003). Başka bir kaynakta ise emzirme sayesinde; anneden bebeğe geçen, salgısal IgA antikorlarının, bebeğin sadece gastrointestinal ve solunum yolunda bulunduğu ve sadece bu bölgelerde enfeksiyona karşı koruma sağladığı; bebeğin dolaşımı sistemine geçmediği ve dolaşımdaki IgA düzeyini etkilemediği belirtilmiştir (Dalal and Chaim 2018). Çalışmamızda beslenme şekline göre sadece anne sütü alan bebeklerle, anne sütü ile birlikte formülada alan bebekler arasında IgG, IgA, IgM, IgG subgruplarının düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun sebebi olarak ise; ülkemizde, gerek anne sütü ile beslemeyi özendirme politikasının, anneler üzerindeki etkisiyle gerekse annelerin daha çok anne sütü ile beslemeye meyilli olmaları nedeniyle; mamanın gerekmedikçe verilmemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamıza katılan ve formüla kullanan annelerden, 13’ünün de, formülayı sadece; anne sütünün yetmediğini düşündükleri durumlarda, verdikleri görülmüştür. Yani bebekler çoğunlukla anne sütü ile beslenmişlerdir.

Çalışmamızda, IgG, IgA, IgM ve IgG alt grupları ile antropometrik ölçümler arasında, korelasyon olup olmadığına bakılmıştır. Bunun sonucunda; doğum boyu ile IgA arasında ters yönlü, zayıf, anlamlı korelasyon olduğu görülürken; doğum baş çevresi ile IgM arasında aynı yönlü, zayıf, anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür (şekil6, 7), (tablo 13, 14). Literatürdeki kaynaklarda, böyle bir korelasyondan

bahsedilmemiştir. Ancak gelecekte aynı konu üzerinde yapılacak çalışmalarla, bu korelasyonun anlamlı olup olmadığının netleşeceğini umuyoruz.

Çalışmamızda, doğum şekline göre; IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının düzeyleri ve doğum haftaları arasında fark olup olmadığı araştırılmış; C/S ile doğan bebeklerle, NSVD ile doğan bebekler arasında, doğum haftaları ve immünoglobulin değerleri arasında, istatistiksel olarak, anlamlı bir farklılık görülmemiştir (tablo 10). Literatürde; doğum şeklinin, bebeğin bağırsak florasını (mikrobiyota) etkilediği belirtilmiştir. NSVD ile doğan bebekler, annenin vajinal ve fekal florası ile temas ederken; sezaryenle doğan bebekler, annenin cilt florası ile temas ederler. Sezaryen ile doğan bebeklerde, ileriki yıllarda, bazı hastalıkların gelişme riski daha fazladır ve bu durum, yenidoğan döneminde, bağırsak florasındaki değişikliklere bağlanmıştır. Bağırsaklar, doğumdan önce steril olmasına rağmen; normal spontan vajinal doğum sırasında, doğum kanalından geçerken, bebeğin yuttuğu salgılar aracılığı ile ilk bağırsak florası (mikrobiyotası) oluşur. Bunun sonucunda, immün sistemin gelişimi açısından, özellikle mikroorganizmalara karşı korunmayı arttırmak için pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar yanıtların başlatılmasında dengeyi sağladığı belirtilmiştir. Konak immün sistemi ve kommensal mikrobiyota arasında meydana gelen sinerji, organizmanın hayatı boyunca, patojenlere karşı vereceği en uygun cevabı seçer, düzenler ve sonlandırır (Ovalı 2018, Özgen ve ark. 2018).

Çalışmamızda, cinsiyete göre; IgG, IgA, IgM, IgG alt gruplarının düzeylerinde farklılık olup olmadığı araştırılmış; kız bebeklerle, erkek bebekler arasında; IgG, IgA, IgM, IgG alt gruplarının düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 12). Daha önce yapılan, serum immünoglobulin ve IgG alt grupları için referans aralıklarının belirlenmesi çalışmalarında, cinsiyetler arasında farklılık olup olmadığı konusunda, farklı veriler elde edilmiştir. Baskın ve arkadaşlarının, nefelometri yöntemiyle, tüm yaş gruplarını kapsayan çalışmasında, serum referans değerlerinin, IgA dışında, diğer Ig düzeylerinde, kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak farklı olduğu; değerlerin kadınlarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Baskın ve ark. 2010). İran'da, Kardar ve arkadaşlarının nefelometri yöntemiyle yaptığı bir çalışmada ise, IgM düzeylerinin kadında, IgA ve IgG düzeylerinin ise erkekte daha yüksek bulunduğu görülmüştür (Kardar et al. 2003). Çalışmamızdaki sonuçlarla, bu

çalışmalardaki sonuçların farklı olmasının sebebinin; ırksal, etnik ve bölgesel farklılıkların olması, çalışmanın yöntemi ve teknik şartlardaki farklılıkların olduğu düşünülmüştür. Erkek bebekler ile kız bebekler arasında doğum haftaları ve immunglobulin değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 12).

Çalışmamızda elde ettiğimiz; IgG, IgA, IgM ve IgG alt sınıfları değerleri ile literatürde aynı değerleri incelemiş olan araştırmaların sonuçları karşılaştırılmış; benzerlik ve farklılıklar tablo 15’de belirtilmiştir. Çalışmamızın ortalama değerleri ile diğer kaynakların ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Aksu ve arkadaşlarının, 2005 yılında, İzmir’de 16 yenidoğan bebekle, nefelometri yöntemini kullanarak yaptığı, benzer çalışmada elde ettiği sonuçlara göre; bulduğumuz IgG, IgG1, IgG3 değerlerinin düşük, IgM değerinin yüksek olduğu; IgA, IgG2, IgG4 değerlerinin ise benzer olduğu görülmüştür (Aksu ve ark. 2005).

Bayram ve arkadaşlarının, 2019 yılında, Konya’da, yenidoğan döneminde olan 30 bebekle, nefelometri yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada, elde ettikleri sonuçlara göre; bulduğumuz IgG değerinin düşük, IgM değerinin yüksek, IgA değerinin ise benzer olduğu görülmüştür (Bayram ve ark. 2019).

Literatürde ki kaynaklarda, doğum esnasında, kord kanından tesbit edilen IgG değerinin, annenin değerlerine yakın olduğu ve ilerleyen günlerde azaldığı, IgA ve IgM değerlerinin ise doğumda çok düşük olup, doğum sonrası her geçen gün arttığı belirtilmiştir (Jolliff et al. 1982, Dalal and Chaim, 2018). Çalışmalardaki sonuçların farklı olmasının sebebinin; çalışma gruplarındaki kişi sayısının farklı olması, numunelerin doğum sonrası kaçınıcı gün alındığının bilinmemesi, çalışmaya dahil edilme kriterleri gibi teknik şartlardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Elde ettiğimiz sonuçları, Morell ve arkadaşlarının, İsviçre’de, 1972 yılında, doğum sonrası 20. gününde olan, 12 sağlıklı bebekle, radioimmunoabsorbent assay yöntemini kullanarak yaptığı çalışmada, elde ettiği verilerle karşılaştırdığımızda; IgG2, IgG3 değerlerinin düşük, IgG1 ve IgG4 değerinin ise benzer olduğu görülmüştür (Morell et al. 1972).

Ayrıca Stiehm ve Fundenberg'in, Amerika'da, 1966 yılında, 22 yenidoğan sağlıklı bebekle, radial immünodiffüzyon yöntemini kullanarak, yapmış olduğu çalışmada elde ettiği sonuçlarla, çalışmamızın değerlerini karşılaştırdığımızda; elde ettiğimiz IgG değerlerinin düşük olduğu; IgA ve IgM değerlerininse yüksek olduğu görülmüştür (Stiehm and Fundenberg, 1966).

Çalışmalardaki bu farklılığın sebebinin, çalışma gruplarındaki kişi sayısının farklı olması, numunelerin doğum sonrası kaçınıcı gün alındığı, coğrafi ve ırksal farklılıklar, kullanılan yöntemin farklı olması gibi teknik şartlardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Bu güne kadar, serum immünoglobulin ve IgG alt gruplarının ölçümünde, monoklonal antikorlarla yapılan ELİSA yöntemi, Radial immundiffusion yöntemi gibi değişik yöntemler kullanılmıştır. Günümüzde bu yöntemlerin yerine, daha hızlı sonuç veren ve değişkenliğidaha az olan nefelometrik ölçüm yöntemi dahafazla kullanılmaktadır (Pressac et al. 1995). Çalışmamızda da, nefelometri yöntemini kullanılmıştır.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmayla, elde ettiğimiz verilerin, literatürdeki diğer çalışmaların verileri arasında, farklılık olduğu görülmüş olsa da; bölgesel olarak, ülkemizde, yenidoğan dönemi sağlıklı bebeklerin, serum IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının, normal değerleri hakkında ve elde ettiğimiz değerlerin; cinsiyete, beslenme şekline, doğum şekline bağlı olarak değişip değişmediği konusunda, kullanılabilir bir veri sağlanmış olup; güvenilir, yerel referans değerlerin oluşturulmasına katkı sağlanmıştır.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda, doğum şekline göre, sezaryen ile doğan bebeklerle, normal spontan vajinal doğum ile doğan bebekler arasında IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının düzeylerinde, anlamlı bir fark bulunamamıştır.
2. Beslenme şekline göre sadece anne sütü alan bebeklerle, hem anne sütü hem de mama alan bebekler arasında IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.
3. Cinsiyete göre, kız bebeklerle erkek bebekler arasında IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.
4. İmmünoglobulin G, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının referans değerlerinin; bölgesel, ırksal, coğrafi şartlar ve çalışmaya dahil edilme kriterlerigibi teknik şartlara bağlı olarak değişebildiği görülmüştür.
5. Demografik ve antropometrik değerlerin IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarını etkileyebildiği görülmüştür.
6. Elde ettiğimiz veriler, ülkemizde, yenidoğan dönemi için IgG, IgA, IgM ve IgG alt sınıflarının referans değerlerinin oluşturulması için katkı sağlayacaktır.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Klinik olarak bir hastalığın tanısının konması ve tanı sonrası izlenebilmesi ve laboratuvar analiz sonuçlarının doğru değerlendirilebilmesi için, hasta popülasyonuna göre, tıbbi referans aralıklarının olması gerektiği ve bu değerlerin kesin olması gerekliliği belirtilmiştir.

Bu çalışmada; Sakarya ilinde doğan term, sağlıklı, yenidoğan bebeklerden IgG, IgA, IgM ve IgG alt grupları (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4) çalışılarak, Türkiye’de yenidoğan bebeklerin, normal immünglobulin değerlerinin belirlenmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda doğum haftası 39-41 arası olan, doğum esnasında herhangi bir problem yaşanmayan (1.ve 5. dakika APGAR skoru 8’ in üzerinde olan), konjenital hastalık ve anomali bulunmayan, perinatal enfeksiyon öyküsü olmayan, ikiz olmayan, transfüzyon öyküsü olmayan, annesinde bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, 54 bebekten postnatal 15-21. günleri arasında, venöz kan alınarak, IgG, IgA, IgM ve IgG alt grupları nefelometrik olarak ölçüldü. Elde edilen sonuçların, bebeklerin doğum şekli, beslenme şekli ve cinsiyetine ve demografik özelliklerine göre değişip değişmediği değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 54 bebekten 42’sinin (%77,78) doğum şekli sezaryen, 12’sinin (%22,22) normal doğumdur. Bebeklerden 41’i (%75,93) sadece anne sütü ile beslenirken 13’ü (%24,07) anne sütü ile birlikte formüle ile de beslenmektedir. Elde edilen sonuçlara göre; serum immünglobulinleri ve IgG alt gruplarının %95 güvenaralıkları sırasıyla; IgG: 6,52-7,22 g/L, IgA: 0,06-0,08 g/L, IgM: 0,27-0,35 g/L, IgG1: 495,66-544,33 mg/dL, IgG2: 139,63-169,49 mg/dL, IgG3: 22,72-27,69 mg/dL, IgG4: 21,49-33,70 mg/dL olarak saptanmıştır. Doğum şekli, cinsiyet ve

beslenme şekli ile IgG, IgA, IgM ve IgG alt grupları arasında anlamlı korelasyon bulunamazken; demografik değerlerle korelasyonuna bakıldığında, doğum boyu ile IgA arasında ters yönlü zayıf ($r:-0,344$) ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu ($p:0,011$), doğum baş çevresi ile IgM arasında aynı yönlü zayıf ($r:0,320$) ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu ($p:0,018$) görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamız, yenidoğan dönemi sağlıklı bebekler için serum IgG, IgA, IgM ve IgG alt gruplarının normal değerlerini ve elde ettiğimiz değerlerin cinsiyete, beslenme şekline, doğum şekline bağlı değişimleri hakkında kullanılabilir bir veri sağlamıştır. Ülkemize özgün, güvenilir referans kaynaklarından biri olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Referans aralığı, İmmüoglobulinler, İmmüoglobulin G alt grupları

8. SUMMARY

Background and aim: In order to clinically diagnose a disease and follow up after diagnosis and to accurately evaluate laboratory analysis results, there should be medical reference intervals according to the patient population and these values are required to be precise. In this study; our aim was to contribute the determination of normal immunoglobulin values of newborn babies by studying IgG, IgA, IgM, and IgGsubgroups (IgG 1, IgG 2, IgG 3 and IgG 4) from term, healthy, newborn babies born in Sakarya province, Turkey.

Materials and Methods: In our study, by taking venous blood, IgA, IgM, IgG and subgroups of IgG were measured nephelometrically from 54 newborns between postnatal 15 – 21 days old, born between 39th –41st birth weeks, without any problems during delivery (with APGAR score above 8 in the first and fifth minutes), as well as without any congenital disease and anomalies, history of perinatal infection, history of being twins, history of transfusion, known history of chronic disease in the mother. Whether the results were evaluated vary based upon the newborns birth style, diet and gender and demographic characteristics or not.

Results: This study enrolls, 54 newborns, whom 42 (77,78%) born by cesarean section and 12 (22,22%) born by normal deliveries. 41 newborns (75,93%) were only breastfed while 13 (24,07%) were fed with breast milk and baby formula. According to the results obtained; 95% confidence intervals of serum immunoglobulins and IgG subgroups, as follows; IgG: 6,52-7,22 g/L, IgA: 0,06-0,08 g/L, IgM: 0,27-0,35 g/L, IgG1: 495,66-544,33 mg/dL, IgG2: 139,63-169,49 mg/dL, IgG3: 22,72-27,69 mg/dL and IgG4: 21,49-33,70 mg/dL. There is no significant correlation when looked at the correlation between demographic

values (birth style, gender and diet) and IgA, IgM, IgG, as well as subgroups of IgG. A reverse-directional low-moderate correlation ($r:-0,344$) between birth length and IgA ($p:0,011$), as well as a low-moderate correlation ($r:0,320$) in the same direction between the head circumference at the birth and the IgM ($p:0,018$) were found.

Conclusion: Our study provided usable data on the normal values of serum IgG, IgA, IgM and subgroups of IgG for newborn healthy infants and on the changes of these values including gender, diet and birth style. It is thought to be one of the unique and reliable reference sources for our country.

Keywords: Reference range, Immunoglobulins, Immunoglobulin G subgroups.

9. KAYNAKLAR

- 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.
- Alter G, Ottenhoff THM, Joosten SA. (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.
- Ballas ZK. (2018). Structure of immunoglobulins. <http://www.uptodate.com> adresinden ulaşılabilir (Erişim tarihi:13 Ocak 2020).
- 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 RO, Özdemir H, Emsen A, Türk Dağı H, Artaç H. (2019). Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turk J Med Sci.* 49: 497-505
- Bengtén E, Wilson M, Miller N, Clem LW, Pilström L, Warr GW. (2000). Immunoglobulin isotypes: structure, function, and genetics. *Curr Top Microbiol Immunol.* 248:189-219.
- Boes M. (2000). Role of natural and immune IgM antibodies in immune responses. *Mol Immunol.* 37(18):1141-1149.

- Braathen R, Sorensen V, Brandtzaeg P, Sandlie I, Johansen FE. (2002). The carboxyl-terminal domains of IgA and IgM direct isotype-specific polymerization and interaction with the polymeric immunoglobulin receptor. *J Biol Chem.* 277:42755-42762.
- Capra JD, Edmundson AB. (1977). The antibody combining site. *Sci Am.* 236(1):50-59.
- Cavacini LA, Kuhrt D, Duval M, Mayer K, Posner M. (2003). Binding and neutralization activity of IgG1 and IgG3 from serum of HIV infected individuals. *AIDS Research & Human Retroviruses.* 19: 785–792.
- Cerutti A, Rescigno M. (2008). The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity.* 28(6):740-750.
- Cerutti A, Cols M, Gentile M, Cassis L, Barra CM, He B, Puga I, Chen K. (2011). Regulation of mucosal IgA responses: lessons from primary immunodeficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 1238:132-144.
- Conley ME, Delacroix DL. (1987). Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense? *Ann Intern Med.* 106(6):892-899.
- Cunningham-Rundles C. (2001). Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 21(5):303-309.
- Dalal I, Chaim MR. (2018). Immunity of the newborn. Uptodate. 5 Ağustos 2019 tarihinde <http://www.uptodate.com> adresinden erişildi.
- Delacroix DL, Dive C, Rambaud JC, Vaerman JP. (1982). IgA subclasses in various secretions and in serum. *Immunology* 47: 383-385.
- Delves PJ, Roitt IM. (2000). The immune system. First of two parts. *N Engl J Med.* 6;343(1):37-49.

- Edelman GM, Benacerraf B. (1962). On structural and functional relations between antibodies and proteins of the gamma-system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15;48:1035-1042.
- Enli Y, Aslan D, Akalın N, Aydın Y, Yılmaztürk GC, 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.
- Fagarasan S. (2008). Evolution, development, mechanism and function of IgA in the gut. *Curr Opin Immunol.* 20(2):170-177.
- Finkelman FD, van Boxel JA, Asofsky R, Paul WE. (1976). Cell membrane IgD: demonstration of IgD on human lymphocytes by enzyme-catalyzed iodination and comparison with cell surface Ig of mouse, guinea pig, and rabbit. *J. Immunol.* 116(4):1173–1181.
- Finkelman FD, Woods VL, Berning A, Scher I. (1979). Demonstration of mouse serum IgD. *J. Immunol.* 123(3):1253–1259.
- Foster CS: Basic ocular immunology. In Kaufman HE et al (eds): *The Cornea*, New York, Churchill-Livingstone, 1988: 85-87.
- Frangione B, Prelli F, Mihaesco C, Franklin EC. (1971). Interchain and intrachain disulfide bridges of a human immunoglobulin M: detection of a unique fragment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 68(7):1547-1551.
- Geisberger R, Lamers M, Achatz G. (2006). The riddle of the dual expression of IgM and IgD. *Immunology.* 118(4):429-437.
- Gommerman JL, Rojas OL, Fritz JH. (2014). Re-thinking the functions of IgA(+) plasma cells. *Gut Microbes.* 5(5):652-662.
- Gould HJ, Sutton BJ. (2008). IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 8(3):205–217.

- Grabar P, Williams CA. (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):193-194.
- Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD. (1990). Protective effect of breast feeding against infection. *BMJ*. 300(6716):11-16.
- Jazwinska EC, Dunckley H, Propert DN, Gatenby PA, Serjeantson SW. (1988). GM typing by immunoglobulin heavy chain gene RFLP analysis. *Am J Hum Genet*. 43: 175–181.
- Jefferis R, Lefranc MP. (2009). Human immunoglobulin allotypes: possible implications for immunogenicity. *MAbs*. 1(4):332-338.
- Johansen FE, Braathen R, Brandtzaeg P. (2000). Role of J chain in secretory immunoglobulin formation. *Scand J Immunol*. 52(3):240-248.
- Johansen FE, Braathen R, Brandtzaeg P. (2001). The J chain is essential for polymeric Ig receptor-mediated epithelial transport of IgA. *J Immunol* 167:5185-5192
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832–836.
- Jolliff CR, Cost KM, Stivrins PC, Grossman PP, Nolte CR, Franco SM, Fijan KJ, Fletcher LL, Shriner HC. (1982). Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. *Clin Chem*. 28(1):126-128.
- Jonard PP, Rambaud JC, Dive C, Vaerman JP, Galian A, Delacroix DL. (1984). Secretion of immunoglobulins and plasma proteins from the jejunal mucosa. Transport rate and origin of polymeric immunoglobulin A. *J Clin Invest*. 74(2):525-535.

- Kardar GA, Shams SH, Pourpak Z, Moin M. (2003). Normal value of immunoglobulins IgA, IgG, and IgM in Iranian healthy adults, measured by nephelometry. *J Immunoassay Immunochem.* 24(4):359-367.
- Kardar G, Oraei M, Shahsavani M, Namdar Z, Kazemisefat G, Haghi Ashtiani M, Shams S, Pourpak Z, Moin M. (2012). Reference Intervals for Serum Immunoglobulins IgG, IgA, IgM and Complements C3 and C4 in Iranian Healthy Children. *Iran J Public Health.* 41(7):59-63.
- Kerr MA. (1990). The structure and function of human IgA. *Biochem J.* 271(2):285-296.
- Kilian M, Reinholdt J, Lomholt H, Poulsen K, Frandsen EV. (1996). Biological significance of IgA1 proteases in bacterial colonization and pathogenesis: critical evaluation of experimental evidence. *Apmis* 104:321-338.
- Knutsen AP. (2019). IgG subclasses: Physical properties, genetics, and biologic functions. <http://www.uptodate.com> adresinden ulaşılabilir (Erişim tarihi:13 Ocak 2020).
- Kobayashi RH, Hyman CJ, Stiehm ER. (1980). Immunologic maturation in an infant born to a mother with agammaglobulinemia. *Am J Dis Child.* 134(10):942-944.
- Kohler PF, Rivera VJ, Eckert ED, Bouchard TJ Jr, Heston LL. (1985). Genetic regulation of immunoglobulin and specific antibody levels in twins reared apart. *J Clin Invest.* 75(3):883-888.
- Koolman J, Roehm KH. (2005). Color Atlas of Biochemistry. 2nd ed, Thieme Stuttgart, New York. s.300-301
- Kraft S, Kinet JP. (2007). New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol.* 7(5):365–378.
- Kubota T, Mukai K, Minegishi Y, Karasuyama H. (2006). Different stabilities of the structurally related receptors for IgE and IgG on the cell surface are

- determined by length of the stalk region in their α -chains. *J Immunol.* 176(11):7008–7014.
- Lau YL, Jones BM, Ng KW, Yeung CY. (1993). Percentile ranges for serum IgG subclass concentrations in healthy Chinese children. *Clin Exp Immunol.* 91(2):337-341.
- Leder, P. (1982). The genetics of antibody diversity. *Sci Am.* 246: 102–115.
- Lee SI, Heiner DC, Wara D. (1986). Development of serum IgG subclass levels in children. *Monogr Allergy.* 19:108-121.
- Lewis MJ, Pleass RJ, Batten MR, Atkin JD, Woof JM. (2005). Structural requirements for the interaction of human IgA with the human polymeric Ig receptor. *J Immunol* 175:6694-6701.
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. (2012). Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 379(9832):2151–2161.
- Lock RJ, Unsworth DJ. (2003). Immunoglobulins and immunoglobulin subclasses in the elderly. *Ann Clin Biochem.* 40(Pt 2):143-148.
- Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, Harriman GR, Hengartner H, Zinkernagel RM. (2000). A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science* 288:2222-2226.
- Maródi L. (2006). Neonatal innate immunity to infectious agents. *Infect Immun.* 74(4):1999-2006.
- Max EE, Korsmeyer SJ. (1985). Human J chain gene. Structure and expression in B lymphoid cells. *J Exp Med.* 161(4):832-849.
- Mayer G. (2017). IMMUNOGLOBULINS - STRUCTURE AND FUNCTION. Microbiology and Immunology On-Line, IMMUNOLOGY - CHAPTER

FOUR, 05 Ağustos 2019 tarihinde
<https://www.microbiologybook.org/mayer/IgStruct2000.htm> adresinden
erişildi.

McMurray DN, de Aly AC, Rey H. (1980). Serum IgM as an indicator of intrauterine infection in Colombian newborns. *Bull Pan Am Health Organ.* 14(4):376-385.

Mestecky J, Russell MW. (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 RC, Kubagawa H, Cooper MD. (1990). Cellular distribution, regulation, and biochemical nature of an Fc alpha receptor in humans. *J Exp Med.* 171(3):597-613.

Morell A, Terry WD, Waldmann TA. (1970). Metabolic properties of IgG subclasses in man. *J Clin Invest.* 49(4):673-680.

Morell A, Skvaril F, Hitzig WH, Barandun S. (1972). IgG-subclasses: development of the serum concentrations in normal infants and children. *J Pediatr* 80: 960-964.

Mostov KE. (1994). Transepithelial transport of immunoglobulins. *Annu Rev Immunol* 12:63-84

Nitschke L, Kosco MH, Kohler G, Lamers MC. (1993). Immunoglobulin D-deficient mice can mount normal immune responses to thymus-independent and -dependent antigens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90:1887-1891.

Norderhaug IN, Johansen FE, Schjerven H, Brandtzaeg P. (1999). Regulation of the formation and external transport of secretory immunoglobulins. *Crit Rev Immunol* 19:481-508.

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

- Ovalı F. (2018). Doğum şeklinin erken ve geç yaşam üzerindeki etkileri <http://www.sdplatform.com/Dergi/1067/Dogum-seklinin-erken-ve-gec-yasam-uzerindeki-etkileri.aspx>. adresinden ulaşılabilir (Erişim tarihi:13 Ocak 2020).
- Özgen A, Pehlevan F, Tan Erkoç N, Baba S, Nizamlıoğlu M. (2018). Barsak Mikrobiyotası ve İmmün Sistem. Nizamlıoğlu M, editör. Barsak Mikrobiyotası ve Probiyotikler. Ankara: TürkiyeKlinikleri p.1-13.
- Plebani A, Ugazio AG, Avanzini MA, Massimi P, Zonta L, Monafó V, Burgio GR. (1989). Serum IgG subclass concentrations in healthy subjects at different age: age normal percentile charts. *Eur J Pediatr*. 149(3):164-167.
- Poljak RJ, Amzel LM, Phizackerley RP. (1976). Studies on the three-dimensional structure of immunoglobulins. *Prog Biophys Mol Biol*. 31(1):67-93.
- Porter RR. (1973). Structural studies of immunoglobulins. *Science*. 180(4087):713-716.
- PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, King C, Levy O, Ramilo O, Siegrist CA. (2011). Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat Immunol*. 12(3):189-194.
- Pressac M, Allouche F, Circaud R, Aymard P. (1995). Evaluation of human IgG subclass assays on Beckman array. *Ann Clin Biochem*. 32 (Pt 3):281-288.
- Roes J, Rajewsky K. (1993). Immunoglobulin D (IgD)-deficient mice reveal an auxiliary receptor function for IgD in antigen-mediated recruitment of B cells. *J. Exp. Med*. 177:45–55.
- Roopenian DC, Akilesh S. (2007). FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 7(9):715-725.
- Rowe DS, Fahey JL. (1965). A new class of human immunoglobulins. II. Normal serum IgD. *J. Exp. Med*. 121:185–199.

- Ruddick JH, Leslie GA. (1977). Structure and biologic functions of human IgD. XI. Identification and ontogeny of a rat lymphocyte immunoglobulin having antigenic cross-reactivity with human IgD. *J. Immunol.* 118(3):1025–1031.
- Schroeder HW, Cavacini L. (2010). Structure and Function of Immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 125(2 0 2): S41–52.
- Sela-Culang I, Kunik V, Ofran Y. (2013). The structural basis of antibody-antigen recognition. *Front Immunol.* 4:302.
- Shakib F. (1986). The IgG4 subclass. *Monogr Allergy.* 19: 223-226.
- Simister NE. (2003). Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 21(24):3365-3369.
- Snow RE, Chapman CJ, Holgate ST, Stevenson FK. (1996). Immunogenetics of human IgE. *Hum Antibodies Hybridomas.* 7(4):157–166.
- Songu M, Katılmış H. (2012). Immune system and protection from infections. *J Med Updates.* 2(1):31-42
- Stiehm ER, Fudenberg HH. (1966). Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics.* 37(5):715-727.
- Suzuki T, Kawaguchi A, Ainai A, Tamura S, Ito R, Multihartina P, Setiawaty V, Pangesti KN, 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 U S A.* 112(25):7809-7814.
- Taş D, İnal A. (2019). Humoral Immunodeficiency and Infection. *Respir Case Rep.* 8(2):78-85.
- Tonegawa, S. (1983). Somatic generation of antibody diversity. *Nature.* 302:575-581.

- Torres, M. and Casadevall, A. (2008). The immunoglobulin constant region contributes to affinity and specificity. *Trends Immunol.* 29: 91–97
- van der Neut Kolfchoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, den Bleker TH, Wiegman L, Vink T, Aarden LA, De Baets MH, van de Winkel JG, Aalberse RC, Parren PW. (2007). Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science.* 317(5844):1554-1557.
- van Egmond M, Damen CA, van Sriel AB, Vidarsson G, van Garderen E, van de Winkel JG. (2001). IgA and the IgA Fc receptor. *Trends Immunol* 22:205-211.
- Woof JM, Kerr MA. (2006). The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 208(2):270-282.
- Woof JM, Mestecky J. (2005). Mucosal immunoglobulins. *Immunol Rev.* 206:64-82.
- Yel L. (2010). Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 30(1):10-16.
- Yel L. (2019). Structure and biologic functions of IgA. <http://www.uptodate.com> adresinden ulaşılabilir (Erişim tarihi:13 Ocak 2020).
- Ygberg S, Nilsson A. (2012). The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr.* 101(2):120-127.

10. EKLER

EK1: BEBEK-AİLE BİLGİ FORMU

(YENİDOĞAN DÖNEMİ SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA NORMAL İMMÜNOGLOBULİN DEĞERLERİ)

BARKOD

TARİH:

ADI SOYADI (BEBEK)		
BEBEK TC NO		
DOĞUM TARİHİ		
DOĞUM YERİ		
DOĞUM HAFTASI		
DOĞUM ŞEKLİ	C/S:	NVSD:
APGAR SKORU	1. DAK:	5.DAK:
DOĞUM KİLOSU:	D. BOYU:	D.BAŞ ÇEVRESİ:
SON TARTISI:	SON BOYU:	SON BAŞ ÇEVRESİ:
BESLENME ŞEKLİ	AS:	MAMA:
İUGR	VAR	YOK
SGA	VAR	YOK
DOĞUM SONRASI İLK 15 GÜN İÇERİSİNDE	ATEŞ: SARILIK:	BESLENEMEME: DİĞER:

ADI SOYADI (ANNE)			
ANNE TC NO			
ANNE YAŞI			
ANNEDE KRONİK HASTALIK ÖYKÜSÜ	DM:	HT:	DİĞER:
ANNENİN KULLANDIĞI İLAÇLAR			
SİĞARA:	ALKOL:	DİĞER:	
ANNEYE GEBELİK SÜRECİNDE KAN TRANSFÜZYONU YAPILDI MI?	YAPILDI	YAPILMADI	
ANNEYE GEBELİĞİN SON 3 AYI İÇERİSİNDE İVİG	VERİLDİ	VERİLMEDİ	

VERİLDİ Mİ?		
ANNEYE GEBELİĞİN SON 3 AYI İÇERİSİNDE STEROİD VERİLDİ Mİ?	VERİLDİ	VERİLMEDİ
ANNEDE GEBELİK SÜRECİNDE KORİOAMNİYONİT OLDU MU?	OLDU	OLMADI
ANNEDE GEBELİK SÜRECİNDE POLİHİDRAMNİYOS OLDU MU?	OLDU	OLMADI
ANNEDE GEBELİK SÜRECİNDE OLİGOHİDRAMNİYOS OLDU MU?	OLDU	OLMADI

ADI SOYADI(BABA)		
BABA TC NO		
BABA YAŞI		
BABADA KRONİK HASTALIK ÖYKÜSÜ		
BABANIN KULLANDIĞI İLAÇLAR		
SİGARA:	ALKOL:	DİĞER:

AİLEDE GENETİK HASTALIK VAR MI?	VAR	YOK
---------------------------------	-----	-----

TELEFON	
ADRES	

C/S: Sezaryen, NVSD: Normal vajinal spontan doğum, AS: Anne sütü, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, İUGR: İntrauterin gelişme geriliği, SGA: Doğum haftasına göre küçük bebek

EK2: ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Erhan Koca

Doğum yeri ve tarihi: Malatya, 08.03.1977

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yaptı

İletişim adresi ve telefonu: Kemal paşa Mah. 128. Sokak. Site Serdivan Modern Evler 3. Etap No:1 A Blok Kat:2 Daire No:5 Serdivan/SAKARYA, Telefon: 0545 886 14 88

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2015-Halen Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

1995-2004 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

1992-1995 Hacı Ahmet Akıncı Lisesi

1989-1992 Sümer Ortaokulu

1984-1989 Şeker İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2004- Tıp Doktoru

2015- Araştırma Görevlisi

IV- Mesleki Deneyimi

2004-2007 Daday Devlet Hastanesi

2007-2008 Körfez 6 Nolu Sağlık Ocağı

2009-2010 Körfez Sağlık Grup Başkanlığı

2010-2011 Zonguldak Ereğli 112 Acil Sağlık Hizmetleri

2011-2015 Zonguldak Ereğli Aile Hekimliği

2015- Halen Sakarya Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi
Asistan Doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları:

I. Ulusal

II. Uluslararası

III. Poster Sunumları:

1. Erhan Koca, Şükriye Pınar İşgüven, Öner Özdemir. Olgu Sunumu: İdrar yolları enfeksiyonuna sekonder psödohipoaldosteronizm. IV. Marmara Pediatri Kongresi, 16-18 Şubat 2017.

2. Erhan Koca, İbrahim Caner, Öner Özdemir. Sağlıklı Yenidoğanlarda Normal İmmünoglobülin ve İmmünoglobülin G (IgG) Alt Grupları. XXVI. Uluslararası Katılımlı Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 09 - 13 Kasım 2019.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar: 1- 26. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi kayıt bursu, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği, 2019

2- 6. Klinik İmmünoloji Kongresi kayıt bursu, Klinik İmmünoloji Derneği, 2020

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar vekatıldığı eğitim seminerleri

Çocuklarda İleri Yaşam Desteği, 2018

Neonatal Resusitasyon Kursu, 2018

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

EK 3: ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 27/02/2019-E.2523



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 16214662/050.01.04/25
Konu : Etik kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 04.02.2019 tarihli ve 25 sayılı değişiklik başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Yenidoğan Dönemi Sağlıklı Çocuklarda Normal İmmünglobülin Düzeyleri" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmada Sorumlu Araştırmacı olarak bulunan Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR yerine Doç. Dr. İbrahim CANER' in, Yardımcı Araştırmacı olarak Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR, Asis. Dr. Erhan KOCA' nın eklenmesi ve araştırmaya dahil edilen gönüllülerin sayısı , araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri, çalışma yöntemi ve araştırma bütçesinin değişmesi' nde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

EK :
13.02. 2019 tarih ve 13 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
27...102/2019.

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BENN4UTL5>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



