

# YANIK SEPSİSİNİN TEDAVİSİNDE GRANULOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR (G-CSF) KULLANIMININ İMMÜNOLOJİK SONUÇLARI: KLİNİK BİR ÇALIŞMA

Emrah ARSLAN, Metin YAVUZ, Cemil DALAY, Nazım GÜMÜŞ, Sabri ACARTÜRK, Kamuran KIVANÇ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

## ÖZET

Sepsis ve buna bağlı komplikasyonlar sonucu mortalite gelişme oranı %40'ın üzerinde rapor edilmektedir. Bu yüksek mortalite oranı, mevcut tedavi şekillerinin gözden geçirilmesi ve yeni tedavi ajanlarının kullanılma gerekliliğini göstermektedir. Bu amaçla yanığa bağlı sepsis tablosundaki 21 hastada klasik yanık tedavisine ek olarak granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanıldı. Tedavi öncesi, tedavi sürerken ve tedavi sonrası hastaların kan immünglobulin, kompleman ve akut faz reaktanları düzeyleri üçer gün aralıklarla ölçüldü. Bu sonuçlar kendi içinde ve kontrol grubu olarak seçilen sepsis tablosunda olmayan yanık travmalı 12 hastanın üçer gün aralıklarla elde edilmiş sonuçlarıyla istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kompleman ve akut faz reaktanları ölçümlerinde; yanık sonrası gelişen sepsisin neden olduğunu veya G-CSF tedavisine bağlı olduğunu düşünebileceğimiz herhangi bir özellikte karşılaşılmadı. Ancak immünglobülinlerin ölçümlerinde, IgM düzeylerinin sepsisteki hastalarda G-CSF tedavisine karşın dördüncü ve yedinci günlerde kontrol grubuna nazaran anlamlı düşük bulunması başlangıçtaki sepsise bağlı katabolik süreci doğrulamaktadır. IgE düzeylerinin de yine aynı günlerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunması tedavi başlangıcında G-CSF'e karşı konağın alerjik yanıtını göstermektedir. Bu klinik çalışmamızla, uygun endikasyonla kullanılması durumunda G-CSF'in yanığa bağlı sepsis tedavisinde etkili bir destek ajan olarak kullanılabileceği kanısına vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, G-CSF, Yanık.

## SUMMARY

*The effect of administration of G-CSF on blood Ig, compleman and acut phase reactants in burn unduced sepsis: A clinical study*

The mortality rate of sepsis and related complication is reported as over 40%. High mortality rate of sepsis and related complications indicate the necessity of re-evaluating the present treatment protocols and making benefit of new agents. Aiming this, in 21 patients who were in burn induced sepsis, in addition to classic burn treatment protocol, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), too, was administrated. Before, during and at the end of G-CSF treatment, immunglobulin, complements and acute phase reeactants were measured in blood in three days intervals. The results were compared within the same group and with the results obtained in same intervals of a control group of 12 burns injured patients who were not in sepsis statistically. In acute phase reeactants and complements measurements, anything was not met which we considered as related to burn induced sepsis or G-CSF administration. As for immunglobulins, IgM levels of patients in burn induced sepsis were measured evidently lower in fourth and seventh days when compared to control group. This confirms the catabolic period in the beginning. IgE levels, too, were measured evidently higher on same days when compared to control group. This shows the allergenic reply of host versus G-CSF in the beginning. When administrated by proper indications, we have considered that G-CSF as an effective supporting agent in burn induced sepsis management.

**Key Words:** Sepsis, G-CSF, Burn.

## GİRİŞ

Sepsis ve komplikasyonlarının tedavisi çok güçtür ve mortalite oranlarının %40'ın üzerinde olduğu rapor edilmektedir<sup>1</sup>. Son yıllarda hücre biyolojisindeki ilerlemeler sayesinde sepsis patofizyolojisi ve sepsiste rol alan sitokinler ve mediatörler daha iyi tanımlanmıştır<sup>2</sup>.

Epidemiyoloji ve Terminoloji: Sepsis gelişen

hastalarda altta yatan önemli bir hastalık sıklıkla vardır. Klinik bulgulara sepsis mi yoksa mevcut hastalık mı sebep oluyor, her zaman tam ayrılmadığı için sepsis tanısının konması genelde problem yaratabilmektedir. Ancak özellikle geniş ya da uygun şekilde bakım ve tedavisi yapılmamış yanıklardan sonra gelişebilecek sepsis tanısının konması güç olmamakla birlikte bazı standart tanımlamalar da gereklidir. Halen, sepsis ile ilgili

terminolojide tüm dünyada bazı karışıklıklar yaşanmaktadır. Bu terminolojiye açıklık ve standart getirilmesi amacıyla sepsis için yeni ve anlaşılabilir tanımlar ve sınıflamalar geliştirilmiştir<sup>3</sup>. Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu (S.İ.R.S) yeni geliştirilen bu tanımlardan birisidir (Tablo 1). Sepsis, kanıtlanmış bir infeksiyöz olayda gelişen S.İ.R.S. olarak kabul edilmektedir<sup>3</sup>. Yanıklı hastalarda pozitif yara kültürleri kanıtlanmış infeksiyöz olay olarak değerlendirildi ve S.İ.R.S. varlığı da söz konusu ise sepsis tanısı kondu.

**Tablo 1: Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon sendromu (S.İ.R.S)**

**Koşulları:**

1. Vücut ısısının 38 C'den yüksek veya 36 C'den düşük olması.
2. Kalp hızının 90/dakika üzerinde olması
3. Solunum sayısının 20/dakika üzerinde olması
4. Periferik lökosit sayısının 12000/mm<sup>3</sup>'den fazla veya 4000 mm<sup>3</sup>'den az olması

Sitokinler ve Mediatorler: Moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda sepsis patogenezinde rol oynayan maddeler konusunda oldukça fazla bilgiler elde edilmiştir. Tümör Nekroz Faktörü (TNF) sepsiste rol oynayan esas mediator olarak kabul edilmektedir<sup>4</sup>. TNF toksik bir moleküldür ve endotoksik şokta gelişen metabolik bozuklukları taklit eder<sup>5</sup>. İnterleukin-1 (IL-1), sepsiste ko-mediator olarak rol oynamaktadır<sup>6</sup>. Bununla ilgili yapılan hayvan deneyi çalışmalarında, IL-1'in hepatik akut faz proteinlerini artırdığı gösterilmiştir. Sepsis döngüsünün başlaması için, TNF, IL-1, platelet aktive edici faktör (PAF), kompleman gibi mediatorlerin varlığı gerekmektedir. Bağışıklık sisteminin baskılandığı enfeksiyon modellerinde G-CSF'in yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir<sup>8,9</sup>. Bu etkiler arasında dolaşımdaki nötrofil sayısının, ortalama arteriyel kan basıncının, sol ventrikül enjeksiyon fraksiyonunun ve endotoksin klirensinin artması sayılabilir<sup>9,10</sup>. Moleküler düzeyde ve deneysel hayvan çalışmaları sonucunda akut faz proteinlerini ve kompleman düzeylerinin yükseldiği de gösterilmiştir<sup>11</sup>. İmmünglobulinler enfeksiyonlara karşı konak savunmasının en önemli bileşenlerindendir ve immün regülasyonda rol oynarlar<sup>12</sup>. Yanıklı hastada, IgG kaybından vücut yüzeyi sorumlu tutulmaktadır. IgM azalması ise sepsisin katabolik dönemini işaret etmektedir<sup>13</sup>.

Biz bu klinik çalışmamızda, G-CSF tedavisi uygulanan yanığa bağlı sepsis tablosundaki hastalardan elde edilen immünglobulin, akut faz reaktanları ve kompleman düzeyleriyle, sepsiste olmayan yanıklı hastalardan oluşturulan kontrol grubunun düzeylerinin karşılaştırılmasını, bu parametrelerde G-CSF tedavisi ile

oluştugu düşünülebiyecek değişikliklerin değerlendirilmesini, bu parametrelerin klinik takipte kullanılabilirliğinin araştırılmasını ve immünglobulinler aracılığıyla, G-CSF'in humoral immün sistem üzerindeki etkilerinin gözden geçirilmesini amaçladık. Böylelikle, G-CSF tedavisi süresince, sepsisli hastaların immünolojik sonuçlarını sepsiste olmayan hastaların immünolojik sonuçlarıyla karşılaştırma ve yorum yapabileme şansı elde edebildik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Anabilim Dalımız bünyesinde faaliyet gösteren Yanık Ünitesinde, 1997 yılında, tedavi edilen hastalardan sepsis klinik tablosuna giren 21 hastaya, klasik yanık ve sepsis tedavilerine ek olarak 9 gün süreyle G-CSF tedavisi de uygulandı. Tablo 2'de G-CSF uygulama protokolünün özeti vardır. Yine Yanık Ünitesinde yatan ancak sepsiste olmayan ve klasik yanık tedavisi uygulanan 12 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Her iki hasta grubunda da kanda immünglobülin G, M ve E (IgG, IgM, IgE), kompleman C3 ve C4 (C C3, C C4), akut faz reaktanlarından Transferrin (TRNSF), Haptoglobulin (HAP), Beta 2 Mikroglobulin (B2M), Alfa 1 Antitripsin (AIA) düzeyleri ölçüldü. G-CSF uygulanan grupta tedavi süresince olan değişiklikler kendi içinde ve kontrol grubunun sonuçlarıyla istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel işlemlerde SPSS komputere istatistik programından faydalanıldı. İstatistiksel olarak grupların tanımlanmasında ortalama +/- standart error of mean (SEM) tercih edildi. Ayrıca değişkenlerin standart sapmaları da tabloya eklendi. Grup karşılaştırmalarında, denek sayısı otuzdan az olduğu için daha sağlıklı sonuç alınabilmesi için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Elde edilen istatistiksel veriler ayrıca Paired t Test ile elde edilen verilerle de karşılaştırıldı. Anlamlı sınır 0.05 olarak seçildi. Anlamlı fark p<0.05 koşulunda arandı ve her karşılaştırmının anlamlı p değeri doğrudan rakamsal olarak saptandı.

**Tablo 2 : G-CSF uygulama süresi ve ilaç dozu**

- |                                                   |
|---------------------------------------------------|
| 5 Mikrogram/Kg: Tedavinin ilk 3 günü süresince    |
| 4 Mikrogram/Kg: Tedavinin ikinci 3 günü süresince |
| 3 Mikrogram/Kg: Tedavinin üçüncü 3 günü süresince |

## BULGULAR

Sepsis patofizyolojisi düşünöldüğünde, akut faz reaktanlarının sitokinler aracılığıyla artması beklenir. Bunun için, Alfa 1 Antitripsin, Beta 2 Mikroglobulin, Haptoglobulin ve Transferrin ölçümleri dokuz günlük G-CSF tedavisine başlanacak gün (0), tedavinin dördüncü günü (4), yedinci günü (7) ve onuncu günü (10) olmak üzere dört kez çalışıldı. Akut faz reaktanları ile ilgili tanımlayıcı istatistiksel bilgiler tablo 3'tedir. G-CSF uygulanan hastalardan elde edilen sonuçlar kendi

inde istatistiksel anlamlılık açısından karşılaştırıldı. Buna göre, tedavi süresince hiçbir parametrede kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 3:** Akut faz reaktanları  
**3.1:** Beta 2 Mikroglöbulin Değerleri

	ortalama	S.E.	S.D.	en az	en çok	toplam
b2m-0	26.03.78	533.21	1599.63	524	5905	21
b2m-4	3008.44	462.87	1388.61	1358	5992	21
b2m-7	2911.00	327.17	981.52	1349	4434	21
b2m-10	2233.25	221.13	625.46	1363	3148	21
b2m-kont	1875.57	215.90	517.22	1358	2814	12

**3.2:** Alfa 1 Antitripsin Değerleri

	ortalama	S.E.	S.D.	en az	en çok	toplam
a1a-0	2265.67	509.98	1529.93	145	4520	21
a1a-4	2415.44	400.24	1200.73	939	4640	21
a1a-7	2739.33	362.52	1087.57	1398	5080	21
a1a-10	1541.25	300.35	849.52	626	3040	21
a1a-kont	1357.67	234.20	573.66	626	2200	12

**3.3:** Haptoglobulin Değerleri

	ortalama	S.E.	S.D.	en az	en çok	toplam
hap-0	1260.67	193.58	580.73	528	2500	21
hap-4	1159.67	213.19	639.57	211	1900	21
hap-7	1166.25	281.71	796.80	538	3040	21
hap-10	1132.44	170.69	512.07	459	1900	21
hap-kont	1297.57	170.98	452.36	28	1900	12

**3.4:** Transferin Değerleri

	ortalama	S.E.	S.D.	en az	en çok	toplam
trfer-0	72.89	24.79	74.38	00	246	21
trfer-4	90.72	22.76	64.38	29.00	232	21
trfer-7	94.87	28.28	79.99	00	238	21
trfer-10	66.00	21.25	60.11	16.00	203	21
trfer-kont	119.59	37.29	98.65	28.00	236	12

Sepsiste olmayan yanık hastalarından oluşturulan kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sepsiste olup G-CSF tedavisi uygulanan hastalarda ve sepsiste olmayan kontrol grubu hastalarında kompleman düzeylerini değerlendirebilmek için kompleman C3 ve C4 ölçümleri benzer şekilde yapıldı. Kompleman düzeylerinin tanımlayıcı istatistiksel bilgileri tablo 4'tedir. Yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda, G-CSF grubu kendi içinde değerlendirildiğinde kompleman düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarda da kompleman düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 4:** Komplemanlar  
**4.1:** C3 Değerleri

	ortalama	S.E.	S.D.	en az	en çok	toplam
c3c-0	110.60	14.53	45.93	71	213	21
c3c-4	115.30	13.29	38.85	74	195	21
c3c-7	127.60	6.65	21.13	87	162	21
c3c-10	128.00	7.38	23.33	87	164	21
c3c-kont	133.20	13.97	37.85	86	188	12

**4.2:** C4 Değerleri

	ortalama	S.E.	S.D.	en az	en çok	toplam
c4c-0	38.90	9.12	28.83	18	118	21
c4c-4	35.30	5.12	16.20	20	79	21
c4c-7	32.00	1.81	5.72	20	38	21
c4c-10	34.80	2.99	9.46	20	49	21
c4c-kont	29.40	4.58	14.49	10	48	12

fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Hümorale immün sistem içerisinde ele alınan immünglobulin düzeyleri de tedavi süresince G-CSF tedavisi verilen grupta ve kontrol grubunda aynı günlerde ölçüldü. Elde edilen sonuçlar tablo 5'tedir. Tedavi grubunda, tedavi süresince elde edilen immünglobulin G, M ve E değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tüm ölçümlerde  $p>0.05$  olarak saptandı. Kontrol grubu ile yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda ise IgG düzeylerinde anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı. Tedavi grubu Ig M değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise, dördüncü ve yedinci gün değerleri her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sırasıyla  $p=0.0284$  ve  $p=0.0425$  değerleri elde edildi. İmmünglobulin E değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, dördüncü ve yedinci günde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sırasıyla  $p=0.0286$  ve  $p=0.0350$  değerleri elde edildi.

**Tablo 5:** İmmünglobulinler  
**5.1:** İmmünglobulin G Değerleri

	ortalama	S.E.	S.D.	en az	en çok	toplam
IgG-0	1376	244	734	393	2397	21
IgG-4	1588	408	1079	165	2931	21
IgG-7	1631	429	960	320	2437	21
IgG-10	1734	254	624	634	2308	21
IgG-kont	1040	122	386	550	1700	12

**5.2:** İmmünglobulin M Değerleri

	ortalama	S.E.	S.D.	en az	en çok	toplam
IgM-0	144	53	130	53	400	21
IgM-4	88	11	36	41	179	21
IgM-7	89	12	32	41	138	21
IgM-10	144	31	87	59	327	21
IgM-kont	163	33	33	55	300	12

**5.3:** İmmünglobulin E Değerleri

	ortalama	S.E.	S.D.	en az	en çok	toplam
IgE-0	344	154	462	26	1538	21
IgE-4	1037	474	1422	28	4012	21
IgE-7	615	208	552	14	1239	21
IgE-10	468	218	690	17	1990	21
IgE-kont	75	18	59	12	178	12

## TARTIŞMA

Yanığa bağlı sepsis nedeniyle tedavileri süren hastalara kültüre uygun antibiyotik tedavisine ek olarak G-CSF de verilmiştir. Tedaviye başlanan günden itibaren üçer günlük düzenli aralıklarla hastalarda kan kompleman (C3 ve C4), immünglobulin (IgG, IgM ve IgE) ve akut faz reaktanları (alfa 1 antitripsin, beta 2

mikroglobulin, transferrin, haptoglobulin) ölçümleri yapılmıştır. Akut faz reaktanlarının düzeylerinde, bizim serimizde, G-CSF tedavisiyle açıklanabilecek anlamlı bir fark saptanmamış da olsa, bu maddelerin sepsis başlangıcındaki rolleri inkar edilemez. Ancak tedavi süresince hasta takibi için anlamlı bir parametre olarak düşünülmemiştir. Akut faz reaktanlarının sepsiste olmayan yanık düzeyleriyle ilgili bir bilgiye ise henüz literatürde rastlanmamıştır. Aynı şekilde, kompleman düzeyleri de bizim serimizde G-CSF tedavisine bağlanabilecek anlamlı istatistiksel bir fark göstermemiştir. Elde ettiğimiz kompleman düzeyleri sonuçları, Bjornson ve arkadaşları tarafından yapılan klinik bir çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Onlara göre, yanık sonrası C3 düzeyleri değişmemekte veya hafif yükselmektedir<sup>14</sup>. Bizim serimize göre, kompleman düzeylerinin ölçümü de G-CSF tedavisi sırasında hasta takibi için geçerli bir takip parametresi olarak düşünülmemiştir. İmmünglobulin düzeylerinin değerlendirilmesinde ise daha farklı bir durumla karşılaştık. Yanık sonrası vücut yüzeyinden kaybedildiği bilinen IgG düzeylerinde tedavi süresince anlamlı istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Burada düşünülebilecek olan, IgG düzeyleri ile G-CSF tedavisi arasında bağlantı olmadığıdır. Yanık yüzeyi deri grefti veya diğer yöntemlerle kapatılmadığı sürece IgG kaybı önlenememektedir. Erken defekt onarımının önemi böylece tekrar gündeme gelmektedir. IgG kaybının replasmanı için ise IgG içeren preparatların kullanımı düşünülebilir. IgM düzeyleri ise dördüncü ve yedinci günlerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Onuncu günden itibaren de anlamlı fark saptanmamıştır. Buna göre sepsis varlığında katabolik süreç G-CSF tedavisine rağmen belirginleşmekle birlikte, tedavi süresince giderek azalmakta ve tedavi bitiminde sepsiste olmayan yanık hastalarıyla istatistiksel benzerlik göstermektedir. IgM düzeyleri, düşüklüğü sepsis tanısını destekleyen ve yükselmesi tedaviye olumlu yanıt gösteren tanı ve takip için yararlı bir parametre olarak kabul edilebilir. IgE reagin olarak da isimlendirilir ve Tip 1 anaflaktik reaksiyonların oluşumunda önemli role sahiptir<sup>14</sup>. Serimizde IgE düzeyleri sepsisteki yanıklı hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sonunda ise anlamlı fark kalmamıştır. Burda, G-CSF'e karşı konağın alerjik bir yanıtı düşünülebilir. Bu yanıt klinikte tip 1 akut alerjik reaksiyon gibi karşımıza çıkmamış dahi olsa, G-CSF ile tedavi süresince IgE düzeylerini yüksek seyretmesi, IgE bağımlı alerjik reaksiyonlar açısından akıldaki bulundurulmalıdır.

### SONUÇ

Tedavi öncesi tanının ve endikasyonun desteklenmesi ve tedavi süresince takip kriterlerinin saptanması açısından özellikle IgM düzeyleri fikir verici olabilmektedir. Ig M takibiyle, yanığa bağlı sepsisin katabolik sürecinin G-CSF tedavisine bağlı olarak gerilediğini saptadık. IgE düzeylerinin tedavi süresince

yüksek seyretmesi ise, klinisyenleri akut anaflaktik şok açısından uyarıcı olmalıdır. Uygun endikasyonlarla kullanıldığında da G-CSF'in oldukça yararlı ve az alternatifli bir destekleyici ajan olduğu kanısına vardık.

*Dr. Emrah ASLAN*

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi A.D.  
01130 ADANA*

### KAYNAKLAR

1. Abraham E.: Sepsis: Rapidly expanding horizons. *New Horizons*. 1:1,1993.
2. Bone R.C.: Sepsis and septic shock. *Consultant Series in Infectious Disease*. 3:5,1993.
3. Bone R. C., Balk R.A., Cerra F.B.: American College of Chist Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovate therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 20:864,1992.
4. Michic H.R., Manogue K.R., Spriggs D.R.: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *New Engl. J. Med.* 318:1481,1988.
5. Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 234:470,1986.
6. Dinarello C.A. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv. Immunol.* 44: 153, 1988.
7. Goldsberry D.T., Hurst J.M. Adult respiratory distress syndrome and sepsis. *New Horizons*. 2:342,1993.
8. Fink M.P., O'Sullivan B.P., Menconi M.J. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on systemic and pulmonary responses to endotoxin in pigs. *J. Trauma*. 34:571,1993.
9. Gessler P., Kirchmann N., Kientsch-Engel R. Serum Concentrations of granulocyte colony-stimulating factor in healthy term and preterm neonates and in those with various diseases including bacterial infections. *Blood*. 84:3177,1993.
10. Gillan E.R., Chirstansen R.D., Suen Y.A randomized, placebo-controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration in newborn infants with presumed sepsis: Significant induction of peripheral and bone marrow neutrophilia. *Blood* 84:1427,1994.
11. Cannon J.G., Tompkins R.G., Gelfand J A. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J. Infect. Dis.* 161:79,1990.
12. Berkman S.A., Lee M.L., Gle R.P. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Seminars in Haematology*. 25:140,1988.
13. Zellner P.R., Schlayer G., Möller I. Levels of Immunoglobulins G and M in seriously burned patients. *Chirurg*. 48:516,1977.
14. Bjornson A.B., Altameier W.A., Bjornson H.S. Changes in humoral components of host defence. *Ann Surg*. 186:88,1977.
15. Neyzi O., Ertuğrul T. İmmünoloji ve Alerji. *Pediatrici*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 464,1989.