

T. C.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Prof. Dr. Sabiha ÖZGÜR

80714

YENİDOĞAN ENFEKSİYONLARININ ERKEN TANISINDA C.R.P. nin DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ender Pehlivanoglu

T Ü R K İ Y E
B İ L İ M S E L ve T E K N İ K
A R A Ş T I R M A K U R U M U
K Ü T Ü P H A N E S İ

TC. YÜ
DOĞU

BU
TEZİ

80714

İzmir - 1985

15 Ağustos, Temmuz 1988

İ Ç İ N D E K İ L E R

ÖNSÖZ

KISALTMALAR

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	15
BULGULAR	18
TARTIŞMA	24
SONUÇLAR	28
ÖZET	29
KAYNAKLAR	30

Ö N S Ö Z

Klinikte çalıştığım süre içinde eğitimimi borçlu olduğum , değerli uyarı ve katkıları ile bu konuda araştırma yapmamı sağlayan sayın hocam Prof.Dr.Sabiha ÖZGÜR'e, kendileri ile çalışma fırsatı bulduğum süreler içinde bilgi ve ilgilerini esirgemeyen tüm hocalarıma , yeni doğan bölümünde araştırmamı yürütmeme olanak veren sayın hocam Prof.Dr.Özet BAYKARAN'a , her zaman sevgi ve desteklerini hissettiğim asistan arkadaşlarıma , olguların toplanması ve testlerin yapılmasında yardımlarını gördüğüm yeni doğan bölümü personeli ve nefroloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Ender PEHLİVANOĞLU

İZMİR-1985

K I S A L T M A L A R

- BKH : Beyaz kan hücresi
CRP : C- Reaktif protein
İN : İmmatür Nötrofil
TN : Total Nötrofil
N.B.T : Nitro Blue Tetrazolium

G İ R İ Ő V E A M A Ç

Fetus ve yenidoğan yapısı, immunolojik mekanizmaları ve koşulları nedeniyle enfeksiyonlara eğilimlidir. Bu yüzden bakteriyel enfeksiyonların erken tanısı neonatolojinin önemli bir konusunu oluşturur.

Enfeksiyona özgü semptomların bulunmaması , klinik ve laboratuvar bulguların birçok hastalıkta ortak olması , neonatologları daha duyarlı testlerin araştırmasına itmiştir. Bir yeni doğanda ilk saatlerde görülen belirtiler daha sonra oturacak tablo ile ilişkili değildir. Enfeksiyon yönünden alarma geçmiş bir hekim ileriki günlerde intracranial hemoraji ile karşı karşıya kalabilir.

Yeni doğana uygulanabilecek testler yetişkin ve büyük çocuklardan farklı olarak mutlaka kolay ve mikro yöntemler üzerine oturtulmalıdır. Damarsal yapı ve kan volumü bunu zorunlu kılar. Bu nedenle alışılmış testlerin bazılarına yeni doğanda uygulama alanı bulunamamış, yeni yollar aranmıştır.

Enfeksiyonu tanımamıza yardım edecek olan kültür, radyolojik, serolojik tetkikler uzun sürede sonuç-

lanabilir. Öte yandan yeni doğanın tüm sorunları acildir. Başlangıçta organizmaya giren ajan patojen siliik bulgular verecek , daha sonra ise belki de sepsiz, menenjit gibi ağır tablolar oluşturacaktır. Enjeksiyonun erken tanısının prognozu kesin etkileyeceği dikkate alınırsa bunu sağliyaçak yöntemin değeri de kendiliğinden ortaya çıkar. Bu amaçla denenmiş olan rutin hematolojik tetkikler mikrosedimentasyon, immatür nötrofillerin total nötrofillere oranı, maternal testler çoğu zaman yetersiz kalmıştır. Daha sonraları üzerinde çalışılan akut faz proteinlerinin bazıları tanı yada erken tanı amacı ile kullanılmıştır. Halen araştırılmakta olan bu proteinler prognoz ve tedavi etkinliğinin gösterilmesinde de önem kazanmaktadır. Son 10 yıl içinde bu konuda çıkan yayınlar ve yeni doğanın bu önemli sorunu bizi C-reaktif proteini rutine sokma amacı ile çalışmaya itti. Ucuz ve kolay bir yöntemle çok az miktarda kana gereksinim göstererek yapılabilmesi testin önemli bir avantajını oluşturmaktadır. Diğer akut faz proteinleri ile kombinasyonu ile ilerisi için ümit doğuran CRP nin enfeksiyonların erken tanısındaki değerini göstermek bu çalışmada amacımız oldu.

GENEL BİLGİLER

Neonatal enfeksiyonlar çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. Virüsler, bakteriler, fungus ve parazitler hayatı tehdit eden exitusla sonlanabilen septisemiler meydana getirebilirler. Ergen ve büyük çocuklarda sık görülmesine rağmen bazı patojenler yeni doğanın immunolojik yanıtının değişik olması nedeniyle tehlike oluşturabilir. Bir yeni doğanda enfeksiyon, etiolojik ajan lokalizasyon ve bireysel yanıtı göre değişik prognoz gösterir. Özellikle düşük doğum kilolu infantlarda gidiş ve sonuç çoğu zaman kötüdür. Çocuklarda sık görülen streptokok H. İnfluenza ve pneumokok hayatın ilk haftalarında nadir görülür. Bu süre içinde coliform bakteriler ve stafilokokus aureus ağır enfeksiyonlarda sorumlu ajanlardır. Yeni doğanın septisemi, menenjit ve diarelerinde E.coli birinci sırada sorumludur. Bunu klebsiella, pseudomonas proteus ve salmonellalar izler. Bütün bu mikroorganizmalar zaman zaman neonatal üniterde dalgalar şeklinde gelen salgınlar oluşturabilir. Gelişmiş ülkelerde dahi önemini sürdüren neonatal enfeksiyonlar gelişmekte olan ülkelerde perinatal mortalitenin en önde gelen sebebidir.

Yeni doğan sepsisi termindeki bebeklerde 1/100 prematürelerde ise 1/250 oranında görülür. Erkek/Kız oranı 0,02 dir. Gr (-) sepsislerin daha çok erkek çocuklarda görülmesi IgM yapımına yardım eden bir genloküsünün x kromo-

zomu üzerinde yer aldığı şekilde bir hipotezle açıklanmaktadır. Placenta ile geçmeyen IgM ve IgA yapısındaki antikorlar yeni doğanda düşük miktarlarda bulunmaktadır. IgM nin özellikle Gr (-) bakterilere karşı bakterisit etki gösterdiği, IgA nın buna benzer şekilde etkili olduğunu gösterir bulgular elde edilmiştir.

Neonatal mortalite ve morbiditeden sorumlu olan enfeksiyonlar intrauterin, natal ve postnatal dönemlerde kazanılabilir. Tedavinin yönlendirilmesinde bu önemli bir özelliktir. Etiolojik ajan anneden geçebileceği gibi doğum sırasında da bebeğe ulaşabilir. Uzamış doğum, komplike manuplasyonlar, erken membran rüptürü özellikle risk faktörleridir. Doğum odasındaki hemşire, ve resusitasyon araç ve gereçleri diğer kaynaklardır. Gebelik süresince sifilis, tüberküloz, rubella, polio, sepsis gibi önlenebilen enfeksiyonlar, toxoplazma, cytomegalovirüs, listeriosis, hepatitis, herpes simplex, gibi korunulması güç enfeksiyonlar, doğum sırasında ise salmonella, moniliasis gibi enfeksiyonlar sık görülür.

Yeni doğanda bebek şu yollarla enfekte olabilir.

1. Transplacental yol : Genellikle viral ve paraziter hastalıklar bu yolla geçer, annede var olan bakteriyemi ise bebeği nadiren tutar.

11. Ascendan yol : Uzamış doğum, erken membran rüptürü, üriner enfeksiyon kaynaklardır.

III. Doğum sırasında : Annenin dış genital organlarındaki gonokok vs ve flora bakterileri bebeği enfekte edebilir.

IV. Postpartum enfeksiyon kazanma : Giriş yeri gastrointestinal sistem ve solunum sistemidir. Çevre koşulları önemli faktörlerdir.

Yeni doğan enfeksiyonunda spesifik semptomlar her zaman bulunmayabilir. Ateş yüksek olabildiği gibi normal hatta düşük olabilir. Beslenme bozukluğu, dehidratasyon, vazomotor bozukluk irritabilite, letarji, kusma, sianoz enfeksiyonun başlıca bulgularıdır. İkinci yada üçüncü günden sonra ortaya çıkan sarılık yine enfeksiyonu destekleyen bir bulgudur. Tüm bu semptomlar enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak görülebilir. İntracranial hemoraji, anoksi, intracranial malformasyonlar aynı semptomatoloji ile kendini belli eder. Örneğin menenjitin klasik semptomları olan kusma, kabarık fontanel daha geç bulgulardır. Prognoz ise erken tanıya bağlıdır. Apne ve tremor erken belirtilerdir. Bu özellikler prematür ve düşük doğum kilolu bebeklerde daha önem kazanır. Çünkü bunlar menenjit sepsis gibi enfeksiyonlara eğilimlidir. Bu nedenle genel durumu iyi olmayan bebeklere lomber ponksiyon yapılması erken tanıyı sağlar.

Bulguları aynı olmakla birlikte özellikle enfeksiyon-
da sistemlere göre semptomatoloji ele alındığında ;

- Dolaşım sisteminde : Siyanoz, solukluk, nemli deri

hipotasiyon

- Sindirim sisteminde : Karın şişliği hepatosplenomegali , kusma, ishal, dışkılama bozuklukları
- Hematolojik sistemde : Anemi, sarılık, splenomegali, solukluk, purpura, peteşi,
- Santral sinir sisteminde : letarji, irritabilite, hiporefleksi, tremor, apne, fontanel gerginliği
- Solunum sisteminde : Tasipne, apne, siyanoz, belli başlı bulgulardır.

Yeni doğan sepsisini erken ve geç sepsis olarak ikiye ayırmak mümkündür. İlk 72 saat içinde ortaya çıkan erken sepsistir ve genellikle streptokoklara bağlıdır. Ani başlar apne, hipotansiyon, damar içi pıhtılaşması ile bebek 24 saat içerisinde ölebilir. (10-19)

Mortalite % 40-80 arasında ise de gelişmiş yoğun bakım ünitelerinde % 15-30 a dek inebilir. Geç sepsis ise 2-4 haftada ortaya çıkar. Emme gücüğü, ateş en sık rastlanan belirtilerdir.

Prenatal enfeksiyonlar erken tanınmalarındaki güçlük nedeniyle ayrıca incelenmesi gereken bir konudur. (37) Syphılıs anneden bebeğe geçerek konjenital malformasyonlara neden olur. İmmunglobulibler, serolojik testler, radyolojik tetkik yöntemleri ile tanınabilir.

Gonore doğum kanalında kazanılan bir enfeksiyon o-

lup 20-24 yaşlar arasındaki annelerde sık görülür. Erken membran rüptürü bulunması halinde risk artar.

Tüberküloz annede kontrol altına alınmamış ise gerek prenatal gerekse postnatal dönemde bebek için tehlikelidir.

Prenatal dönemde bebeği tehdit eden bir başka grup ise TORCH enfeksiyonlarıdır. Toxoplasma, rubella, Cytomegalovirus, herpesvirus ve diğer patojenleri kapsar. Tümü intrauterin yaşamda bebeğe geçmeleri halinde malformasyon oluşturabilir. Kültür, serolojik testler ve immunoglobulin çalışmaları tanıda yardımcıdır.

Neonatal septisemilerde rol oynayan bir diğer ajan stafilokoklardır. Çeşitli suçlar zaman zaman ön plana çıkmaktadır. Yumuşak dokuya kolaylıkla yayılır. Abse ve osteomyelit yapabilir. (10-19)

Gram (-) organizmalardan en çok görüleni ise E-coli dir. Bu mikroorganizma tüm süt çocukluğu döneminde önemini sürdürür. (28)

Neonatoloji Ünitelerinde sorun olan enfeksiyonların erken tanısında kültür, serolojik, radyolojik ve rutin hemetolojik tetkikler uzun süredir kullanılmaktadır. Ancak ayırıcı tanı için gerekli olan yeni testler halen araştırmacılar için değerli bir çalışma alanı oluşturmaktadır. Bilindiği gibi sedimentasyon eski bir laboratuvar

tetkiki olup akut fazın göstergesidir. Enfeksiyonun yanısıra inflamatuvar olaylarda da artar. Bu klasik yöntem özellikle yeni doğanda mikro uygulama şekline dönüştürülmüştür. Bu şekli rutine girmiş olup enfeksiyonun değerli bir indikatörüdür. Çeşitli sedimentasyon yöntemleri ve normal değerleri aşağıda gösterilmiştir. (1, 13, 24, 91, 92, 98)

	<u>Westergreen</u>	<u>Wintrobe</u>	<u>Mikrosedim</u>
Yenidoğan	0-20 mm/h		0-6 mm/h
Çocuk	0-10 mm/h	0-20 mm/h	0-20 mm/h
Yetişkin Erkek	0-10 mm/h	0-9 mm/h	0-6 mm/h
Yetişkin Kadın	0-15 mm/h	0-20mm/h	0-9 mm/h

Bu test akut respiratuvar distress ve solunum yolunun enfeksiyöz hastalıklarını ayırmada değerlidir. ABO uyumsuzluklu bebeklerde yüksek sonuç vermesi ise anneden bebeğe geçen immunglobulin G ya bağlanmıştır. Bunun yüksekliği nedeniyle ESR bebeklerde hızlanmış bulunur.

Beyaz kan hücrelerinin enfeksiyonun tanısındaki rolü özellikle neonatal periodda tartışmalıdır. Daha büyükler için patolojik kabul edilen değerler yenidoğanda normaldir. Bu değer 7000-30000 arasında değişir. Heider (34) lökosit sayısının % 80 oranında mm^3 7000 in üzerinde olduğunu bildirmiştir. Lökopeni enfeksiyonun

đaha güzel bir indikatörüdür. Ancak maternal, intrauterin ve perinatal faktörlerin lökosit sayısını etkileyeceği düşünöldüğünde PMN değerleri bir tanı yöntemi olarak kabul edilemez. Monroe, Rosenfelt gibi araştırıcılar (53,54) yöntemi değerli, Squire, Zipursky gibi diğer bir grup(85,97,98) ise yararsız bulmakta, ancak lökopeniyi dikkate almaktadır. Allistair ve arkadaşları 5000 in altındaki değerleri tam kriteri olarak almaktadır.

Periferik yaymada lökositlerin dağılımı enfeksiyon ve natürü hakkında bilgi verebilir. Doğumdan hemen sonra bebeğin periferi annesininkine benzediği halde günler geçtikçe lenfosit sayısında belirgin artış gözlenir. Organizma stimulus karşısında periferik havuzdan sağladığı lökositler ile ilk yanıtını verdiği halde zaman içinde kemik iliği ve stimulusa göre değişik bir reaksiyon ortaya çıkar. Bundan yararlanılarak periferde immatür nötrofillerin sayıca artımı enfeksiyon lehine bir bulgu olarak kabul edilmiştir. (13,17,85,95) immatür nötrofillerin total nötrofillere oranı, yada diğer bir değişle stab ve genç formlarının artması bir kriter olarak kullanılmaktadır. Septisemili olgularda dikkati çeken Döhle korpüskülleri, toksik granulasyon, vakuolizasyon enfeksiyonu destekleyen bulgulardır. Zipursky ve arkadaşları bu ilişkiyi vurgulamışlardır.(97,98) Yine aynı araştırmacılar trombositopeni ile sepsis arasındaki ilişkiyi göstermişler bu durumda prognozunda kötü olabileceği üzerinde durmuşlardır.

Eosinofil sayısındaki değişiklikler sperişik olmamakla birlikte diğer kriterler ile birleştirildiğinde değer kazanabilir. Değeri sınırlı olan bir başka test ise NBT dir. 1971 de Park (64) enfeksiyonlu hastaların nötrofillerinin Nitroblue tetrazoliumu normallere göre göre daha hızlı azalttığını bildirmiştir. Ancak yenidoğanda normallerinin çok yüksek olması nedeniyle kullanılamayacağı ileri sürülmüştür. Bugün değeri sınırlıdır.

İmmunglobulinler birçok hastalıkta çeşitli fraksiyonlarda değişiklik gösterir. Özellikle IgM yüksekliği sepsiste birçok çalışmacı tarafından gözlenmiştir.(39,60,98) Çeşitli kriterlerin değeri ise bir tablo şeklinde gösterilebilir.

Enfeksiyon Başlangıcı-Enfeksiyon Sonrası

Nötrofil /mm ³	-	X
İmmatür nötrofil / mm ³	X X	X X
IN / TN	X X	X X
Döhle cisimleri	X	X
Toksik granül	X	X
Vakuolizasyon	X	X
NBT	-	-
Mikrosedimentasyon	X	X X
Ig M	-	X

(-) : Değeri yok
(X) : % 50 değer taşır
(XX) : Çok değerli

Yenidoğanın bakteriyel enfeksiyonunun tanısında birçok araştırmacı akut faz proteinlerinin değerini tartışmaktadır. Bu konudaki çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Akut inflamasyonda artan kan proteinleri, yükselme hızları, organizmadaki yarı ömürleri, hastalığa özgül olup olmadıkları gibi özellikleri ile önem kazanır. (3, 4, 12, 22)

Prealbumin, elektroforezde bulunduğu yere göre isim alan bir proteindir. Normal kişilerin serumunda 0,25 /gr/lt miktarında bulunur. Ancak yenidoğanda bu konsantrasyon düşüktür. Malnutrisyon, malignite, yanıklar, karaciğer hastalıkları, protein malnutrisyonu ve akut inflamasyonda düşer (28, 60)

Fibrinojen koagülasyon sisteminin önemli bir proteindir. Normal konsantrasyonu 2.9 g/lt dir. Gebelik boyunca yükselir. Hastalık süresince de yüksek kalır. Bu özelliği ile hastalığın gidişi hakkında fikir verir. (28, 45)

Haptoglobulin hızlı yükselme özelliği olan bir başka akut faz proteini olup normalde 1.7 g/lt konsantrasyonunda bulunur. Yenidoğanda ölçülebilir düzeydedir, giderek artar ve 4. ayda erişkindeki seviyeye ulaşır. (45, 69)

Yavaş yükselen gruptan olan alfa-1 antitripsin dokuyu koruyucu etkiye sahiptir. 2-3 g/lt normal kişilerdeki değeridir. Yenidoğanda % 10 daha düşük erişkin kadınlarda % 15 daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Karaciğer hastalıklarında yapımı azaldığı halde inflamatuvar olaylarda yükselir. (28)

Orosomucoid yada diğler adı ile alfa-1 asid glycoprotein akut inflamasyonun iyi bir indikatörüdür. Normal değeri : 0.9 g/lt dir. Yenidoğanda bu değler daha düşüktür. İnflamasyon dışında siroz ve malignitelerde yükselir. Yükselme hızı haptoglobulinden yavaştır. (45, 85)

C- Reaktif protein ise akut fazda ani yükseliş ile tanınan bir reaktandır. Pnomokoklarda somatik antijenlerin 2 tipi bulunmaktadır. Bunlardan biri protein yapısında olup M adını alır. Somatik bölümdeki ikinci madde ise karbonhidrat yapısında olup C olarak isimlendirilmektedir. Bu madde tüm pnomokok tiplerinde ortaktır. (28, 45, 87)

Organizmada bu C maddesine karşı onunla birleştiğinde presipitasyona yol açan karşı maddeye ise C-reaktif protein denir. Spesifik antikor niteliğinde olmayan bu CRP pnomokoklara bağlı olan yada olmayan çeşitli inflamatuvar hastalıklardan sonra kişilerin serumlarında oluşur.

CRP alfa globilin yapısında olup karaciğerde sentez edilir ve T lenfosite bağlanır. Complemanı aktive edebilme etkisine sahiptir. İlk olarak Tillet ve Francis tarafından gösterildikten sonra çeşitli yöntemlerle üzerinde çalışılmıştır. Bugün daha çok antiserum ile ölçülmektedir. CRP latex agglutinasyon metodu özellikle Singer ve Plotz tarafından tanıtılmış ve giderek geliştirilmiştir. Kalitatif tayini, ucuz ve kolay yöntemi, hızlı sonuç verme özellikleri ile iyi bir kabul görmüştür. Kantitatif olarak yüksel-

me hızının saptanması ve bunun birçok hastalıkta kullanılması halen araştırmaların ilgi alanı içinde bulunmaktadır. (28, 45, 69, 85, 96)

Başta akut inflamatuvar olaylar olmak üzere myocard enfarktüsü, bazı viral ve paraziter, bakteriyel enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklarda CRP yükselir. (28, 45)

Serumda C-Reaktif proteinin arttığı durumlar :

- 1- Herhangi bir akut inflamatuvar değişiklik veya nekroz CRP eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliğinden daha önce meydana çıkar, normale dönüşü de ESR den daha önce olur.
- 2- Akut myokard infarktüsü : CRP 24-48 sa. içinde yükselir. 3. günde düşmeye başlar.
- 3- Akut eklem romatizması : CRP romatizmal aktiviteyi ESR den önce gösterir.
- 4- Bakteri enfeksiyonları.
- 5- Yaygın metastazla beraber malign tümörler.

Bazan yükseldiği durumlar :

- (1) Aktif tüberküloz
- (2) Virüs enfeksiyonları
- (3) Romatoid artrit

İnflamatuvar olaylarda kan proteinlerindeki değişiklik süreleri aşağıda gösterilmiştir. (45, 69,)

Erken yükselenler

- CRP
- Haptoglobulin
- Fibrinojen

Geç yükselenler

- Orosomuroid
- Antitrypsin

Yenidoğan enfeksiyonlarının erken tanı ve izlenmesinde sözü edilen hematolojik kriterler, testler ve akut faz proteinlerinin değeri üzerine tartışmalar devam etmektedir.



G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Bu çalışma Haziran 1984-Mayıs-1985 tarihleri arasında Ege Üniversitesi ' Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Bölümünde yatarak tedavi gören 55 metür ve premetür bebek üzerinde yapıldı.

Olgularımızın tümü 1. gün içinde izleme alındı. Respiratuvar distress, erken membran rüptürü, uzamış doğum ve meternel ateş gibi risk faktörleri , anamnez ile veya ilk geldiğinde izleyen hekim tarafından enfeksiyondan şüpheleri bu yenidoğanlar çalışma grubunu oluşturdular. Tümüne ilk 24 saat içinde antibiotik başlanmıştı. İzleyen hekimler enfeksiyon kaynaklarını aradıkça bazı olgularda tanılarını değiştirip antibioterapiyi kestiler, bazılarında ise septisemi menenjit gibi ağır enfeksiyon tabloları gelişti ve tedavi buna göre ayarlandı.

Olgularımızdan kan örnekleri 1 ve 2. günler içinde alındı. CRP bazı olgularda 2 bazılarında 3 kez çalışıldı. Kontrol grubu olarak seçilen 10 olgudan 5 i prematür 5 i matür sağlıklı bebekler arasından seçildi. İlk saatlerde enfeksiyondan şüphelenilen olgulara antibiotik başlandıktan ve ileri tetkiklere geçildikten sonra olguların bir kısmı kesin enfeksiyon tanısı aldı.

Enfeksiyon kriterleri olarak :

1- Hematolojik veriler :

- a) Beyaz kan hüçresi sayısı
- b) Ht- , Hb
- c) Eozinofil sayısı

- d) Trombosit sayısı
- e) Periferik yaymada lökositlerin özellikleri
- f) İmmatür nötrofillerin total nötrofil sayısına oranı

2- Kültür - seroloji

3- Ponksiyon lomber bulguları

4- Radyolojik bulgular

5- Anemnezde risk faktörlerinin bulunması

- a) Maternal ateş
- b) Uzamış doğum
- c) Respiratuvar distress
- d) Erken membran rüptürü

6- Fizik bakıda enfeksiyon lehine yorumlanabilecek patolojik bulgular kullanıldı. Tüm bunların ancak bir kısmı olgulara uygulanabildi. Ancak yukarıdaki veriler ile olgulara enfekte tanısı konuldu.

Bebeklerden alınan kan örnekleri kalitatif ve kantitatif yöntemlerle incelendi. Bunun için Cambridge biomedical 'in C.R.P. LATEX TEST KİT 'i kullanıldı. Test için l'cc kandan ayrılan serum dilüe edilerek kit ile karşılaştırıldı ve uygun işlemden sonra agglutinasyon oluşması beklendi. Bu kan örneklerinden aynı zamanda kantitatif olarak radialimmunodiffüzyon yöntemi ile kantitatif C.R.P çalışıldı. Normalde C.R.P yetişkin ve sağlıklı çocuklarda bulunur. Bu normal range 0.07-0.6 mg dl arasında değişir. 0.6-1.0 mg./dl arası değerler şüp-

heli patojik, 1.0 mg/dl nin üzerindeki değerler kesin patolojiktir. Bizim kullandığımız CBL CRP Latex test kiti normal rangein üzerine yani 0.6 mg/100 ml nin üzerine ölçebilecek duyarlıktaydı.

Elde edilen sonuçlar grafik ve tablolarda mikrogram/cl olarak gösterildi. Bu yolla yükselme değerleri daha çarpıcı olarak görüldü. Negatif sonuçlar CRP 'nin 60 mikrogr/cl nin altında olduğu anlamına gelmektedir. Sonuçlar E.Ü.T.F Hesap bilimleri Enstitüsünde istatiksels değerlendirilmeye tabi tutuldu.

B U L G U L A R

Çalışmaya alınan ve başlangıçta enfekte kabul edilen tüm olgular tetkikler ilerledikçe daha değişik tanımlar aldılar.

55 olgunun tanımlarına göre dağılımı :

TABLO I.

Prematürite	: 21 Olgu
Mekonyum aspirasyonu	: 15 "
İ.U. Bronkopnomoni	: 14 "
Hiperbilirubinemi	: 14 "
Sepsis	: 7 "
İ.U. asfiksi+HİE	: 6 "
Erken membran rüptürü	: 5 "
Çoğul gebelik	: 4 "
İntestinal obstrüksiyon:	2 "
Diabetik anne bebeği	: 2 "
Dawn Sendromu	: 1 "

Mekonyum aspirasyonu ve intrauterin bronko olgularımızın çoğunu oluşturdu. Hiperbilirubinemili bebeklerin bazılarında ek patolojiler olmasına rağmen enfeksiyon gösterilemedi. Sadece hiperbilirubinemili 2 olgu özellikle çalışma grubuna dahil edildi.

Yenidoğanlarımızın 21 i prematür olup gestasyonel

yaşları 28-35 hafta arasında değişmekteydi.

Matür ve prematürlerdeki CRP sonuçları (TABLO 2) de gösterildi. CRP nin prematürlerde daha çok olumlu bulunması terminden önce doğan bu bebeklerin yapıları ve immunolojik defektleri nedeniyle enfeksiyona eğilimli olmaları ile açıklanabilir.

TABLO 2:

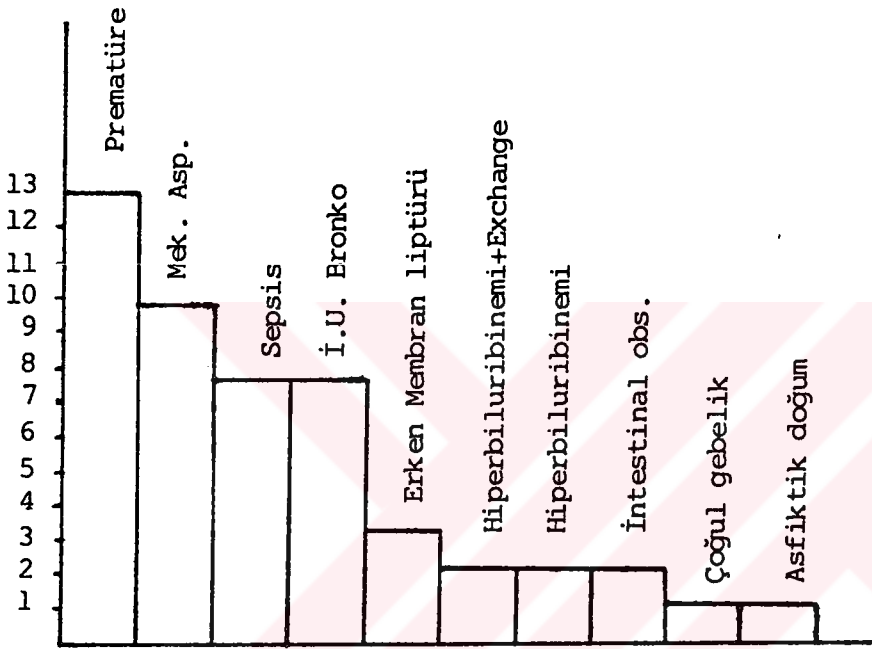
	Matur	Prematur	Toplam
CRP +	9	13	22
CRP -	22	11	33

CRP nin olumlu bulunduğu hastaların tanıları ise (GRAFİK 1) de belirtildi. Daha önce sözü edilen 2 hiperbilirubinemi olgusunda, başlangıçta CRP negatif olduğu halde exchangeden sonra CRP olumlu bulundu. Bu durumda kan değişimi sonrası bebeğin enfekte olduğu düşünüldü. CRP yarılanma ömrü 5-7 sa. gibi kısa olduğunu dikkate aldığımızda bu akut faz proteinin yenidoğanın spesifik yanıtı olduğu düşünülebilir. Çünkü birinci bebekte exchange transfüzyon sonrası kan örneği 22 sa., ikinci bebekte ise 23 sa. sonra alınmış ve pozitif bulunmuştu. Uygun antibiyotik (ampicillin 100 mg/kg) tedavisi sonrası CRP tek-

rar negatifleştii ve hastalar şifa ile taburcu oldu.

GRAFİK I:

CRP+ Olgularda Tanılar



Tablo 3 te 20 olgunun tanılarına göre CRP düzeyleri mikrogram /cl olarak görülmekte. Bazı olgulardaki yükselişler özellikle dikkati çekmekte.

TANILARINA GÖRE CRP DÜZEYLERİ

TABLO 3:

	4	6	12	20	24	28	36	44	48
Mek. As.	1	-	-	1350					560
sepsis	2	-	-	190					620
	3	-	-	190					360
	4								220
	5								120
	1								220
Sepsis+Pren.	2				80				120
İ.U.B.	1			220					1120
	2								
	3			100					
	4							620	
Çoğul Gebelik İUB	1			620					
	2			560					
Mekonyum Asp.	1		620				1170		
	2	-		420					
	3			340			370		
	4			220			220		
E.M.R+TÖF+İUB	1			290					
Sepsis+EMR+İnt.Ops.	1				640				
EMR +Hiperbil.	1						220		

55 hastadan 2 exchange geçiren olgu dışındakinlerin tümünde risk faktörleri nedeniyle enfeksiyon düşünülmüş ancak bunlardan 27 sinde kesin olarak gösterilebilmiştir. Enfeksiyonu klinik ve laboratuvar yöntemlerle kesin olarak kanıtlanan 27 olgudan 22 sinde CRP de olumlu bulundu. 5 olguda ise CRP negatifti. Bunlardan ikisi mekonyum aspirasyon pnömonisi, biri hiperbilirubinemi ve intrauterin asfiksi, diğer ikisi ise erken membran rüptürü ve prematürite tanılarını aldılar. Enfeksiyonu kanıtlanamayan 28 olgunun tümünde CRP de olumsuz bulundu. Böylece enfeksiyon ile CRP pozitifliği arasındaki anlamlı ilişki açıkça ortaya çıktı.

Enfeksiyon ve CRP arasındaki ilişki:

TABLO 4 :

	CRP+	CRP-
Enfeksiyonu kanıtlanan olgular	22	5
Enfeksiyonu kanıtlanamayan olgular	0	28
Toplam	22	33

P < 0.05

Hematolojik kriterlerle neonatal enfeksiyonların tanısı uzun zamandır kullanılan bir yöntemdir. Lökopeni ve lökositoz, immatür nötrofillerin total nötrofillere oranı, trombositopeni, eozinopeni ve sedimentasyon artımı

hematolojik kriterler ile CRP arasındaki ilişki incelendiğinde(TABLO 5)) hematolojik yanıt olumlu bulunduğu CRP ninde % 57.89 oranında olumlu olduğu saptandı.

Hematolojik yanıtın olumsuz olduğu grupta ise CRP olumluluğu %30.55 e dek düştü.

TABLO 5 :

CRP ve Hematolojik yanıt arasındaki ilişki

	CRP+	CRP-
Hematolojik yanıt +	%57.89	%42.11
Hematolojik yanıt -	%30.55	%69.45

CRP ile hematolojik yanıt arasında ilişki olmasına rağmen özellikle CRP nin negatif, hematolojik yanıtın pozitif olduğu durumlarda hematolojik kriterler daha fazla önem kazanmakta. Bu durumda diğer yöntemlerle karar verilmesi gerekmektedir.

T A R T I Ő M A

Neonatal enfeksiyonların erken tanısı halen sorun yaratmakta ve tüm dünyada araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Beyaz kan hücrelerinin sayısı başlangıçta değerli kabul edilmiş, Heider (37) enfeksiyonların çoğunda 7000 / mm³ olarak önermiştir. Mathy ve Kopke enfeksiyon sırasında lökopenin daha değerli olduğunu savunmuş, Allistair (6) ise 5000 /mm³ in altındaki lökosit sayısını kriter kabul etmiştir. Birçok çalışmacı normal değerleri 7000 - 30000 olarak bildirmektedir. Tüm bu görüşler ışığında BKH sayısı ile enfeksiyon tanısına gidilemeyeceği açıktır.

Geçmişte çok eskilere dayanan Westergreen yöntemine alternatif olarak geliştirilen mikrosedimentasyon az kan gerektirme ve ucuz olma özellikleri ile kabul görmüştür.

Daha sonra immatür nötrofillerin enfeksiyonda artımı üzerinde durulmuştur. Monroe , Akenzua ve Zipursky gibi çalışmacılar ilk günlerde normalde yüksek sayıda immatür nötrofil bulunduğunu ancak İN / TN oranının enfeksiyonda büyüdüğünü bildirmişlerdir. Bu yöntem halen birçok yenidoğan bölümünde kullanılmaktadır.

Özellikle son 10 yıldır septicemi sırasındaki kan proteinleri ve değişiklikleri üzerinde durulmaktadır.

Bu proteinlerden bazıları hızlı, bazıları ise yavaş yükselmekte ve tanı değeri taşımaktadır. Özellikle akut fazda artan proteinler araştırma konusudur. Bu proteinlerin serum seviyesi akut inflamatuvar yanıt süresince artar. Sann ve arkadaşları (86) akut faz proteinlerinin sadece tanıda değil hastalığın gidişinde de değerli olduğunu, prealbuminin inflamasyon sırasında düştüğünü, iyileşmede yükseldiğini belirtmekteler. Prealbumin aynı zamanda kişinin beslenme durumuna bağlı olarak değişmektedir. Tüm bu özellikleri ile negatif akut faz reaktanıdır. Sabel ve Hanson (39, 82) benzer gözlemlerde bulunmuşlar ve prealbuminin CRP yi kontrolde kullanılabileceğini, birbirine paralel değiştiklerini bildirmekteler .

Yine Sann ve Bienvenu serum orosomuroid sonuçlarının % 15 oranında false negatif sonuç verebildiğinden bahsetmekteler. (86) Özellikle grup B Streptokok septicemilerinde AGP düşük olabilir. Serumda orosomuroid piki 5 - 10. günlere uymaktadır. Bu hastalarda CRP nin subnormal değerlere düştüğü halde orosomuroidin yüksek kaldığı gözlenmiştir. Serum orosomuroid konsantrasyonu normal değerine 12-20 gün içinde döner. Bu yavaş düşüş, orosomuroidin yarılanma ömrünün 5 gün olması ile açıklanabilir.

CRP fetusun kendisi tarafından yapılır. Placentalardan geçmez. Aınbender ve arkadaşları risk faktörleri taşıyan (3) prematürler üzerinde yaptıkları çalışmada

doku nekrozu olmayan olgularda CRP yüksekliği saptadıklarını ve enfeksiyon araştırdıklarını bildiriyorlar. Keza Philp' de septicemilerin tanısında en güvenilir yolun sedit, kantitatif CRP ölçümü olduğunda birleşiyor. Sabel ve Wadsworth (82, 83) kendi serilerinde total nötrofil ve immatür nötrofil sayımı ile çok sayıda yanlış sonuç ettiklerini, CRP nin semikantatif agglutinasyon yöntemi ile çalıştıklarında, false pozitif sonuçların %5 oranında olduğunu belirtiyorlar. Bizim serimizde enfekte olgularda CRP yüksekliği % 82 oranında saptanmış olup literatür uygunluk göstermektedir. Doku nekrozu, zor doğum gibi olaylardan sonra enfeksiyon söz konusu olmadığı halde CRP yüksekliği Willard ve Messer (55) tarafındanda yayınlanmıştı. Anneye doğumdan önce herhangi bir nedenle antibiotik başlanmış olması CRP yükselmesini engelleyebilir. İntrauterin yaşamda fetus bu baskılanmış durumda gerekli yanıt vermemektedir. Bu koşullarda hematolojik kriterler değer kazanabilir. Ancak Hematolojik parametrelerin bazan %73'e dek varan yanlış sonuçlar verebildiği unutulmamalıdır.

Bizim çalışmamızda hematolojik kriterler enfeksiyonu gösterdiğinde CRP olumluluğu %57 - 89 oranında bulunmuştur.

Serimizde yer alan 2 olguda exchange transfüzyon öncesi CRP olumsuz bulunmuştu. Birinci bebekte transfüzyondan 22 saat sonra, ikinci bebekte ise 23 saat sonra

CRP nin pozitifleşmesi bu proteinin özellikleri göz önüne alındığında enfeksiyona karşı spesifik yanıt olarak kabul edilebilir. Bazı olgularımızda CRP nin kantitatif olarak ölçümlerinde düşmeler saptanması ise tedavinin etkinliği sonucu sağlanmıştır. Nitekim bu bebeklerin tümünde hastalık şifa ile sonlandı.

Postnatal dönemin enfeksiyonlarında CRP nin iyi bir indikatör olduğu kesinlik kazanmıştır. Yarılama ömrünün 5-7 sa. gibi kısa olması erken bir yanıt olmasını sağlamaktadır. Kantitatif yöntemle seri tayini ve saptandığında titrenin artması halinde enfeksiyon tanısına gidilebilir. Yöntem ucuz ve çabuk olup çok az miktar kan gerektirir. Tedavinin etkin olması halinde CRP hızla düşmeye başlar. Bu özelliği hastalığın izlenmesinde diğer akut faz proteinleri ile kullanılması konusunu gündeme getirmiştir. Halen üzerinde çalışılan bir konu olup özellikle yenidoğan ünitelerine büyük katkılar sağlayacaktır.

S O N U Ç L A R

Yeni doğan enfeksiyonlarının tanısı için kullanılan laboratuvar yöntemleri birbirini tamalayıcı ve destekleyici olduğu zaman daha fazla değer taşımaktadır. Hematolojik kriterlerden lökopeni ($7000/\text{mm}^3$ ün altı) ve lökositoz (3000 in üzeri), immatür nötrofillerin total nötrofillere oranı (0.150 den büyük), eosinopeni, toksik granülasyon ve trombositopeni tanıda önemlidir.

Akut faz proteinlerinin bazıları geç, bazıları ise erken yükselerek enfeksiyon yönünden alarm verebilir. Bunlardan CRP yenidoğanın spesifik yanıtı olduğu için 0.6 mg/dl nin üzerinde saptanan değerler şüpheli patolojik, 1 mg/dl nin üzeri ise kesin patolojik kabul edilir. Çalışmamıza alınan kesin enfekte olgularda CRP olumluluğu %82 bulunmuştur. Diğer hematolojik kriterler ise yanlış sonuçlar verebilmektedir. Yenidoğandan seri olarak alınan kan örneklerinde kantitatif CRP ölçümü ilk saatlerde ortak semptomatoloji gösteren hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılacak bir yöntemdir.

Testin çok az kan ile yapılabilmesi bu ünitelerde rutine girmesini sağlayacak bir başka avantajdır.

Ö Z E T

Neonatal dönemin başlıca sorunu olan enfeksiyon ve erken tanısı bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır. Yenidoğan döneminde hastalığa özgü semptomların olmaması hekimleri erken ve bazan gereksiz antibiotik kullanmaya itmektedir. Öte yandan geç kalındığında enfeksiyon ciddi boyutlara ulaşarak exutusla sonlanabilir. Bu nedenle kullanılan tanı yöntemleri arasında bir akut faz proteini olan C.R.P. ayrı bir yer tutmaktadır. Karaciğerde yapılması, yarılanma ömrünün 5-7 sa. gibi kısa olması en önemli özellikleridir.

Çalışmaya alınan 55 matür ve prematür yenidoğan risk faktörleri nedeniyle neonatoloji bölümünde enfeksiyondan şüphelenilerek antibioterapiye başlanan olgular arasından seçildi. Birinci ve ikinci günler içinde seri olarak alınan kan örneklerinde kalitatif ve kantitatif C.R.P çalışıldı. Diğer laboratuvar ve klinik yöntemlerle enfeksiyonu kesin olarak kanıtlanan 27 olgunun 22 sinde CRP de yüksek bulundu. Hematolojik kriterlerin tanıda yeri olmasına rağmen CRP nin daha duyarlı olması ve çabuk sonuç vermesi testin önemli bir özelliğini oluşturmaktadır. Bu nedenle yenidoğan ünitelerinde kantitatif olarak seri tayininin rutine konulmasında yarar vardır.

K A Y N A K L A R

- 1- ADLER, S.M. , DENTON , R.L. : The erythrocyte Sedimentation Rate in the Newborn Period The Journal of Pediatrics, 86: 942 , 1975
- 2- AKENZUA , G. , HUI, Y., MILNER, B : Neutrophil and Band Counts in the Diagnosis of Neonatal Infections. Pediatrics, 54 :38, 1974
- 3- AINBENDER E, CABATU E.E, GUZMA D. : Serum C-reactive protein and problems of newborn infants J.Pediatrics. 101 :438, 1982
- 4- ALPER CA, NATHAN DG : Serum proteins and other genetic markers of the blood - in Nathan D G Oski FA, editors : Hematology of infancy and childhood, Philadelphia, 1981. NB. Saunders. p 1473
- 5- Alt R. Willart D, Messer JMeteis P, Groester C, Mark JJ : Interet de la C-reactive protelne dans les infections bacteriennes neonatales. Aron Fr Pediatr 39:811, 1982
- 6- Aimbender E, Brown E, Kierney C, and Hirschhorn K: Clinical applications of alpha-fetoprotein determinations in Crandall BF, and Brazier MA, editors: prevention of neural tube defects the role of alpha-fetoprotein, New York, 1978 Academic Press, Inc., pp 169-170.
- 7- Anderson HJ. Hanson LA. and Nilsson L-A :The Presence of C-reactive protein in the neonatal period corre-

- lated to clinical conditions. Acta Pathol Microbiol Scand 54:349. 1962.
- 8- ALLISTAIR, G.S.P.: Decreased Use of Antibiotics Using a Neonatal Sepsis Screening Technique. The Journal of Pediatrics, 98: 795 1981.
 - 9- BASS,D.: Behavior of Eosinophil Leucocytes in Acute inflammation. The Journal of Clinical Investigation, 56:870, 1975.
 - 10- BAUMGART, D.,HALL,M.: Sepsis with Coagulase Negative Staphylococci in Critically ill Newborns. Am.Dis.Child.. 37:461, 1983.
 - 11- BHAT,A.,SCANLON,J.: The Pattern of Eosinophilae in Premature of Pediatrics. 98:612, 1981.
 - 12- Bhatia J,Ziegler EE: Retinol-binding protein and pre-albumin in cord blood of term and preterm infants.Early Hum Dev 8:29. 1983.
 - 13- Bienvenu J.Sann L.Bienvenu F.Lahet C.Divry P.Cotte J: Bethenod M:Laser nephelometry of orosomuroid in serum of newborns: Reference intervals and relation to bacterial infection. Clin Chem 27:721, 1981.
 - 14- Buckell NA, Lennard-Jones JE, Hernandez MA, Kohn J, Riches PG, Wasdsworth J: Measurement of serum proteins during attacks of ulcerative colitis as a guide to patient management.Gut 20:22, 1979.

- 15- CANAT , E., GÜNDÜZ,M.: Hematolojik Laboratuvar Metod-
ları. Ank.Üniv. Tıp Fak.Yayınları .Yeni Desen Matbaa-
sı,Ankara, 1957.
- 16- Christensen KK,Svenningsen N,Dahlander K, et al:Rela-
tion between neonatal pneumonia and maternal carriage
of group B streptococci. Scand J Infect Dis 14:261,1982.
- 17- Clarke D,Cost K:Use of serum C-reactive protein in dif-
ferentiating septic from aseptic meningitis in child-
ren, J PEDIATR 102:718,1983.
- 18- COCCHI,P.:NBT Test in Premature Infants.Lancet,2:1426,
1969.
- 19- DACIE,J.V.,LEWIS,S.M.: Practice Hematology, 5 th Editi-
on. Churchill-Livingstone Co.London,1975.
- 20- De Gamarra E.Savaglio N,Moriette G,RelierJP:Surveil-
lance du taux de fibrinogene chez le nouveau-ne.Arch
Fr Pediatr 37:163,1980.
- 21- Editorial : Neonatal Bacteriemia. British Medical Jo-
urnal,1:1385, 1979.
- 22- Editorial : The Value of Diagnostic Tests.Lancet,
1:809,1978.
- 23- EFE,S.,ACAR,A.: Eritrosit Sedimentasyon Tipleri.Haseki
Tıp Bülteni , 12:1,1974
- 24- EISENFELD,A.,ENNOCILLA,C.:Systemic Bacterial Infecti-
ons in Neonatal Deaths.am.Dis.Child.,137:645,1983.

- 25- ERIKSSON,M.: Neonatal Septicemia. Acta Ped.Scand.,
72: 1, 1983.
- 26- EVANS,H.F.,GLASS,L.,MERCADO,C.:The Microerythrocyte
Sedimentation Rate in Newborn Infants.The Journal of
Pediatrics, 76:448,1970.
- 27- EWERBECK,H.:Differantial Diagnosis in Pediatrics.2 th.
Edition,Springer-Verlag,New York , 1980.
- 28- Fischer CL.andGill CW :Acute-phase proteins.inRitzm-
ann SE, and Daniels JC,Editors: Serum Protein abnor-
malities: diagnosis and clinical aspects,Boston.1975
Little Brown Company. pp 331-350.
- 29- FORFOR,J.O.,GRAY,O.P.: Textbook of Pediatrics. 1 th
Edition. Churchill-Livingstone Co.London, 1973.
- 30- Gewurz H:BiologY of C-reactive protein and the acute
phase response . Hosp Practice . 17:67, 1982.
- 31- GOMMA,M.,DRESEIN,M.: Neonatal Infections.Am.Dis.Child.
137 : 838, 1983.
- 32- GOTOFF,S.P.,BEHRMAN,R.E.:Neonatal Septicemiae.The Jo-
urnal of Pediatrics, 126:69, 1970.
- 33- Gotoh H, Ishikawa N,Shiori Y,Nomura H.Ogawa JF:Diag-
nostic significance of serum orosomu coid level in
bacterial infection during neonatal period.Acta Pae-
diatr Scand 62:629,1973.
- 34- Gregory.J.hey.E.:Blood neutrophil response to bac-

- terial infection in the first month of life .Arch Dis Child. 47:747. 1972.
- 35- GÜNDÜZ,M.:Sedimentasyon-Fizyopatoloji Ders Notları. E.Ü.Tıp Fak.Yayınları.İzmir,1977.
- 36- GÜRGEY,A.:Eozinofil.Katkı,Pediyatrik Hematoloji : 1206,1982.
- 37- HAIDER,S.A.:Polymorphonuclear Leucocyte Count in Diagnosis of Infection in the Newborn.Arch.Dis.Child, 47:394,1972.
- 38- Hanson LA. Jodal U, Sabel K-G, Wadsworth C:The Diagnostic value of C-reactive protein. Pediatr Infect Dis 2:87, 1983.
- 39- Hanson LA.and Nilsson L-A Studies on C-reactive protein: The presence of C-reactive protein during the pre- and neonatal period, Acta Pathol Microbiol Scand 56:409,1962.
- 40- JOHN P- CLOTHERTY - Prenatal infection. Little,Brown and Company-Boston- 1984
- 41- KALPAKTSOĞLOU, P.K., PEDIATELLUS, C.: Evaluation of NBT test in Low Birth Weight Infants. The Journal of Pediatrics, 84:441, 1974.
- 42- KARADEMİR, S.: Yenidoğan Sepsisi. Katkı, Yeridoğan 11 1120, 1983
- 43- Kindmark C.-O.: The concentration of C-reactive protein in sera from healthy individuals. Scand J Clin Lab

Invest. 29:407. 1972. -

- 44- Klein JO. Morey SM: Bactirial Infection. In Remington SJ. Klein JO. editors: Infectious disease of the fetus and newborn infant. Philadelphia. 1976, WB saunders. pp 679-735.
- 45- Koj A : Acute phase reactants: Their synthesis, turnover and biological significance. In Allison AC, editor: Structure and function of plasma proteins, vol 1. New York, 1974, Plenum Press. pp 73-125
- 46- KOOPS, B.L., BATAGLIA, F.C.: Current Pediatric Diagnosis and Treatment. 6 th. Edition. Lange Medical Publishers, California, 1980
- 47- Kushner I. Sweet AY. Yen-Watson B. Bibich WN. and Merk J: Significance of C-reactive protein (CRP) in cord blood Pediatr Res 7:403. 1973.
- 48- Laurell C.-B.: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies Anal Biochem. 15:45. 1966.
- 49- LANEING, A., LARRISON, E.: Early onset Group B Streptococcal Disease-Seven Year Experience and Clinical Scoring System. Acta Ped. Scand., 72:597, 1983
- 50- LANDAU, A.: Microsedimentation (Linzemeier-Raunert Method) . Am. Jour. Dis. Child., 45:1933, 1981.
- 51- LUKEUS, J.: Eosinophilie in Children. Ped. Clinics of North America, 19:6, 1972.

- 52- Monroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R: The Neonatal Blood count in health and disease 1. Reference values for neutrophilic cells. JPEDIATR 95:89.1979.
- 53- Matesantz JL, Malaga S, Santos Fe, et al: Valor diagnostico de la proteina C reactiva en la sepsis neonatal. An Esp Pediatr 13:671, 1980
- 54- Moodley GP: The micro-erythrocyte sedimentation rate in black neonates and children. 11. A comparative study of the micro-erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein test and total white cell counts. S Afr Med J 60:545, 1981.
- 55- Merrit RJ, Susskind RM: Nutritional survey of hospitalized pediatric patients. Am J Clin Nutr 32:1320.1979.
- 56- MONROE, B.L., ROSENFELD, C.R., WEINBERG, A.G., BROWNE, R.: The Differential Leucocyte Count in the Assessment and Outcome Early onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. The Journal of Pediatrics, 91:632.1977.
- 57- MONROE, B.L., WEINBERG, A.G., ROSENFELD, C.: The Neonatal Blood count in Health and Disease. The Journal of Pediatrics, 95:89, 1979.
- 58- Mortensen . R.F., Osmond, A.P. & Grewurz. H.,: Effects of C-reactive protein on the lymphoid system. I. Binding to thymus-dependent lymphocytes and alteration of their functions. J Exper Med. 141:821. 1975.
- 59- Mortensen .R.F., & Gewurz. H.: Effects of C-reactive pro-

- 67- PARK,B.H.: Infection and NBT Introduction by Neutrophils. The Lancet, 7:532,1968.
- 68- Peltola HO: C-Reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet 1.980,1982.
- 69- Philip AGS : The protective effect of acute phase reactants in neonatal sepsis. Acta Paediatr Scand 68:481,1979.
- 70- Philip AGS,Tucker R: Laser nephelometer and latex determinations of acute phase proteins in neonatal sepsis (Abstract).Pediatr Res 16:304A.1982.
- 71- Philip AGS; Decreased use of antibiotics using a neonatal sepsis screening technique. J PEDIATR 98:795.81
- 72- Philip AGS: Commentary. in oski FA, and Stockman JA, editors: The year book of pediatrics, Chicago,1981,year Book Medical Publishers,inc, p 17.
- 73- Philip AGS,Hewitt JR:al-Acid glycoprotein in the neonate with and without infection. Biol Neonate 43:118, 1983.
- 74- Philip AGS,Hewitt JR:Early diagnosis of neonatal sepsis pediatrics 65:1036,1980.
- 75- Ramsden DB,Prince HP,Burr WA,Bradwell AR.Black EG,Evans AZ, Hoffenberg R: The interrelationship of thyroid hormones,vitamin A.and the binding proteins following acute stress.Clin Endocrinol 8:109,1978.

- tein on the lymphoid system. 11. Inhibition of mixed lymphocyte reactivity and generation of cytotoxic lymphocytes. J Immunol. 116:1244.1976.
- 60- Moskowitz SR, Perevia G, Spitzer A, Heaf L, Amsel J, Watkins JB: Prealbumin as a Biochemical marker of nutritional adequacy in Premature infants J PEDIATR 102: 749, 1983.
- 61- Nemir RL, Roberts PH, and Barry-LeDeaux S: Observation of ASO. C-reactive protein and electrophoretic patterns in maternal and neonatal sera, J PEDIATR 51:493.1957
- 62- Nesbitt REL Jr, Hays RC, and Mauro J: The behavior of C-reactive protein in pregnant and puerperal women. Fetal blood. and in the newborn infant under normal and abnormal conditions. Obstet Gynecol 16:659. 1960.
- 63- NELSON- W.E., VAUGHAN, V.C., Mc KOY., BEHRMAN, R.: Textbook of Pediatrics, 11. Edition, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1979.
- 64- ÖZGÜR S., NIŞLİ, G : Yeni doğan Kordon Kanı Üzerine Çalışmalar 111. Ege Üniversitesi Tıp Fak. Mecmuası. 3: 521, 1964.
- 65- ÖZGÜR, S., NIŞLİ, G.: Yeni doğan Kordon Kanı üzerine çalışmalar 1. Ege Üniversitesi Tıp Fak. Mecmuası, 3:338.1964
- 66- ÖZGÜR, S., NIŞLİ, G.: Yeni doğan Kordon Kanı Üzerine Çalışmalar 1V. Ege Üniversitesi Tıp Fak. Mecmuası, 4:296.1965.

- 76- RAPAPORT,S.:Introduction to Hematology with 112 Illustrations. Harper and Row Publishers,New York,1971,p. 266.
- 77- RAPAPORT,S.:Introduction to Hematology with 112 Illustrations. Harper and Row Publishers,New York,1971,p. 153.
- 78- REISMEN,S.,FRANKEL,S.:Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis.The C.V.Mosby Co.St.Louis,1968.
- 79- Reed.A,H.,Henry.R.J.& Mason.W.B.:Influence of statistical methods used on the resulting estimate of normal ranges, clinical Chemistry, 17:275.1971.
- 80- Robbins J,Cheng S. Gershengorn MC:Thyroxine transport proteins of plasma:Molecular properties and biosynthesis. Rec Prog Horm Res 34:47, 1979.
- 81- Rozansky R.and Bercovici B:C-reactive protein during pregnancy and cord blood , proc soc Exp Biol Med 92: 4. 1956.
- 82- SABEL,K.G.,WODSWORTH,C.: C Reactive Protein in Early Diagnosis of Neonatal Septisemia. Acta Ped.Scand., 68:825. 1979.
- 83- Sabel KG.Hanson LA:The clinical usefulness of C-Reactive protein (CRP) determinations in bacterial meningitis and septicemia in infancy. Acta Pediatr Scand 63:381. 1974.
- 84- Salmi TT: Haptoglobin levels in the plasma of newborn

infants, with special reference to infections. Acta Paediatr Scand (Suppl) 241:1, 1973.

- 85- Sann L, et al: Evolution of serum prealbumin, C-reactive protein and orosomucoid in neonates with bacterial infection J. PEDIATR 105:977, 1984.
- 86- Sann L, Bienvenu J, Lahet C, et al: Serum orosomucoid concentration in newborn infants. Eur J. Pediatr 136: 181. 1981.
- 87- SPEER, A., BURNS, G.: Sequential Determination of CRP, Alpha I Antitrypsin and Haptoglobulins in Neonatal Sepsis. Acta Ped. Scand., 72:679, 1983.
- 88- SQUIR, E., FAVORA, B., TODD, J.: Diagnosis of Neonatal Bacterial Infection: Hematologic and Pathologic Findings in fatal and Nonfatal Cases. Pediatrics, 64:60, 1979.
- 89- Squire En Jr. Reich HM, Mercenstein GB, et al: Criteria for discontinuing antibiotics in suspected neonatal infection Pediatr Infect Dis 1:85, 1982.
- 90- Socha J, Eggermont E, Larchon H, Sevliger H, Eeckels R: Plasma prealbumin in low birth weight infants acta Pediatr Belg 30:171, 1977
- 91- Töllner U, Pohlandt F: Sepsis in the newborn due to gram-negative bacilli: Risk factors, clinical symptoms and hematologic changes. Eur J. Pediatr 123:243 1976.
- 92- TANAÇ, R.: Solunum yolları Allerjilerinde Hiposensiti-

zasyon sonuçlarının normal Eosinofili ile değerlendirilmesi E.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği.İzmir. 1976.

- 93- WINTROBE ,M.M.:Clinical Hematology.Seventh Edition.
Henry Kingston Publishers,Philadelphia, 1975,p.125.
- 94- WINTROBE,M.M.: Clinical Hematology.Seventh Edition.
Henry Kingston Publishers, Philadelphia, 1975,p.1739.
- 95- WINTROBE,M.M.: Clinical Hematology.Seventh Edition.
Henry Kingston Publishers, Philadelphia,1975,p.1690.
- 96- Wadsworth Ch: Rapid spot immunoprecipitate assay method applied to quantitating C-reactive protein (CRP) in pediatric sera.Scand J İmmunol. 6:1263.1977.
- 97- Whitehead AS.Bruns GAP,Markham AF.et al: Isolation of human C-reactive protein complementary DNA and localization of the gene to chromosome 1.Science 221:69.1983
- 98- XANTHOU, M.: Leucocyte Blood Pictures in 111 newborn babies. Arch.Dis.Child., 47:741.1972.
- 99- YETGİN,S.: Nötrofil İşlevleri ve Bozuklukları.Katkı,
PediatrikHematoloji : 1194, 1982.
- 100- ZIPURSKY,A.,AKENZU,M.B.:The Hematology of Bacterial Infections in Premature infants. Pediatrics,57:839,1976.
- 101- ZIPURSKY,A.,JOBBER,H.M:Clinics in Hematology.W.B.Saunders Co., London. 1975,p.175.
- 102- Zipursky.A..Palko.J..Milner.R.Ş Akenzua.G.İ:The hematology of bacterial infections in premature infants Pediatrics.57:839.1976.