

## Yenidoğan Sepsisinde Serum C-Reaktif Protein, Tümör Faktör- $\alpha$ ve İntersellüler Adezyon Molekülü-1 Düzeyleri

Dr. Cüneyt KALFA, Dr. Mehmet TOTAN, Dr. Recep SANCAK,

Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim  
Dah, SAMSUN

- ✓ Yenidoğan sepsisinde C-reaktif protein, tümör nekroz faktör- $\alpha$  ve intersellüler adezyon molekülü-1 düzeylerini ve tedavi ile oluşan değişimlerini araştırmak amacıyla çalışmaya gebelik yaşları 33-41 hafta arasında değişen, sepsisi olan 30 yenidoğan ile perinatal risk faktörü taşımayan 30 sağlıklı bebek alındı. Çalışma sonucunda; sepsisli olgularda C-reaktif protein, tümör nekroz faktör- $\alpha$  ve intersellüler adezyon molekülü-1 düzeylerinde yükselme olduğu ve tedavi ile bu bozukluğun düzeldiği saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Yenidoğan, sepsis, C-reaktif protein, tümör nekroz faktör- $\alpha$  ve intersellüler adezyon molekülü-1.

- ✓ **The Levels of C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Intercellular Adhesion Molecule-1 in Newborn Sepsis**

Thirty newborn with sepsis whose gestational ages were varying from 33 weeks to 41 weeks and 30 healthy newborn who had not perinatal risk factors were enrolled in study to investigate the levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and intercellular adhesion molecule-1 and the effect of therapy on them. As a result of the study it is determined that the levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and intercellular adhesion molecule-1 were increased. They were decreased to normal levels by therapy.

**Key words:** Newborn, sepsis, C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , intercellular adhesion molecule-1.

### GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk dört haftası içinde görülen, bakteriyemi ile birlikte olan ve enfeksiyonun sistemik bulguları ile karakterize klinik bir sendromdur. Kesin tanısı kan kültürüyle konmasına karşın, bakteriyemi olmaksızın, endotoksemiye bağlı olarak da meydana gelebilir<sup>(1)</sup>. Geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlar ve yoğun bakım teknolojisindeki tüm ilerlemelere rağmen halen bu dönem içindeki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. En sık rastlanan sepsis etkeni gram negatif enterik basiller (E.coli)

ve B grubu streptokoklardır. Bu iki mikroorganizma sepsisli olguların %66'sından sorumludur<sup>(2)</sup>. Etkenin üretilmesi dışında, yenidoğan sepsisi tanısı koyabilecek özgünlüğü ve duyarlılığı yüksek bir test mevcut değildir. Bu amaçla son yıllarda inflamasyona katkıda bulunan çeşitli endojen mediyatörler üzerinde durulmuştur. Özellikle tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlekin-6 (IL-6) ve interlekin-1(IL-1) gibi sitokinler ile intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon molekülleri dikkati çekmektedir<sup>(3,4)</sup>.

Çalışmamızda; yenidoğan sepsisinde C-reaktif protein (CRP), TNF- $\alpha$  ve ICAM-1 düzeylerini ve tedavi ile oluşan değişimlerini saptamayı amaçladık.

### MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Haziran 1997-Mayıs 1998 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Enfeksiyon Ünitesi'nde izlenen 30 yenidoğan sepsisli hasta ile perinatal risk faktörü taşımayan 30 sağlıklı bebek üzerinde yapıldı. Doğumsal veya edinsel başka bir hastalığı olan olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Perinatal risk faktörü olarak; erken membran rüptürü (>18 saat), intrapartum ateş (>37.5°C), maternal lökositoz, koriyoamnionit, konjenital anomaliler, invazif girişim, resüsitasyon gereksinimi araştırıldı. Yenidoğan sepsisi tanısı; hastaların hikaye ve fizik muayenede; letarji, iritabilite, emmede azalma, batın distansiyonu, sarılık, hepatomegali (>2cm), hipotermi, hipertermi, solukluk, kapiller doluş süresinin uzaması (>3sn), bradikardi (<80/dk), taşikardi (>160/dk), apne (>20sn), takipne (>60/dk), siyanoz, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler, solunum güçlüğü, ral, sklerama, ishal, kusma ve havale gibi semptom ve bulgula-

rından en az iki tanesinin pozitif olması, ayrıca Rodwel'in hematolojik skorlama sistemine göre sepsis skorunun 3 puan ve üzerinde olması ve/veya kan veya beyin omurilik sıvısı kültürlerinde mikroorganizmanın üretilmesi ile kondu. I.grubu (kültür pozitif sepsis grubu) kan veya BOS kültürü pozitif olan olgular (n:18), II.grubu (klinik sepsis grubu) kan ve BOS kültürü negatif ancak klinik bulgular ve Rodwel'in hematolojik skorlama sistemine göre sepsis tanısı alan olgular (n:12) ve III.grubu (kontrol grubu) perinatal risk faktörü taşımayan sağlıklı olgular (n:30) oluşturdu.

Laboratuvar incelemede; 1-Mikrobiyolojik incelemeler: Kan, BOS, idrar ve gayta kültürlerine bakıldı. Kan kültür ortamı olarak "pedi-BacT Organon technica" aerob kan kültür ortamları kullanıldı. Üreme yönünden 24. ve 48. saatlerde değerlendirildi, 7. günde üreme yoksa kesin olarak negatif kabul edildi. Yenidoğan sepsisli olguların kültür sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir. 2-Hematolojik incelemeler: Hastaların tümünde yatışta tam kan sayımı (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit) değerlendirildi. Periferik kan yaymasında total nötrofil, immatür nötrofil, immatür/total nötrofil (İ/TN), immatür/matür nötrofil (İ/MN) oranları hesaplanarak değerlendirildi. Grup I ve Grup II'ye dahil edi-

**Tablo I.** Yenidoğan Sepsisli Olguların Kültür Sonuçları.

Mikroorganizma	Kan	BOS	İdrar	Gaita
Escherichia coli	6	-	-	-
B grubu streptokok	4	1	1	-
Stafilakok aureus	3	-	-	1
Klebsiella	2	1	-	-
Enterobacter	2	-	-	-
Stafilakok epidermidis	1	-	-	-
<b>Toplam</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

len hastalardan tedavi öncesi, tedavinin 48. saati ve tedavi sonrası (tedavinin başlangıcından sonra hastanın klinik yanıtına göre 14. ile 21. günler arası) CRP, TNF- $\alpha$ , ve ICAM-1 düzeylerinin tesbiti için steril şartlarda pirojen içermeyen tüplere 3 ml venöz kan alındı. 4°C'de bir saat bekletildikten sonra 1000/dk devirde 10/dk santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Tedaviden önce, tedavinin 48. saatinde ve tedaviden sonra alınan ve -50°C'de bekletilen serum örneklerinden CRP "liquid phase immunoprecipitation assay" yöntemiyle (Orion diagnostica, ESFOO, FINLAND), TNF- $\alpha$  ve ICAM-1 ise "solid phase sandwich enzim linked immunoabsorbant assay" yöntemiyle (Cytoscreen, R Biosource) aynı günde çalışıldı. Kontrol grubuna dahil edilen olgulardan rutin incelemeler için kan örnekleri alımı esnasında bir defaya mahsus olmak üzere tam kan sayımı, CRP, TNF- $\alpha$  ve ICAM-1 düzeyi ölçümü için 3 ml venöz kan alındı.

Bulguların karşılaştırılmasında; Kruskal-Wallis varyans analizi, Mann-Whitney U testi, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, student-t testi, paired-t testi, korelasyon analizi kullanıldı ve p olasılık değerinin 0.05'ten küçük

olması istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Ayrıca sepsis tanısında CRP, TNF- $\alpha$  ve ICAM-1 düzeylerinin saptanmasının duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirildi.

### BULGULAR

Grup I, Grup II ve Grup III arasında; gebelik süresi, cinsiyet, yaş, doğum ağırlığı ve baş çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo II).

Grup I ile Grup II arasında total nötrofil sayısı, matür nötrofil sayısı, hemoglobin düzeyi, immatür nötrofil sayısı, İ/TN oranı, İ/MN oranı ve trombosit sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Grup I ve Grup II ile Grup III karşılaştırıldığında ise total nötrofil sayısı, matür nötrofil sayısı, hemoglobin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). İmmatür nötrofil sayısı ( $p<0.05$ ), İ/TN oranı ( $p<0.001$ ), İ/MN oranı ( $p<0.001$ ) ve trombosit sayısı ( $p<0.05$ ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo III).

Grup I ile Grup II'nin ortalama CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Grup I ve Grup II'nin

**Tablo II.** Sepsis ve Kontrol Gruplarındaki Klinik Verilerin Karşılaştırılması.

	Grup I (n*:18)	Grup II (n:12)	Grup I+II (n:30)	Grup III (n:30)	p**
Ağırlık (gr)	2841±140	2700±224	2785±121	2800±100	>0.05
Boy (cm)	48.3±1.0	47.4±1.0	48.1±0.7	48.1±0.6	>0.05
Baş Çevresi (cm)	33.6±0.4	33.7±0.5	33.6±0.3	33.7±0.2	>0.05
Gebelik süresi (hafta)	35.6±0.6	35.0±1.0	35.4±1.0	35.1±0.5	>0.05
Postnatal yaş (gün)	6.7±1.4	9.2±1.5	8.9±1.4	8.4±1.1	>0.05
Cins					
Erkek	7 (%39)	7 (%58)	14 (%47)	15 (%50)	>0.05
Kız	11 (%61)	5 (%42)	16 (%53)	15 (%50)	>0.05

\*: Olgu sayısı, \*\*: Grup I, II ve III'ün karşılaştırılması.

**Tablo III.** Grupların Hematolojik Bulgularının Karşılaştırılması.

	Grup I (n*:18)	Grup II (n:12)	P**	Grup I+II (n:30)	Grup III (n:30)	P***
Hb (gr/dl)	15.7±0.7	14.9±0.8	>0.05	15.4±0.5	15.8±0.3	>0.05
BK (/mm <sup>3</sup> )	13116±2032	9358±1833	>0.05	11613±1442	10124±1462	>0.05
TN (/mm <sup>3</sup> )	9719±1551	6645±1336	>0.05	8490±1100	6485±850	>0.05
TMN (/mm <sup>3</sup> )	7109±1228	4791±927	>0.05	6 182±840	6448±881	>0.05
İN (/mm <sup>3</sup> )	2610±361	1853±416	>0.05	2300±280	3200±140	<0.05
İN/TN	0.21±0.02	0.19±0.02	>0.05	0.27±0.02	0.003±0.001	<0.001
İN/MN	0.36±0.10	0.37±0.10	>0.05	0.37±0.1	0.005±0.002	<0.001
Trombosit	187277±31924	228833±50513	>0.05	201500±27507	310000±18169	<0.05

Hemoglobün (Hb), Beyaz küre (BK), Total nötrofil (TN), Total matür nötrofil (TMN), İmmatür nötrofil (İN)

\*: Olgu sayısı, \*\*: Grup I ile II'nin karşılaştırılması. \*\*\*: Grup I + II ile Grup III'ün karşılaştırılması.

tedavi öncesi CRP düzeyi ile Grup III'ün CRP düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.001). Grup I ve Grup II'deki hastaların ortalama CRP düzeylerinin tedavi ile olan değişimini incelediğimizde tedavi öncesi, tedavinin 48. saati ve tedavi sonu dönemlerinde alınan CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (p<0.05) (Tablo IV). Grup I'de CRP'nin duyarlılığı %83, özgüllüğü ise %80 olarak bulunurken, Grup II'de CRP'nin duyarlılığı %75, özgüllüğü ise %80 idi.

Grup I ile Grup II'nin ortalama TNF- $\alpha$  ve ICAM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Grup I ve Grup II'nin tedavi öncesi TNF- $\alpha$  ve ICAM-1 düzeyleri ile Grup III'ün TNF- $\alpha$  ve ICAM-1

düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.001). Grup I ve Grup II'deki hastaların TNF- $\alpha$  ve ICAM-1 düzeyleri tedavi ile olan değişimini incelediğimizde tedavi öncesi, tedavinin 48. saati ve tedavi sonu dönemlerinde alınan TNF- $\alpha$  ve sICAM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (p<0.05) (Tablo V, Tablo VI). Grup I'de TNF- $\alpha$ 'nın duyarlılığı %78, özgüllüğü %87 ve Grup II'de TNF- $\alpha$ 'nın duyarlılığı %83, özgüllüğü %87 idi. Ayrıca Grup I ve Grup II'de ICAM-1'in duyarlılığı %83, özgüllüğü %80 olarak tespit edildi.

Yenidoğan sepsisli hastalarda ölçülen CRP, TNF- $\alpha$  ve ICAM-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde tedavi öncesi ölçülen CRP ile ICAM-1 arasında (r:0.48, p:0.006),

**Tablo IV.** Grupların CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması.

CRP (mg/l)	Grup I (n*:18)	Grup II (n:12)	P*	Grup I+II (n:30)	Grup III (n:30)	P**
Tedavi öncesi	31.2±4.7	39.9±7.4	>0.05	36.7±5.8	6.1±1.0	<0.001
Tedavinin 48. saati	22.4±3.9	26.8±4.5	>0.05	24.0±4.3	-	-
Tedavi sonrası	5.4±1.2	5.6±2.0	>0.05	5.4±1.0	-	-

\*: Grup I ile II'nin karşılaştırılması. \*\*: Grup I + II ile Grup III'ün karşılaştırılması.

**Tablo V.** Grupların TNF- $\alpha$  Düzeylerinin Karşılaştırılması.

TNF- $\alpha$ (pg/dl)	Grup I (n*:18)	Grup II (n:12)	p*	Grup I+II (n:30)	Grup III (n:30)	p**
Tedavi öncesi	395 $\pm$ 69.9	440.9 $\pm$ 82.0	>0.05	413.8 $\pm$ 64.9	33.5 $\pm$ 5.2	<0.001
Tedavinin 48. saati	199.7 $\pm$ 53.8	216.8 $\pm$ 55.2	>0.05	206.6 $\pm$ 38.5	-	-
Tedavi sonrası	47.6 $\pm$ 5.1	48.3 $\pm$ 6.5	>0.05	47.9 $\pm$ 3.9	-	-

\*: Grup I ile II'nin karşılaştırılması. \*\*: Grup I + II ile Grup III'ün karşılaştırılması.

**Tablo VI.** Grupların ICAM-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması.

sICAM-1 (ng/dl)	Grup I (n*:18)	Grup II (n:12)	p*	Grup I+II (n:30)	Grup III (n:30)	p**
Tedavi öncesi	699.4 $\pm$ 89.1	779.7 $\pm$ 122.7	>0.05	727.7 $\pm$ 73.1	197.8 $\pm$ 24.5	<0.001
Tedavinin 48. saati	559.7 $\pm$ 75.0	645.2 $\pm$ 130.6	>0.05	622.3 $\pm$ 69.0	-	-
Tedavi sonrası	172.4 $\pm$ 20.1	193.0 $\pm$ 28.1	>0.05	180.6 $\pm$ 16.2	-	-

\*: Grup I ile II'nin karşılaştırılması. \*\*: Grup I + II ile Grup III'ün karşılaştırılması.

CRP ile TNF- $\alpha$  arasında (r:0.56, p:0.001) ve ICAM-1 ile TNF- $\alpha$  arasında (r:0.75, p:0.001) pozitif bir ilişki vardı. Tedavinin 48. saatinde ölçülen CRP ile sICAM arasında bir ilişki saptanmazken (r:0.25, p:1.71), CRP ile TNF- $\alpha$  (r:0.44, p:0.13) arasında zayıf, TNF- $\alpha$  ile ICAM-1 arasında ise (r:0.5, p:0.004) pozitif bir ilişki vardı. Tedavi sonunda ölçülen CRP ile TNF- $\alpha$  arasında da (r:0.29, p:0.15) zayıf bir ilişki vardı.

### TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisinin spesifik bir klinik bulgusunun olmaması ve özellikle erken dönemde çok belirsiz seyretmesi nedeniyle diğer neonatal sorunlardan klinik olarak ayırlamayabilir<sup>(1)</sup>. Sistemik bakteriyel enfeksiyonun tanısına yardımcı olmak için periferik yaymada lökosit oranları ve çeşitli akuz faz proteinleri kullanılmaktadır. Ancak etkenin üretilmesi dışında, yenidoğan sepsisi tanısı koyabilecek özgünlüğü ve duyarlılığı yüksek başka bir test mevcut değildir<sup>(2,5,6)</sup>.

Akut faz proteinleri içinde en çok dikkati çeken CRP olmuştur. Akut inflamasyona yanıt olarak karaciğer tarafından yapılmakta olup sentezi IL-6 tarafından artırılmaktadır<sup>(7)</sup>. Jürges ve ark., preterm infantlarda CRP ve neopterin eş zamanlı ölçümünün sepsisin erken tanınmasına yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir<sup>(8)</sup>. Diğer bir çalışmada ise 11'i kültür pozitif olmak üzere toplam 39 yenidoğan sepsisli olgu incelenmiş, kültür pozitif 11 vakanın 5'inde (%45), klinik sepsis 28 vakanın ise 7'sinde (%25) CRP pozitifliği saptanmıştır<sup>(9)</sup>. Yenidoğan sepsisi ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda CRP'nin özgünlüğü %6-97, duyarlılığı %47-100 arasında bildirilmiştir. Özgünlük ve duyarlılıktaki bu değişimler CRP nin tek başına tanı koydurucu bir test olması yerine, enfeksiyonun seyri sırasında takip kriteri olarak kullanılabilmesini göstermektedir<sup>(10)</sup>. Çalışmamızda; Grup I ve Grup II'de CRP'nin Grup III'e göre daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001) ve tedavi sonrasında CRP düzeylerinin normale geldiği

saptandı ( $p>0.05$ ). Grup I'de CRP'nin duyarlılığı %83, özgüllüğü %80 olarak bulunurken, Grup II'de CRP'nin duyarlılığı %75, özgüllüğü %80 ölçüldü.

Doku hasarı ve enfeksiyon sırasında ortaya çıkan değişiklikler, başlıca mononükleer fagositlerden kaynaklanan ve sitokin olarak adlandırılan bir takım endojen mediyatörlerin kontrolü altındadır. Bu patofizyolojik olayda TNF- $\alpha$  doku hasarı ve enfeksiyona karşı uygun yanıtı başlatan ve hızlı işlev gören bir sitokindir. Salınımı için başlıca stimulus lipopolisakkarit olup, ekzotoksinler de salınımını uyarır. Yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$ 'nın yenidoğan sepsisinde yükseldiği ve inflamasyonun şiddetiyle ilişki gösterdiği bildirilmiştir<sup>(11,12)</sup>. Giardin ve ark., TNF- $\alpha$  yüksekliğinin, yenidoğan enfeksiyonunu göstermedeki duyarlılığı %73, özgüllüğü %94 olarak saptamışlardır<sup>(13)</sup>. Çalışmamızda; Grup I ve Grup II'de TNF- $\alpha$ 'nın Grup III'e göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0.001$ ) ve tedavi sonrasında TNF- $\alpha$  düzeylerinin normale geldiği saptandı ( $p>0.05$ ). Grup I'de TNF- $\alpha$ 'nın duyarlılığı %78, özgüllüğü %87 bulunurken, Grup II'de duyarlılığı %83, özgüllüğü %87 bulunmuştur.

Mononükleer hücrelerden salgılanan TNF- $\alpha$  lökositozu, nötrofillerin transendotelial migrasyonunu ve marginasyonunu uyarır. TNF- $\alpha$  bu etkisini ICAM-1 düzeyini artırarak gösterir<sup>(14)</sup>. ICAM-1 bir adezyon molekülü olup immünglobulin üst ailesine aittir. Dolaşımdaki nötrofillerin damar endoteli ile etkileşmesinde önemli rolü olup, solubl formunun çeşitli inflamasyonlarda arttığı gösterilmiştir. ICAM-1'in sentezi TNF- $\alpha$  ile birlikte IL-1, IFN- $\gamma$  ve lipopolisakkarit tarafından da uyarılmaktadır<sup>(15)</sup>. Yenidoğan sepsisinde ICAM-1 düzeyinin tayini ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yenidoğan sepsisinde sICAM-1 düzeyinin takibi ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanılmadı. İlk kez 1993 yılında

Kuster ve ark., 11'i kültür pozitif olmak üzere toplam 39 sepsisli yenidoğanda sICAM-1 düzeylerini saptamıştır<sup>(9)</sup>. Kültür pozitif 11 hastanın 11'inde (%100), klinik olarak sepsis 28 hastanın ise 23'ünde (%82) ICAM-1 düzeyini yüksek bulmuştur. Edgar ve ark., sepsisli yenidoğanlarda ICAM-1'in duyarlılığını %88, özgüllüğünü %86 bulurken, CRP'nin duyarlılığını %35, özgüllüğünü de %97 bulmuşlardır<sup>(16)</sup>. Çalışmamızda; Grup I ve Grup II'de ICAM-1'in Grup III'e göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0.001$ ) ve tedavi sonrasında ICAM-1 düzeylerinin normale geldiği saptandı ( $p>0.05$ ). Grup I ve Grup II'de ICAM-1'in duyarlılığı %83, özgüllüğü ise %80 bulunmuştur. Eksitus olan beş hastadan postmortem alınan kan örneklerinin üçünde ICAM-1 düzeyi oldukça yüksek (1000 ng/ml'nin üzerinde) idi.

Bu bulgularla, gerek yenidoğan sepsisinin tanısında gerekse tedaviye olan yanıtın izlenmesinde CRP, TNF- $\alpha$  ve ICAM-1 düzeylerinin oldukça yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Geliş tarihi : 20.07.1998

Yayına kabul tarihi : 29.09.1998

Yazışma adresi:

Dr. Cüneyt KALFA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

## KAYNAKLAR

1. Küçüközdük Ş. Yenidoğan ve Hastalıkları. Ankara: Feryal Matbası, 1994: 607-615.
2. Dilmen U. Yenidoğan sepsisin teşhis ve tedavisinde yenilikler. Yeni Tıp Dergisi 1990; 7: 86-96.
3. Calton AD. Adhesion molecules in renal disease. Kidney Int 1995; 48: 1687-1696.
4. Spinger TA. Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990; 346: 425-434.
5. Hammerberg O, Bialkowska HH, Gregson D, Potters

- H. Comparison of blood cultures with corresponding venipuncture site cultures of specimens from hospitalized premature neonates. *J Pediatr* 1992; 120: 120-124.
6. Powell KR, Marcy SM. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995: 1223-1240.
  7. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: A sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93: 54-58.
  8. Jurges ES, Henderson DC. Inflammatory and immunological markers in preterm infants: correlation with disease. *Clin Exp Immunol* 1996; 105: 551-555.
  9. Kuster H, Degitz K. Circulating ICAM-1 in neonatal sepsis. [Letter]. *Lancet* 1993; 341: 506.
  10. Boldt J, Müller M, Kuhn D. Circulating adhesion molecules in the critically ill: A comparison between trauma and sepsis patients. *Intensive Care Med* 1996; 22: 122-128.
  11. Lauterbach R, Zembala M. Pentoxifylline reduces plasma tumour necrosis factor-alpha concentration in premature infants with sepsis. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 404-409.
  12. Özdemir A, Oygur N, Gültekin M, Coskun M, Yegin O. Neonatal tumor necrosis factor, interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and interleukin-6 response to infection. *Am J Perinatol* 1994; 11: 282-285.
  13. Girardin EP, Berner ME, Grau GE. Serum tumor necrosis factor- $\alpha$  in newborns at risk for infections. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 645-647.
  14. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML. Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg* 1995; 80: 289-297.
  15. Watt SM, Thomas JA. Adhesion receptors are differentially expressed on developing thymocytes and epithelium in human thymus. *Exp Hematol* 1992; 20: 110-111.
  16. Edgar DM, Wilson DC, McMillan A. Predictive value of soluble immunological mediators in neonatal infection. *Clinical Science* 1994; 87: 165-171.