

Yenidoğan geç sepsisinde erken tanı ve tedavi kriteri olarak E-selektin

Aşkın Güra¹, Nilay Oygür², Hakan Ongun³, Osman Saka⁴, Olcay Yeğin²

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Neonatoloji Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü, ³Pediyatri Uzmanı, ⁴Bioistatistik Profesörü

SUMMARY: Güra A, Oygür N, Ongun H, Saka O, Yeğin O. (Department of Pediatrics, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey). E-selectin as an early indicator and follow-up parameter in late neonatal sepsis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 261-266.

No single or combined tests with a high sensitivity and specificity have been found helpful in the early, rapid and correct diagnosis of neonatal sepsis to date. The aim of this study was to evaluate the value of E-selectin as an early indicator and follow-up parameter in late neonatal sepsis. We also wanted to compare its diagnostic efficacy to C-reactive protein (CRP), which is commonly used as a diagnostic criteria. This study was carried out in the Neonatology Department of Akdeniz University Medical School. Forty-four infants (16 term and 28 preterm) with sepsis were enrolled in the study. Out of these 44 newborns, 24 had positive blood cultures and 20 had clinical sepsis. The day on which the clinical findings of sepsis were observed was accepted as day 1. Venous blood samples of the infants were drawn on days 1, 3 and 5. Each infant had a gestational and postnatal age-matched healthy control. C-reactive protein and E-selectin levels were measured in these blood samples. Compared to the control group, CRP levels were higher in the infants with sepsis ($p<0.05$) and decreased on days 3 and 5. No significant difference was observed between CRP levels of term and preterm infants ($p>0.05$). There was no significant difference in the E-selectin levels either between term and preterm infants, or between infants with sepsis and control groups ($p>0.05$). Although E-selectin levels decreased on days 3 and 5, no significant difference was detected between the days. In conclusion, E-selectin seems to not be helpful in the initial diagnosis and follow-up of late neonatal sepsis, but more studies with a larger number of patients are necessary in order to confirm this suggestion.

Key words: neonatal sepsis, C-reactive protein, E-selectin.

ÖZET: Yenidoğan sepsisini erken, çabuk ve doğru olarak tanımlayabilecek, özgünlüğü ve duyarlılığı yüksek tek bir laboratuvar testi veya uygun test henüz bulunamamıştır. Bu çalışma yenidoğan geç sepsisinde E-selektin'in, enfeksiyonun erken tanınması ve tedavi etkinliğinin saptanmasındaki değerini araştırmak, genel tanı kriteri olarak kullanılan C-reaktif proteine (CRP) üstünlüğü olup olmadığını saptamak amacı ile yapıldı. Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Kliniği'nde izlenen 44 sepsisli (24 kültür pozitif, 20 klinik sepsisli 28 prematüre, 16 matür) hastanın kanlarında, enfeksiyonun klinik olarak başladığı gün birinci gün kabul edilerek birinci, üçüncü ve beşinci günlerinde ve sepsisli hastaların gebelik ve postnatal yaşlarına uygun sağlıklı bebeklerde C-reaktif protein (CRP) ve E-selektin çalışıldı. CRP değerlerinin birinci gün hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$) olduğu ve üçüncü, beşinci günler değerlerin giderek düştüğü, ayrıca prematürelerle matürler arasında CRP değerleri açısından fark olmadığı ($p>0.05$) bulundu. Sepsisli hastalarla kontrol grubundaki bebeklerin ve prematürelerle matür bebeklerin birinci, üçüncü ve beşinci gün E-selektin düzeyleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca E-selektin değerlerinin günler içinde düştüğü gözlenmekle birlikte, düşüş seyri açısından günler arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Sonuç olarak çalışmamız, E-selektin'in, sepsis klinik bulgularının ortaya çıktığı dönemde tanıyı destekleyici değerinin olmadığını ve sepsis tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde rolü olmadığını düşündürdü.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, sepsis, C-reaktif protein, E-selektin.

Yenidoğan sepsisi özellikle prematüre bebeklerde olmak üzere tüm yenidoğanlarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Yenidoğan sepsisinin kesin tanısında altın standart olarak kabul edilen kan kültürü sonuçlarının en erken 24-48 saatte alınabilmesi, bu süre içerisinde bir yandan enfekte vakaların erken tanınması, diğer yandan klinik olarak sepsis şüphesi olup sepsis olmayan hastalarda enfeksiyonun olmadığına gösterilmesi konusunda önemli tanısal sorunlara neden olmaktadır. Ayrıca yurtdışı kaynaklı çok merkezli çalışma sonuçlarında bile, sepsisten kaybedilen yenidoğanların %18'inde kan kültüründe üreme saptanamadığı bildirilmektedir¹. Bu nedenle tanıyı destekleyecek doğru ve hızlı sonuç veren laboratuvar incelemelerine ihtiyaç vardır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda yenidoğan sepsisini erken, çabuk ve doğru olarak tanımlayabilecek, özgünlüğü ve duyarlılığı yüksek tek bir laboratuvar testi veya uygun test bulunmamıştır.

Yenidoğan sepsisinin tanısında mikrobiyolojik taramalarla birlikte en çok kullanılan C-reaktif protein (CRP)'nin yükselmesi enfeksiyöz olayın başlamasından 10-12 saat sonra olup, 60. saatte en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Bu nedenle de duyarlılığı ve özgünlüğü hastalığın başlangıç döneminde yüksek olamamaktadır^{2,3}.

Sepsiste ortaya çıkan enflamatuar hücre zedelenmesinde aktive olan adezyon moleküllerinden E-selektin'in erişkin ve çocukluk döneminde görülen bakteriyel enfeksiyonların tanısındaki değerini araştıran çalışmalar⁴⁻⁶ olmasına karşın yenidoğan döneminde bu parametrenin anlamlılığını inceleyen çok az sayıda çalışmaya rastlanabilmektedir⁷⁻¹⁰.

Bu çalışma yenidoğan geç sepsisinde E-selektin'in enfeksiyonun erken tanımlanması ve tedavi etkinliğinin saptanmasındaki değerini araştırmak, genel tanı kriterleri olarak kullanılan CRP'ye üstünlüğü olup olmadığını saptamak amacı ile yapılmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Servisi'nde, yaşamlarının dördüncü günlerinden sonra klinik olarak sepsis bulguları (ısı düzensizliği, letarji, apne, takipne, beslenme intoleransı, hipotansiyon gibi) saptanan bebeklere sepsis ön tanısı konuldu ve laboratuvar değerlendirmeleri (tam kan sayımı,

periferik kan yayması incelemesi ve immatür/total nötrofil oranı, CRP, tam idrar incelemesi, dışkı mikroskopisi, gerekirse dışkıda gizli kan, (akciğer ve gerekirse ayakta direkt karın grafisi, kan gazı, kan şekeri; beyin-omurilik sıvısı mikroskopisi, protein, şeker düzeyi) yapıldı.

Klinik olarak tanı konduğu gün birinci gün kabul edilerek E-selektin ve CRP düzeyi için birinci kan örnekleri ve tüm kültürleri (bakteri ve mantar için en az üç adet kan, beyin-omurilik sıvısı, dışkı, idrar ve mekanik ventilatörde olanlardan endotrakeal aspirat kültürleri) alındıktan sonra bütün bebekler Töllner skorlaması ile değerlendirildiler¹¹. Skorlamada >10 alan 44 bebek çalışma grubunu oluşturdu ve bütün bebeklere aynı gün intravenöz geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavisi başlandı, varsa kateterleri çekildi ve alıyorsa steroid tedavileri kesildi.

Tüm hastaların üçüncü ve beşinci gün CRP düzeyleri tekrar değerlendirildi ve E-selektin için tekrar serumları ayrıldı. Ayrıca kontrol grubunu oluşturmak amacıyla hastaların gebelik yaşlarına ve tanı konduğu sıradaki postnatal yaşlarına uygun 44 sağlıklı bebekten herhangi bir nedenle kan örneği alındığı sırada tek kesitsel değer olarak CRP düzeyi ölçüldü ve E-selektin için serum ayrıldı.

Kültür pozitif kanıtlanmış sepsisi (kan kültürlerinde üreme saptanan hastalar) ve klinik sepsisi (kan kültürlerinde üreme olmayıp klinik ve yardımcı laboratuvar incelemeleri ile tanı konmuş hastalar; pnömoni, nekrotizan enterokolit, menenjit) olan hastalar grup 1; herhangi bir nedenle kan alınan ve sepsis düşünülmeyen sağlıklı bebekler (kontrol grubu) grup 2 olarak ayrıldı.

CRP nefelometrik (Bec-Man Nephelometric CRP kit) yöntem ile ölçüldü ve >1 gr/dl'nin olması anlamlı kabul edildi. Periferik venlerden ve farklı bölgelerden alınan 1-2 ml kan kültür örnekleri BACTEC (Pedi-Bact blood culture, Organon Technica) besiyerine konularak değerlendirildi. E-selektin için hastalardan alınan kan örnekleri santrifüje edildikten sonra serumları ayrılıp, analize kadar -70°C'de saklandı. Saklanan serum örnekleri ticari E-selektin (BioSource International, Inc, California, USA) kitleri kullanılarak enzimimmünassay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı.

Gruplar arasında cinsiyet khi-kare testi; gebelik yaşı ve doğum ağırlığı Kruskal-Wallis testi ile

karşılaştırıldı. Yine gruplar arasındaki (sepsis-kontrol ve prematür-matür) birinci, üçüncü ve beşinci günler ölçülen CRP ve E-selektin düzeyleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı, günler içerisindeki korelasyon Wilcoxon Signed Ranks testi ile değerlendirildi. İstatistik değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Rakamsal veriler ortalama \pm standart hata olarak verildi.

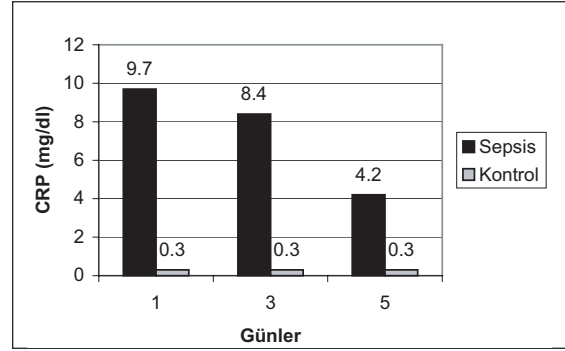
Bulgular

Sepsis tanısı alan (grup 1) 44 hastanın 28'i prematüre (%63.6), 16'sı matür (%36.4) bebektir. Grup 1'deki 24 hastada kan kültürü pozitifliği saptandı, 20 yenidoğan ise klinik sepsis olarak değerlendirildi. Hastaların (grup 1) gebelik yaşları ve doğum ağırlıkları; 32.8 ± 4.9 hafta ve 2040 ± 1124 gr idi. Kontrol grubunu oluşturan (grup 2) 44 yenidoğanın 28'i prematüre (%63.6), 16'sı matür (%36.4) olup, gebelik yaşları 33.4 ± 3.8 hafta ve doğum ağırlıkları 2135 ± 1189 gr olarak saptandı. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar; yedi hastada *Klebsiella pneumoniae*, beş hastada koagulaz negatif stafilokok, dört hastada *Candida albicans*, iki hastada *Streptococcus viridans* ve birer hastada *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus*, *Serratia marcescens* idi.

Grup 1'deki sepsisli hastalar ile Grup 2'deki sağlıklı bebekler cinsiyet, gebelik yaşı, doğum ağırlığı açısından değerlendirildiklerinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).

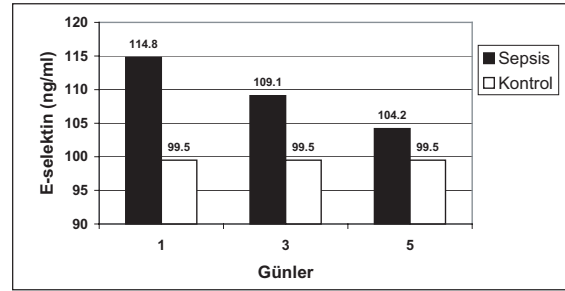
Sepsisli hastalardan birinci, üçüncü ve beşinci günlerde alınan CRP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$); CRP değerlerinin günler içerisinde giderek düştüğü ve düşüş seyri açısından günler arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 1). Ayrıca birinci gün bakılan CRP'nin duyarlılığı %97.8 ve özgünlüğü %95.5 bulundu.

Sepsisli hastalardan birinci, üçüncü ve beşinci günlerde alınan E-selektin değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Değerlerin birinci, üçüncü ve beşinci günler içerisinde giderek düştüğü gözlenmekle birlikte düşüş seyri açısından günler arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil 2).



Şekil 1. Sepsisli hastalarda ve kontrol grubunda CRP düzeyleri (ortalama).

CRP düzeyleri sepsisli hastalar birinci gün 9.7 ± 1.3 mg/dl, üçüncü gün 8.4 ± 1.1 mg/dl, beşinci gün 4.2 ± 0.8 mg/dl, kontrol grubunda 0.3 ± 0.04 mg/dl.



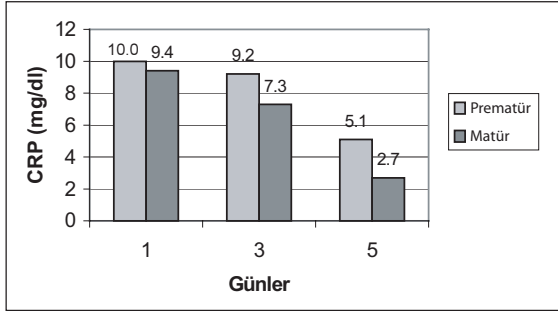
Şekil 2. Sepsisli hastalarda ve kontrol grubunda E-selektin düzeyleri (ortalama)

E-selektin düzeyleri sepsisli hastalarda birinci gün 114.8 ± 12.1 ng/ml, üçüncü gün 109.1 ± 11.5 ng/ml, beşinci gün 104.2 ± 9.5 ng/ml, kontrol grubunda 99.5 ± 8.9 ng/ml.

Birinci, üçüncü ve beşinci gün CRP ve E-selektin düzeyleri açısından sepsisli prematür ve matür bebekler arasında farklılık saptanmadı ($p > 0.05$; Şekil 3 ve Şekil 4). Ancak istatistiksel bir anlamlılık bulunmamasıyla birlikte prematürelere CRP düşüşünün matür bebeklere göre daha yavaş olduğu gözlemlendi ($p > 0.05$).

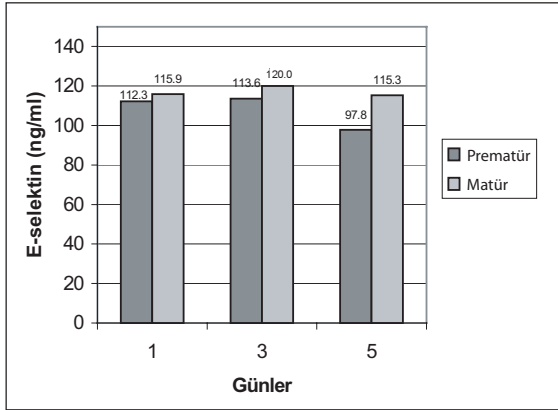
Tartışma

Sepsis, halen özellikle prematürelere olmak üzere tüm yenidoğanlarda önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Yenidoğan sepsisinin başlangıç dönemindeki özgün olmayan bulgular gereksiz veya gecikmiş antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Kesin tanı kriteri olan kan kültürü üremesi hem tüm hastalarda sağlanamamakta hem de sonuçlar en az 24 saat sonra elde edilebilmektedir. Günümüzde erken dönemde yenidoğan sepsisinin tanısında



Şekil 3. Prematür ve matür sepsisli hastalarda CRP düzeyleri (ortalama).

CRP düzeyleri prematürelerde birinci gün 10.0 ± 1.7 mg/dl, üçüncü gün 9.2 ± 1.5 mg/dl, beşinci gün 5.1 ± 1.0 mg/dl; matrlerde birinci gün 9.4 ± 2.3 mg/dl, üçüncü gün 7.3 ± 2.7 mg/dl, beşinci gün 2.7 ± 1.0 mg/dl.



Şekil 4. Prematür ve matür sepsisli hastalarda E-selektin düzeyleri (ortalama).

E-selektin düzeyleri prematürelerde birinci gün 112.3 ± 15.1 ng/ml, üçüncü gün 113.6 ± 14.5 ng/ml, beşinci gün 97.8 ± 9.5 ng/ml; matrlerde birinci gün 115.9 ± 21.0 ng/ml, üçüncü gün 120.0 ± 22.4 ng/ml, beşinci gün 115.3 ± 20.1 ng/ml.

kullanılabilecek duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek bir test henüz bulunamamıştır. Bu amaçla birçok hematolojik ve biyokimyasal tanı göstergelerinin tek baŐlarına ve birlikte etkinlikleri araŐtırılmıŐtır.

zerinde en fazla araŐtırma yapılan ve klinikte en çok kullanılan test CRP'dir¹¹. AraŐtırmaların sonuçları CRP'nin enfeksiyonun baŐlangıcında yeterli duyarlılığı (%50-90) ve özgünlüğü (%60-90) olmadığını, çünkü CRP'nin enfeksiyöz olayın başlamasından 10-12 saat sonra yükselmeye baŐladığını (genellikle 24 saat sonra), 60. saatte (genellikle 48-72.saatlerde) en yüksek düzeye ulaŐtığını gstermektedir^{13,14}.

Ayrıca seri ölçümlerle yapılan değerlendirmelerde CRP'nin duyarlılığının enfeksiyonun başlangıcından 1-3 gün sonra %75-98'e, zgnlğnin %90'a, negatif prediktif değerinin %99'a çıktığını gstermiŐtir^{14,15}. Enfeksiyonun baŐlangıcına göre geç yükselen CRP'nin, sepsis tanısının konulmasında ve antibiyotik tedavisine başlama kararının verilmesinde tek baŐına kullanılmaması ve pratikte seri ölçümler yapılarak tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, komplikasyonların saptanmasında ve enfeksiyonun olmadığını gösterilmesinde kullanılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları birinci, üçüncü ve beşinci günlerdeki CRP değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) derecede yüksek olduğunu, günler içerisinde giderek azaldığını ve birinci gün bakılan CRP'nin duyarlılığının %97.8, zgnlğnin %95.5 olduğunu göstermektedir. Ancak enfeksiyon süresince CRP'nin yükseliŐ ve düşüş zamanı ile ilgili bilgiler dikkate alındığı taktirde bu parametrenin en yüksek değere ulaŐmasının beklendiği 48-72. saatlerde, hastalarımızda düŐmeye başlamış olması genel bilgilerle çeliŐmektedir. Bu çeliŐki hastalarımızda enfeksiyonun birinci günü kabul edilen ilk günün, gerçekte enflamasyonun başlangıcından sonraki ikinci veya üçüncü gün olabileceği olasılığını akla getirmektedir. Çalışmamızda CRP'nin, enfeksiyonun ilk günündeki duyarlılığı ve zgnlğnin aynı nedenle beklenenden daha yüksek bulunduğu dŐlmŐtr. Sepsisli hastaların CRP değerleri prematüre ve matür bebeklerde karŐılaŐtırıldıęında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış, ancak prematürelerde CRP dŐŐsnn matrlere göre daha geç olduğu gözlenmiŐtir. CRP'nin prematürelerde daha geç dŐŐsnn yetersiz kemotaksis, yetersiz fagositoz ve bakterisidal fonksiyon gibi immatür konak savunması özelliklerine bağlı olarak enfeksiyonun kontrol altına alınmasındaki gecikmeye bağlı olduğu inancındayız.

Enflamatuar yanıtın geliŐmesinde ilk adım, lökositlerin vasküler endotele adezyonudur. Ekspresyonlarının sitokin aktivasyonu sonucu olduğu bilinen deęiŐik adezyon moleküllerinden E-selektin bilgilerimize göre en erken salınan adezyon molekülüdür. AraŐtırmalar enflamatuar yanıtın oluŐmaya başladığı ilk iki saat içinde E-selektin'in ekspresyonunun arttığını gstermektedir¹⁶⁻¹⁷. EriŐkinler üzerinde adezyon

molekülleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, soluble ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin'in enfeksiyon veya enflamasyon durumlarında düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir^{8-10,18}.

E-selektin'in yenidoğan enfeksiyonlarındaki düzeyleri ve tanıdaki değeri ile ilgili olarak şimdiye kadar yapılmış sadece üç çalışma olup, bu çalışmaların sonuçlarının ortak bir yorumda toplanması mümkün gibi görünmemektedir. Ng ve arkadaşlarının⁵ geç sepsisli pretermelerde yaptıkları çalışmanın sonuçları, E-selektin'in çok küçük gebelik yaşındaki bebeklerde bile tanı konduğu sırada yüksek bulunduğunu ve yedi gün süreyle yüksek kaldığını vurgularken, Austgulen ve arkadaşları⁴ E-selektin düzeylerindeki yükselmenin gebeliğin son haftalarında gerçekleştiğini ve sepsisin tanınmasında E-selektin düzeylerinin matür bebekte anlamlı, prematürelere anlamsız olduğunu bildirmektedir. Erken başlangıçlı sepsiste E-selektin'in tanı duyarlılığının araştırıldığı Døllner ve arkadaşlarına¹⁹ ait olan üçüncü çalışmada ise gebelik yaşı ayırımı yapılmamış ve E-selektin'in tanı duyarlılığının yüksek olmadığı; CRP veya interlökin-6'ya herhangi bir üstünlüğünün bulunmadığı belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızın sonuçları hem matür hem prematür bebeklerde E-selektin'in, enfeksiyonun erken tanısında anlamlı bir molekül olmadığını göstermektedir ($p > 0.05$). E-selektin başlangıç döneminde hastalarımızda yüksek bulunmamıştır. Bu bulgu Austgulen ve arkadaşlarının⁴ da vurguladığı gibi, E-selektin'de yükselmenin yalnızca matür bebeğin enfeksiyona immün cevabı olarak kabul edileceği, prematürelere enfeksiyonda E-selektin düzeylerini arttıramayacağı görüşünden hareketle, hasta bebeklerimizin çoğunluğunun prematür bebeklerden oluştuğu ve bu nedenle E-selektin düzeylerinin kontrol grubundan farklı bulunmadığı şeklinde yorumlanabilir. Ancak çok az sayıda olmakla birlikte, matür bebeklerin prematürelere çıkarılarak yapılan değerlendirmelerinde E-selektin'in kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmaması bu görüşümüzü desteklemektedir. E-selektin'in birinci, üçüncü ve beşinci günler bakılan değerleri, istatistiksel bir anlamlılık olmamakla birlikte, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve günler içinde düşüş göstermiştir. E-selektin'in temel görevinin, aktive lökositlerin damar endoteline yapışma işlemini başlatma olduğu göz önüne alınırsa, görevin yapıldığı ve

bitirildiği dönemde (enfeksiyon henüz kontrol altına alınmamış olsa bile), interlökin-6 seyrinde olduğu gibi adezyon molekülünün giderek düşüş göstermesi beklenen bir güdü olabilir. Ölçülen seri E-selektin düzeylerinde anlamlı yüksekliklerin saptanmamış olması, enflamasyonun başlama zamanı ile klinik bulguların ortaya çıkma zamanının farklı olmasından da kaynaklanabilir. Çalışmamızda serum örnekleri hastalardan klinik bulguların ortaya çıktığı dönemde alınmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalarda vurgulandığı gibi, adezyon moleküllerini uyaran sitokinlerin klinik bulgular ortaya çıkmadan en yüksek konsantrasyonlara ulaşması, klinik bulgular ortaya çıktığı zaman normal değerlere inmesi, adezyon moleküllerinin de enflamasyonda sitokinlere benzer bir gidişin olabileceği fikrini vermektedir. Ayrıca E-selektin'in yarılanma ömrünün 2-4 gün arasında olması, hastalarımızda serum E-selektin konsantrasyonlarının klinik bulguların başladığı dönemde normale dönmeye başlamış olabileceğini düşündürmektedir. Ölçülen CRP değerinin, çalışmanın ilk günü en yüksek değerde olması ve giderek düşmesi de inflamasyonun 48-72 saat önce başlamış olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, E-selektin'in hem sepsis klinik bulgularının ortaya çıktığı dönemde tanıyı destekleyici değerinin ve hem de tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde rolü olmadığını göstermektedir. Bu molekülün, enfeksiyon bulgularının ortaya çıkmadan önce yükselmiş olabileceği fikrinin, interlökin-6 çalışmalarında olduğu gibi enfeksiyon başlangıcından önce alınacak serum örnekleri ile araştırılmasının uygun olduğu inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics* 1979; 64: 60-64.
2. Philip AG. Response of C-reactive protein in neonatal group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 145-148.
3. Mathers NJ, Pohlandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 147-151.
4. Ausgulen R, Arntzen KJ, Hæreid PE, Aag S, Døllner H. Infections in neonates delivered at term are associated with increased serum levels of ICAM-1 and E-selectin. *Acta Pediatr* 1997; 86: 274-280.
5. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F221-F227.

6. Edgar JD, Wilson DC, McMillan SA, et al. Predictive value of soluble immunological mediators in neonatal infection. *Clin Sci* 1994; 87: 165-171.
7. Kuster H, Degitz K. Circulating ICAM-1 in neonatal sepsis. *Lancet* 1993; 341: 506.
8. Aoki S, Imai K, Yachi A. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immun* 1993; 38: 485-490.
9. Newman W, Beall DB, Carson CW. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *J Immun* 1993; 150: 633-654.
10. Tsujisaki M, Imai K, Hirata H. Detection of circulating intercellular adhesion molecule 1 antigen in malignant diseases. *Clin Exp Immun* 1991; 85: 3-8.
11. Tollner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn: clinical studies and Apgar score. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 331-337
12. Yurdakök M, Erdem G, Tekinalp G. Prematüre bebeklerde neonatal sepsisin erken tanısında serum C-reaktif proteinin değeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1992; 35: 289-293.
13. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65: 1036-1041.
14. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 138-144.
15. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 431-435.
16. Abbas AK. Effector mechanism of T cell-mediated immune reactions. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (eds). *Cellular and Molecular Immunology* (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders 1997: 284-288.
17. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Ann Rev of Immunol* 1993; 11: 767-804.
18. Aliefendioğlu D, Erdem G, Tülek N, Yurdakök M. Neonatal and maternal serum levels of soluble ICAM-1 in preeclamptic and normal pregnancies. *Am J Perinatol* 2001; 19: 333-339.
19. Döllner H, Lars Vatten, Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing c-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epid* 2001; 54: 1251-1257.