

# YENİDOĞAN İNFEKSİYONLARINDA TANI VE TEDAVİ MONİTORİZASYONU

Didem ALİEFENDİOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı,  
KIRIKKALE  
didem.aliefendioglu@gmail.com

## ÖZET

*Yenidoğan sepsisi, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde artmış morbidite ve mortalite ile birliktedir. Bu nedenle, enfeksiyonlu bebekler hızlıca tanımlanmalı ve gecikmeden antibiyotik başlanmalıdır. Enfeksiyonun tanınasal testleri yenidoğan sepsisinde faydalıdır. Seri ölçümler tanınasal duyarlılığı ve çoklu belirteç kullanımı tanınasal kesinliği artırabilir.*

**Anahtar sözcükler:** enfeksiyon belirtici, sepsis, yenidoğan

## SUMMARY

### Diagnosis and Treatment Monitorization in Neonatal Infections

*Neonatal sepsis is associated with a high morbidity and mortality, especially in very low birth weight infants. Therefore, infected infants must be promptly identified, and antibiotics started without delay. Diagnostic markers of infection are useful indicators also in neonatal sepsis. Serial measurements of infection markers can improve diagnostic sensitivity, and the use of multiple markers can enhance diagnostic accuracy.*

**Keywords:** infection marker, neonate, sepsis

Yenidoğanın sistemik enfeksiyonlarında erken uyarı işaretleri ve semptomların sıklıkla hafif olması, kolayca gözden kaçabilmesi ve non-spesifik olması tanı koymayı zorlaştırır. Tanı için altın standard olarak kabul edilen kan kültüründen sonuç alabilmek 24-48 saati bulabileceği gibi, enfeksiyon varlığında bile üreme olmayabilir<sup>(34)</sup>. Bu durum tanı ve tedavide gecikmeye veya enfeksiyonun varlığı hakkında yanlış bir yargıya sebep olabilir. Tanı süreci sonrasında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi veya kesilmesine karar verilmesi aşaması da benzer sorunları içerir. Bu makalede, yenidoğan enfeksiyonlarında tanı ve tedavinin monitorizasyonu amacıyla sık olarak kullanılan belirteçler gözden geçirilmiş ve yararlılığı tartışılmıştır.

Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sorunu olan sepsis, ortaya çıkış zamanına göre erken veya geç olarak adlandırılır ve klinik seyir, etken mikroorganizmalar, tedavi yaklaşımı ve mortalite açısından farklılık gösterir. İlk 72 saatte ortaya çıkan enfeksiyon erken

sepsis olarak kabul edilir ve olguların % 2'sini oluşturur. Etkenler sıklıkla Grup B streptokok (GBS), *Listeria monocytogenes* ve *Escherichia coli*'dir. Son yıllarda Grup B streptokok enfeksiyonları azalırken, *E.coli* enfeksiyonlarında artış gözlenmektedir<sup>(34)</sup>. Yetmişiki saatten sonra ortaya çıkan ve bebeklerin yaklaşık % 21'inde görülen geç sepsiste ise çoğunlukla Gram pozitif etkenler saptanır (özellikle koagülaz negatif stafilokoklar). Ayrıca hastane kökenli çoklu direnç gösteren mikroorganizmalar da etken olabilir.

Tanı için sadece klinik bulgular dikkate alınırsa, başlangıçta belirsiz olan bulgular, tanı ve tedavide gecikmeye yol açar ki bu da hızla tablonun ağırlaşması ve ölümlerle sonuçlanabilir. Diğer taraftan, tanıyı gözden kaçırmamak ve gecikmemek için her hastaya tedavi başlamak ise gereksiz antibiyotik kullanımına sebep olur ve ek sorunlar getirir. Bu nedenle enfeksiyon olduğunu kesin olarak tanımlayabilmek, enfeksiyonu olmayan hastaları ayırabilmek ve gecikmeden antibiyotik başlayabilmek için klinik

bulguların laboratuvar incelemesi ile desteklenmesi gereklidir. Bu destek sadece tanı koyma aşamasında değil, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavinin sonlandırılmasında da devam eder.

Yenidoğan sepsisi, inflamatuvar yanıtı yol açar. Bu nedenle tanı ve tedavi izleminde sıklıkla bu süreçte rol oynayan mediyatörler kullanılır ve infeksiyon belirteçleri olarak adlandırılır. Kullanmakta olduğumuz infeksiyon belirteçlerinin klinik özellikleri eşik değeri (Cut off değeri), özgüllük (spesifite), duyarlılık (sensitivite), pozitif tahmin değeri (PPV) ve negatif tahmin değeri (NBV) ile tanımlanırken, laboratuvar özellikleri, kullanılan belirtecin biyokimyasal olarak stabil olması, uygun "pencere aralığına" sahip olması (24-48 saat yüksek kalmalı), çok az kan örneğinde ölçülebilir olması ve ölçüm metodunun kolay olması olarak özetlenebilir. Bu özelliklere dayanarak, iyi tanımlanmış bir "eşik değeri" olan, duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 85'in üstünde, PPV'si % 85'in üstünde ve NPV'si % 100 olan bir belirteç ideal olarak kabul edilir<sup>(24)</sup>.

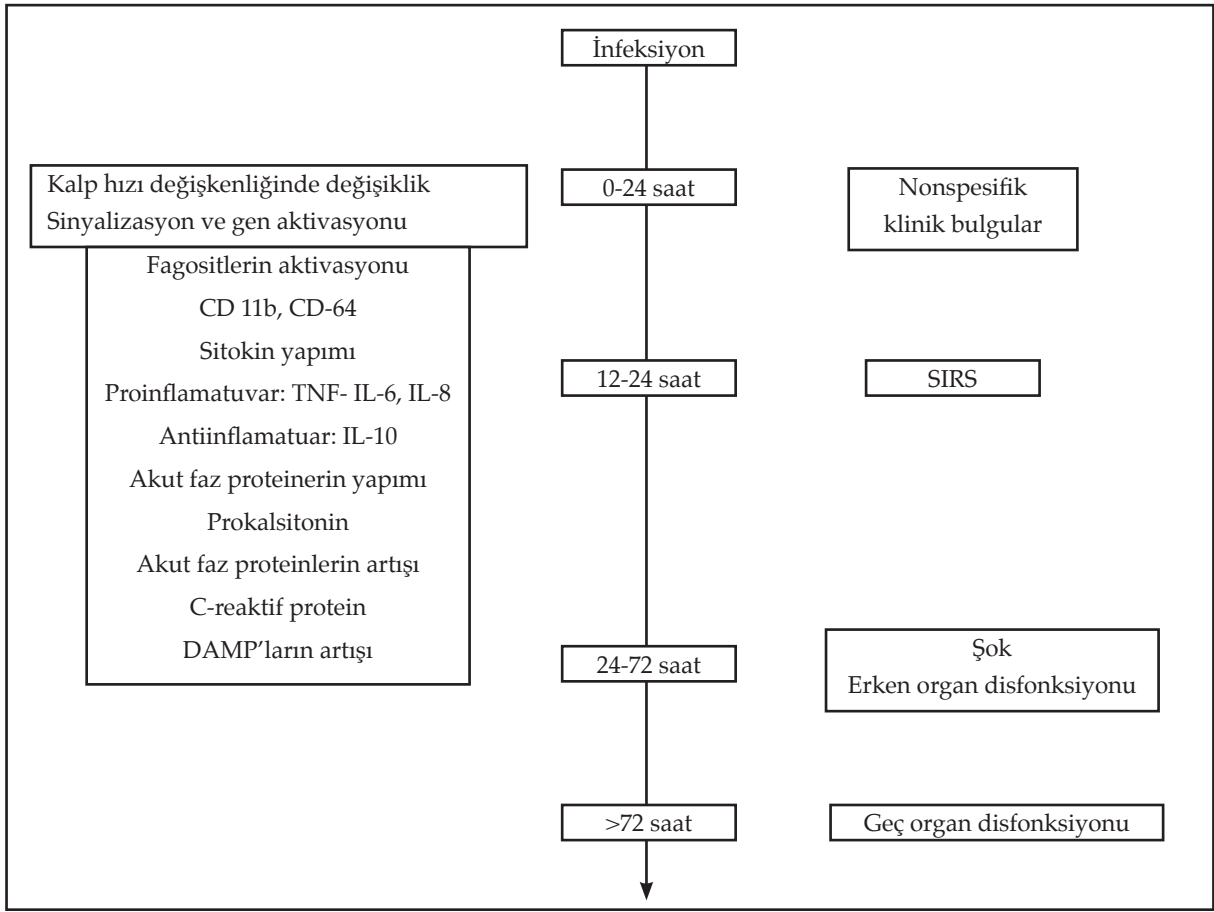
Klinik bulguları ile sepsis düşünülen yenidoğanlarda yaklaşım, sepsis taraması olarak adlandırılan laboratuvar incelemelerinin yapılması ve kültürlerinin alınmasının ardından, erken veya geç sepsis olmasına göre, olası etkenler göz önüne alınarak ampirik tedavi başlanmasıdır. Daha sonra ise, kan kültüründe etken izole edilebilmişse etkene göre tedavi değiştirilmektedir. Ancak, sepsis tanısında altın standard olarak kabul edilen kan kültüründe etkenin izole edilebilme sıklığı merkezden merkeze değişiklik göstermekle birlikte hiçbir zaman % 100'e ulaşmaz. Bu nedenle tanı koymak ve tedavinin gidişini değerlendirebilmek için hızlı ve kesin sonuç alabileceğimiz ek tetkiklere ihtiyaç vardır.

İnfeksiyon taramasında ilk sırayı sıklıkla, tam kan sayımı ve periferik yaymanın değerlendirilmesi alır. Beyaz küre (BK) sayısı, nötrofil sayısı, immatür nötrofil sayısı, immatür / nötrofil (I/T) oranı yanısıra nötrofil morfolojisi (vakuolizasyon, toksik granülasyon, Döhle cisimcikleri, intrasellüler bakteri görülmesi) ve trombosit sayısının değerlendirilmesi tanıda yardımcı hematolojik ölçümleri oluşturur. Ayrıca infeksi-

yonun inflamasyon yanısıra, koagülasyon ve fibrinolizisi de tetiklemesi nedeniyle klinik bulgulara göre D-dimer, fibrinojen, trombin-antitrombin III kompleksi (TAT), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve plazminojen doku aktivatörü (tPA) gibi ölçümler de eşlik edebilir<sup>(21)</sup>.

Sepsisi düşündüren klinik bulguların varlığında tanıyı desteklemek veya dışlamak için ilk basamakta kullanılan hematolojik belirteçler arasında bulunan beyaz küre ve nötrofil sayısının duyarlılığı % 17 ile 90, özgüllüğü ise % 31 ile 100 arasında değişir<sup>(7)</sup>. Kan kültüründe üreme olan olguların % 50'sinde BK sayısı normaldir, % 75'inde ise nötrofil sayısında anormallik gözlenir. Nötrofil sayısı, BK sayısından daha değerlidir. Nötrofil sayısındaki anormallik genellikle nötropeni şeklindedir. Ancak infeksiyon dışı nedenlerle de (annede hipertansiyon, şiddetli perinatal asfiksi, intraventriküler kanama) nötropeni gelişebileceği unutulmamalıdır. Tanı koymak veya dışlamak için, I/T oranı en duyarlı hematolojik ölçümdür<sup>(7)</sup>. Sepsisi dışarda bırakmak için, maksimum oran ilk 24 saatte 0.16, 24 saatten sonra ise 0.12'dir. Duyarlılığı % 60 ile 90 arasında geniş bir aralıkta değişir. İnfeksiyon etkeni ile hematolojik belirteçlerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, BK sayısı, nötrofil sayısı ve I/T oranı Gram negatif infeksiyonlarda daha düşük bulunmuştur<sup>(31)</sup>. Uzun bir ayırıcı tanı listesi olmakla birlikte, trombositopeni (< 100,000) de yenidoğan sepsisine eşlik edebilir. Kanıtlanmış sepsisli bebeklerde trombositopeninin Gram negatif infeksiyonlarda daha uzun sürdüğü ve sepsis başlangıcında ciddi trombositopeni gözlenmesi yanı sıra, çok düşük değerlere inmesi, uzun sürmesi ve transfüzyon gereksiniminin artmış olmasının kötü prognozu yansıttığı bildirilmektedir<sup>(4)</sup>. Sepsis nedenli nötropeni genellikle 24 saatten kısa sürerken, trombositopeni daha geç gelişir ve genellikle 1-3 hafta sürer<sup>(14)</sup>.

Aşağıdaki şekilde (Şekil 1) infeksiyonun seyri sürecinde, klinik bulguların gidişi ve mediyatörlerin artışı zamansal ilişki (ortaya çıkış sırası) gözetilerek şematize edilmiştir<sup>(32)</sup>. Bakteri veya endotoksin tarafından uyarılan nötrofil yüzey belirteçlerinin artışı, infeksiyonun başlangıcında yer alır. Aktif infeksiyonda özellikle CD



Şekil 1. Sepsiste belirteçlerin artışı<sup>(32)</sup>.

11B ve CD64 artış gösterir<sup>(24)</sup>. CD11B, beta2 integrin adhezyon molekülünün alfa subunitidir<sup>(12)</sup>. Duyarlılığı % 96 ile 100 arasında değişirken, özgüllüğü % 100 olarak bulunmuştur<sup>(27)</sup>. CD64 içinse bu değerlerin sırasıyla % 80 ile 97 arası ve % 90 olduğu bildirilmektedir<sup>(3,26)</sup>. Bu süreci sitokin yapımı izler. Sitokinlerden tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), septik şok ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu patogenezinde rol oynayan çok önemli bir mediyatör olmasına rağmen, tanısal değeri, interlökin-6 (IL-6) veya IL-8 kadar yüksek değildir<sup>(9)</sup>. IL-6, inflamatuvar uyarıya yanıt olarak monositler, endotel hücreleri ve fibroblastlardan salınır. T hücrelerini aktive eder, B hücrelerinden antikor salınmasını uyarır ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasını artırır. IL-6 enfeksiyonda, erken konakçı yanıtında önemli bir sitokindir ve enfeksiyonun başlangıcında yüksek duyarlılık (% 89) ve negatif tahmin değerine (% 91) sahiptir<sup>(25)</sup>. IL-6 düzeyi

24 saatte bazal değerine iner. O nedenle sepsis tanısında erken belirteçtir. IL-8'in birçok özelliği IL-6'ya benzemektedir. Sistemik enfeksiyon ve inflamasyona yanıt olarak aktive fagositler tarafından üretilir ve duyarlılığı % 80'den fazla, özgüllüğü ise % 100'e yakındır<sup>(35)</sup>. IL-6, karaciğerde C reaktif protein (CRP), fibrinojen ve Serum Amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarının yapımını uyarır. CRP, karaciğerde, enfeksiyon veya doku hasarı nedenli olarak 6-8 saat içinde sentezlenir. Yarı ömrü 19 saattir ve akut faz cevabı süresince bazal değer 1000 katına çıkabilir<sup>(30)</sup>. Seri ölçümlerle (24. ve 48. saatte) duyarlılığı artar<sup>(23)</sup>. Özgüllüğü ve pozitif tahmin değeri % 93 ile 100 arasında değişir<sup>(29)</sup>. Klasik yoldan kompleman aktivasyonu ve fagositozun artışından sorumludur. Serum Amiloid A proteinini (SAA) ise, bir diğer akut faz reaktanı olup IL-1 ve TNF-alfa ile yapımı uyarılan bir apolipoproteindir. Serum Amiloid A, CRP'ye göre ilk

24 saatte daha hızlı bir artış gösterir ve prognoz açısından daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmektedir<sup>(8)</sup>. Hepatik hücreler ve monositlerden salınan prokalsitonin (PCT) ise bakteriyel endotoksin veya sepsis-ilişkili sitokinlerin uyarısı ardından 4 saat içinde artmaya başlar, 6. saatte en yüksek düzeye ulaşır ve 24 saat yüksekliği devam eder<sup>(17)</sup>. Yarılanma ömrü 25-30 saattir ve enfeksiyonun başlangıcından 2-3 gün sonra normal düzeylerine iner. Duyarlılık ve özgüllük açısından CRP'ye göre daha üstün olduğu bildirilmektedir (sırasıyla % 87 ve 100)<sup>(16)</sup>. Ayrıca esas olarak septik durumlarda artış göstermesi, viral enfeksiyonlar, hipoksemi, aspirasyon ve doğum travması gibi non-infektif durumlarda normal olması veya çok az yükseklik göstermesi nedeniyle de CRP veya IL-6'ya göre daha değerlidir<sup>(37)</sup>.

Çalışmalar, erken veya geç başlangıçlı sepsis tanısında, farklı belirteçlerin faydalı olabileceğini göstermektedir. Örneğin, CD11B erken sepsis tanısında kullanılırken, CD64'ün hem erken hem de geç başlangıçlı sepsiste oldukça etkin bir tanı aracı olduğu belirtilmektedir<sup>(7,36)</sup>. Erken sepsisli yenidoğanlarda CRP, IL-6 ve PCT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, neonatal sepsis tanısında IL-6 ve CRP istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; erken ve geç sepsis ayrımında sadece IL-6 anlamlı bulunmuştur<sup>(13)</sup>. IL-8'in ise, hem erken hem de geç sepsiste yüksek bulunabileceği bildirilmektedir<sup>(35)</sup>. Serum Amiloid A proteini de geç sepsisin tanısında faydalıdır<sup>(2)</sup>. Enfeksiyon belirteçlerinin inflamatuvar süreçte farklı zamanlarda yükselmesi, duyarlılığı ve özgüllüğünün alındığı zamana göre değişmesi nedeniyle önemlidir. Örneğin IL-6 düzeyleri sepsisin 0. saatinde artış gösterir ve 24 saatten sonra bazal düzeylere ulaşırken, CRP artışı 1-5. günler arasında olmaktadır<sup>(22)</sup>. Bu nedenle, enfeksiyonun başlangıcında IL-6'nın duyarlılığı ve negatif tahmin değeri, CRP ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Sepsis tanısında, IL-6 erken ve duyarlı, CRP ise geç ve özgüllüğü yüksek bir belirteçtir. Enfeksiyon sırasında serum PCT düzeylerinin de daha geç yükseldiği, bu nedenle yenidoğan sepsisinin erken tanısında iyi bir belirteç olmadığı bildirilmektedir<sup>(38)</sup>.

İnfeksiyon belirteçlerinin tek başına kulla-

nımına göre birlikte kullanımının daha faydalı olduğu bildirilmektedir. Örneğin, en sık kullanılan ölçümlerden ikisi olan PCT'nin CRP ile birlikte değerlendirilmesi, sepsis tanısında duyarlılığını artırmaktadır<sup>(6)</sup>. Yine, IL-8'in CRP veya nötrofil yüzey belirteci olan CD11b ile birlikte ölçümü, tanısal değerini artırmaktadır<sup>(2,3)</sup>. Ayrıca, sepsisin erken tanısında en duyarlı belirteçler olarak tanımlanan PCT, IL-6, IL-8 ve CD11B'nin daha geç artış gösteren ve özgüllüğü yüksek, CRP ve CD64 ile birlikte kullanımının da tanısal kesinliği artıracağı bildirilmektedir<sup>(25,26)</sup>. Sepsis tanısında hematolojik ölçümlerin birlikte kullanımının tanısal değerinin araştırıldığı bir çalışmada ise, lökosit sayısı ( $< 10 \times 10^9/L$ ); nötrofil sayısı ( $< 8 \times 10^9/L$ ), I/M ( $> 0.25$ ); I/T oranı ( $> 0.14$ ); band sayısı ( $> \% 15$ ) ve trombosit sayısı ( $< 150 \times 10^9$ ) için parantez içinde belirtilen eşik değerler tanımlanmış ve bu değerlere göre puanlama yapılarak, bir hematolojik skorlama sistemi geliştirilmiştir<sup>(20)</sup>. Sepsis geliştirme riski açısından, skoru 0 ile 3 arasında olanlar düşük, 4 ile 6 arasında olanlar orta ve üstünde olanlar ise yüksek risk grubu olarak tanımlanmıştır. Hematolojik skoru 3 veya üstünde olanlar için duyarlılık % 86, ve NPV % 96 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise klinik bulgular, hematolojik incelemeler ve venöz kateter kalış süresinin de gözönüne alındığı bir skorlama sistemi oluşturulmuş ve özellikle geç sepsiste yarar sağlayabileceği bildirilmiştir<sup>(28)</sup>.

Tanısal amaçla kullanımda olduğu gibi, antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar vermede de CRP'nin faydalı olduğu bildirilmektedir<sup>(10)</sup>. CRP'nin normale dönmesi antibiyotik kesilmesi için bir kriter olarak kullanılabilir ve ardışık ölçümler negatif tahmin değerini % 100'e ulaştırabilir<sup>(18)</sup>. 32 hafta ve üstünde, 1.500 gram ve üstünde, kültürde üremesi olan sepsisli bebeklerle yapılan randomize bir çalışmada, antibiyotik tedavisinin 10 veya 14 günlük sürede sonlandırıldığında, tedavi etkinlikleri karşılaştırılmış ve iki grup arasında prognoz açısından fark bulunmamış, hastanede kalma süresinin 10 günlük tedavi grubunda daha kısa olduğu gösterilmiştir<sup>(15)</sup>. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi kan kültürü ve CRP sonuçlarına dayandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, uygun antibiyotik seçildiğinde tedavinin 7. gününde,

linik remisyon sağlanmış ve CRP bazal değerlere dönmüşse tedavinin 10. günde kesilebileceği ve 10 günlük tedavinin 14 günlük tedavi kadar etkin olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak, antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinde CRP'nin etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, CRP'nin tedavi süresini belirlemede orta derecede duyarlı (% 78) ve negatif tahmin değerinin % 86 olduğu, CRP'nin antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinde tek başına anlamlı olamayacağı belirtilmiştir<sup>(1)</sup>. CRP yanında diğer belirteçlerin rolü de araştırılmış, term ve terme yakın bebeklerde, erken başlangıçlı sepsiste ardışık PCT ölçümlerinin antibiyotik tedavi süresini kısaltabileceği ve PCT düzeylerinin enfeksiyonun şiddeti yanısıra tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesinde de faydalı olabileceği bildirilmektedir<sup>(19,33)</sup>. Benzer şekilde sepsisin izleminde seri protein C ölçümünün de faydalı olabileceği<sup>(5)</sup>, düşük protein C düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuş<sup>(23)</sup> ve protein C düzeylerinin sepsiste faydalı bir prognoz belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinde de belirteçlerin birlikte kullanımı yararlı bulunmuştur. Geç başlangıçlı sepsis tanısında en iyi kombinasyon olduğu öne sürülen CRP + IL-6 kombinasyonunun, antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında da kullanılabileceği önerilmiştir.

Sonuç olarak, enfeksiyon belirteçlerinin yenidoğan enfeksiyonlarının tanısı için kullanımını destekleyen daha çok kanıt bulunmaktadır. Enfeksiyon belirteçlerinin çoğu inflamatuvar süreçte farklı zamanlarda ortaya çıkan ve yüksek kalma süresi değişen mediyatörlerdir. Bu nedenle, aynı belirtecin tekrarlayan ölçümleri tanı duyarlılığını, birden fazla belirteç kullanımı ise tanı kesinliğini artırır. Tedavi süresinin belirlenmesi ve antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında da aynı belirteçlerin yararlı olabileceği bildirilmiş ancak daha az sayıda çalışma ile desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Al-Zwaini EJ. C-reactive protein: a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal septicaemia? *East Mediterr Health J* 2009;15(2):269-75. PMID:19554972
2. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R et al. Serum amyloid A protein is a useful inflammatory marker during late-onset sepsis in preterm infants, *Biol Neonate* 2005;87(2):105-10. <http://dx.doi.org/10.1159/000081979> PMID:15539766
3. Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker, *Pediatrics* 2008;121(1):129-34. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-1308> PMID:18166566
4. Bhat MA, Bhat JI, Kawoosa MS, Ahmad SM, Ali SW. Organism-specific platelet response and factors affecting survival in thrombocytopenic very low birth weight babies with sepsis, *J Perinatol* 2009;9(10):702-8. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2009.72> PMID:19554015
5. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, Kumle B, Piper S. Changes of the hemostatic network in critically ill patients-is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? *Crit Care Med* 2000;28(2):445-50. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200002000-00026> PMID:10708181
6. 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(1):54-8. PMID:8265324
7. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review, *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(5):362-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199505000-00005> PMID:7638010
8. Dandona P, Nix D, Wilson MF et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects, *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6):1605-8. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.79.6.1605>
9. Döllner H, Vatten L, 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 Epidemiol* 2001;54(12):1251-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00400-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00400-0)
10. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Högel J, Pohlandt F.

- C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection, *Pediatrics* 1997;99(2):216-21. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.99.2.216> PMID:9024449
11. Fisher CJ, Yan SB. Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases, *Crit Care Med* 2000;28(9 Suppl):S49-56. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200009001-00011> PMID:11007198
  12. Fjaertoft G, Håkansson L, Ewald U Foucard T, Venge P. Neutrophils from term and preterm newborn infants express the high affinity Fcγ-receptor I (CD64) during bacterial infection, *Pediatr Res* 1999;45(6):871-6. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199906000-00016> PMID:10367781
  13. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants, *Acta Paediatr* 2001;90(9):1025-32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb01359.x>
  14. Funke A, Berner R, Traichel B et al. Niemeyer CM: Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia, *Pediatrics* 2000;106(4Pt 1):45-51. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.106.1.45> PMID:10878148
  15. Gathwala G, Sindwani A, Singh J, Choudhry O, Chaudhary U. Ten days vs. 14 days antibiotic therapy in culture-proven neonatal sepsis, *J Trop Pediatr* 2010;56(6):433-5. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmq012> PMID:20185560
  16. Gendrel D, Assicot M, Raymond J et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection, *J Pediatr* 1996;128(4):570-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70374-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70374-8)
  17. Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting, *Ann Clin Biochem* 2002;39(Pt 2):130-5. <http://dx.doi.org/10.1258/0004563021901874> PMID:11928760
  18. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis, *Adv Neonatal Care* 2003;3(1):3-13. <http://dx.doi.org/10.1053/adnc.2003.50010> PMID:12882177
  19. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial, *Crit Care* 2009;13(3):R83. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7903> PMID:19493352 PMCID:2717450
  20. Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis, *J Paediatr Child Health* 2002;38(5):459-64. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1754.2002.00018.x> PMID:12354261
  21. Mautone A, Giordano P, Montagna O et al. Coagulation and fibrinolytic systems in the ill preterm newborn, *Acta Paediatr* 1997;86(10):1100-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb14816.x> PMID:9350893
  22. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection, *J Pediatr* 1996;129(4):574-80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70123-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70123-3)
  23. Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG et al. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications, *Crit Care Med* 2000;28(7):2209-16. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200007000-00005> PMID:10921542
  24. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(3):F229-35. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2002.023838> PMID:15102726 PMCID:1721679
  25. Ng PC, Cheng SH, Chui KM et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecules, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77(3):F221-7. <http://dx.doi.org/10.1136/fn.77.3.F221> PMID:9462194 PMCID:1720722
  26. Ng PC, Li K, Wong RP, Chui KM, Wong E, Fok TF. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants, *Pediatr Res* 2002;51(3):296-303. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200203000-00006> PMID:11861933
  27. Nupponen I, Andersson S, Järvenpää AL, Kautiainen H, Repo H. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis, *Pediatrics*

- 2001;108(1):E12.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.108.1.e12>  
 PMid:11433091
28. Okascharoen C, Sirinavin S, Thakkinstian A, Kitayaporn D, Supapanachart S. A bedside prediction- scoring model for late-onset neonatal sepsis, *J Perinatol* 2005(12);25:778-83.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211404>  
 PMid:16281050
  29. Polin RA, Randis TM. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis, *Genome Med* 2010;2(9):58.  
<http://dx.doi.org/10.1186/gm179>  
 PMid:20828428 PMCid:3092109
  30. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders, *Pediatrics* 1993;92(3):431-5.  
 PMid:8361798
  31. Sarkar S, Bhagat I, Hieber S, Donn SM. Can neutrophil responses in very low birth weight infants predict the organisms responsible for late-onset bacterial or fungal sepsis? *J Perinatol* 2006;26(8):501-5.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211554>  
 PMid:16761008
  32. Srinivasan L, Harris MC. New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis, *Curr Opin Pediatr* 2012;21.
  33. Stocker M, Fontana M el Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial, *Neonatology* 2010;97(2):165-74.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000241296>  
 PMid:19776651
  34. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network, *Semin Perinatol* 2003;27(4):293-301.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(03\)00046-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(03)00046-6)
  35. Vigushin D, Pepys M, Hawkins P. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease, *J Clin Invest* 1993;91(4):1351-7.  
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI116336>  
 PMid:8473487 PMCid:288106
  36. Weinschenk NP, Farina A, Bianchi DW. Premature infants respond to early onset and late-onset sepsis with leukocyte activation, *J Pediatr* 2000; 137(3):345-50.  
<http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2000.107846>  
 PMid:10969258
  37. Weirich E, Rabin RL, Maldonado Y et al. Neutrophil CD11b expression as a diagnostic marker for early-onset neonatal infection, *J Pediatr* 1998;132(3 Pt 1):445-51.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70018-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70018-6)
  38. Yılmaz C, Dilmen U, Kaya İS, Uyal F, Önal E. Yenidoğan sepsis tanısında Crp, İl-6 ve prokalsitoninin karşılaştırılması, *Tıp Araştırma Derg* (2009).