

ARAŞTIRMA

Yenidoğan sepsis tanısında CRP, IL-6 ve prokalsitoninin karşılaştırılması

Cahide Yılmaz¹, Uğur Dilmen², İ.Safa Kaya³, Füsün Uysal³, Esra Önal⁴

¹Hatay Devlet Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği Hatay,

²Zekai Tahir Burak Eğitim Araştırma Hastanesi Yeni Doğan ABD Ankara,

³Özel Güven Hastanesi Yenidoğan Kliniği Ankara,

⁴Gazi Üniversitesi Tıp fakültesi Yeni Doğan ABD Ankara

Özet

Amaç: Yenidoğan sepsisinde erken tanı prokalsitoninin bir enfeksiyon belirtici olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek.

Yöntem: Bu çalışmaya sepsis tanısıyla yenidoğan ünitesinde yatan 16 yenidoğan ve sepsisi olmayan 16 yenidoğan alındı. Sepsisi olan hastaların 8 tanesinde erken geri kalanlarında da geç neonatal sepsis vardı. Hastalardan ve kontrol grubundakii yenidoğanlardan başvuruda, 1., 2., 3. ve 5. günlerde IL-6, CRP ve PCT alınarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Erken neonatal sepsis tanısında IL-6 ve CRP istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; erken ve geç sepsis ayrımında sadece IL-6 anlamlı bulunmuştur. IL-6 düzeylerinin sepsis grubunda 0-5. Günlerde; CRP'nin ise, 1-5. günlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi.

Sonuç: Yenidoğan sepsisin erken tanısında serum PCT düzeyleri kullanışlı bir belirteç değildir.

Anahtar Kelimeler: yenidoğan, sepsis, prokalsitonin, CRP, IL-6

In diagnosis of neonatal sepsis make a comparison il-6, CRP and procalcitonin

Aim: The aim of this study was to determine the importance of PCT as a diagnostic marker in neonatal sepsis.

Methods: The study was included totally 36 newborn (16 of 32 newborn with sepsis as patient group, remaining 16 newborn without infection but hospitalized because of other causes as control group). In patient group, 8 of them was diagnosed as early neonatal sepsis, remaining 8 patient was diagnosed as late neonatal sepsis. Blood samples for IL-6, CRP, PCT was taken on first, second, third and fifth day of admission.

Result: Although both IL-6 and CRP levels were found to be statistically significant in diagnosis of early neonatal sepsis, but only IL-6 level was found to be statistically significant in discrimination of early and late neonatal sepsis's diagnosis. The differences of IL-6 and CRP levels were determined as statistically significant on 0-5 days and 1-5 days respectively.

Coclusion: In conclusion, we emphasized that PCT was found to be statistically unimportant in diagnosis of early neonatal sepsis.

Key Words: newborn, sepsis, procalcitonin, CRP, IL-6

Yenidoğan sepsisinde kliniğin hızlı ve fatal seyretmesinden dolayı tanının erken konulması çok önemlidir. Klinik bulgular spesifik olmayıp, tanı için çoğu zaman laboratuvar testleri ile tanının desteklenmesi gerekir (1).

Glikoprotein yapısında, kalsitonin öncüsü bir peptit olan Prokalsitonin (PCT) inflamasyona cevap olarak salınmaktadır. Yenidoğan sepsisinin erken tanısında PCT'nin yeri ile ilgili çalışmalarda değişik sonuçlar vardır (2). Bu çalışmanın amacı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sepsis düşünülen vakalarda PCT, IL-6 ve CRP düzeyleri belirlemek, bu parametrelerin

Yazışma Adresi:

Dr. Cahide YILMAZ

Hatay Devlet Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği Hatay.

e-mail: drcahideyilmaz@hotmail.com

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda perinatal risk faktörleri ve özellikleri

	Sepsis grubu (n=16)	Kontrol grubu (n=16)	P
Gestasyonel yaş (hafta)	36 (30-41)	37.6 (32-40)	0.4
Doğum ağırlığı (gr)	2600 (925-4500)	2900 (750-3980)	0.3
Apgar (1.dk)	8 (7-9)	8.9 (8-9)	0.001 *
Apgar (5.dk)	9 (8-10)	9.9 (9-10)	0.002 *
Postnatal yaş (gün)	9 (1-30)	3.6 (1-12)	0.6
Peripartum ateş	2	2	0
Doğum şekli (NVY / C/S)	6/10	5/11	0.72
EMR	4	2	0.035 *
Resusitasyon	2	2	0
Peripartum antibiyotik	2	2	0
Cinsiyet(K/E)	9/7	11/5	0.3

İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar (*) işareti ile gösterildi.(n:vaka sayısı)

yenidoğan sepsisinde tanısal değerini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Ağustos 2000 ve Şubat 2001 tarihleri arasında, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis ön tanısıyla izlenen ve klinik olarak sepsis tanısı alan, 16 yenidoğan (gestasyonel yaşları 30-41 hafta) dahil edildi. Sepsis düşünülen yenidoğanlarda, son trimestirde annede ürogenital infeksiyon hikayesi, peripartum ateş, erken memran ruptürü hikayesi sepsis için risk faktörü olarak kabul edildi. Yine hastanın resüsite edilmesi, fizik muayenede ateş, taşikardi, takipne, hepatomegali, abdominal distansiyon, apne, reflekslerin azalması, laboratuvar tetkiklerinden beyaz küre düşüklüğü veya yüksekliği, bandemi, IL-6 ve CRP yükseklikleri, sepsis tanısında destekleyici kriterler olarak kabul edildi.

16 sepsis vakasının 8'i erken sepsis, 8'i geç neonatal sepsis olarak kabul edildi. İlk 72 saat içerisinde enfeksiyon olduğu kabul edilen vakalar erken neonatal sepsis, 72 saatten sonra sepsis tanısı alan vakalar ise geç neonatal sepsis olarak tanımlandı. PCT, IL-6, CRP serum seviyeleri, sepsis tanısı düşünülen yenidoğanlardan antibiyotik tedavisi başlanmadan önce ve tedavinin 1., 2., 3. ve 5. günü olmak üzere beş kez değerlendirildi. PCT'ye immünoluminometrik assay metodu ile bakıldı. (Lialisan, Brahm, SPCT, Byk-Sangtec Diagnostica, Dietzenbach-Germany) PCT için tüpe alınan kan, bir saat içinde santrifüj edildi ve serumlar -20°C'da saklandı.

CRP ve IL-6 için alınan kanlar, santrifüj edildikten sonra, bekletilmeden hemen çalışıldı. CRP, nephelometry (Dade Behring, Marburg GmbH/ Germany), IL-6 Kemiluminesans İmmüno Essey metodu ile (İmmulite, DPC , CA, Los Angeles) çalışıldı. Sepsis grubundaki her hastadan antibiyotik tedavisi öncesinde iki kan kültürü alındı. 1-3 cc'lik kan aerop ve anaerop pediatrik BACTEC kültür vasatlarına ekildi. BACTEC 9050 (Becton Dickinson, USA) kan kültür cihazında 7 gün vasatlar bekletildi. Bu süre içinde üreme olanlar gram boyası ile boyandı ve kültür vasatlarına pasaj yapılarak üremeye göre idendifikasyon yapıldı. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubundaki vakalar ise sepsis ve diğer enfeksiyonları olmayan, başka bir nedenle yenidoğan yoğun bakım servisine yatışı olan yenidoğanlar dahil edildi. Kontrol grubundan da CRP, IL- 6 ve PCT düzeyleri 0,1,2,3 ve 5. günlerde çalışıldı.

İstatistikler isin SPSS programı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında CRP, IL-6, PCT, yaş, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, kalsiyum, değerlerini karşılaştırmak için Man-Whitney U testi kullanıldı. Ortalama (min-max) değerler bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, fizik muayene bulguları, tedavi yöntemlerini karşılaştırmalar için X² testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkileri saptamak için Sperman korelasyon analizi kullanıldı. Grup içi rakamsal verileri karşılaştırmak için Wilcoxon testi kullanıldı. Ortalama(min-max) bulundu. p<0.05 değerler istatistiksel olarak önemli, p>0.05 değerleri istatistiksel olarak önemsiz kabul edildi.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda CRP, IL-6 ve PCT'nin karşılaştırması.

	Sepsis grubu (n=16)	Kontrol grubu (n=16)	p
CRP (mg/L)			
0. gün	18.1 (3.6-99.3)	5.68 (3-20.8)	0.02*
1. gün	27.8 (3.4-111.2)	4.06 (2-7.7)	0.0001*
2. gün	15.8 (3.4-66.4)	3.86 (2-6.7)	0.003*
3. gün	10.9 (3.4-73.4)	4.06 (3-8.3)	0.067
5. gün	15.2 (3.4-172.5)	3.66 (3-4)	0.1
IL-6 (pg/mL)			
0. gün	209.4 (17.4-1200)	16 (4-97)	0.0001*
1. gün	20.33 (4-76.4)	11.3 (3.7-37.5)	0.11
2. gün	13.2 (4-48)	9.6 (3-36)	0.2
3. gün	82.7 (3-1200)	10 (3-55)	0.6
5. gün	13.6 (4-97.5)	6.5 (3-17)	0.2
PCT (ng/mL)			
0. gün	0.9 (0.09-6.46)	0.66 (0.09-4.22)	0.8
1. gün	3.5 (0.09-32.98)	2.68 (0.09-20.7)	0.25
2. gün	2.08 (0.09-11.37)	1.79 (0.09-22.6)	0.5
3. gün	0.4 (0.09-1.56)	0.45 (0.09-4.5)	0.25
5. gün	0.7 (0.09-9.11)	0.15 (0.09-0.51)	0.9

Bulgular

Sepsis grubu ve kontrol grubu pranatal ve postnatal demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında 1. ve 5. Apgar değerleri ve EMR açısından fark vardı. Sepsis grubunda 1. 5. dakika Apgar değerleri kontrol grubuna göre düşüktü. Hasta grubunda EMR iki kat daha fazla olup, istatistiksel açıdan anlamlı idi ($P<0.35$) (Tablo 1.). CRP, IL-6 ve PCT açısından her iki grup karşılaştırıldığında CRP 0., 1. ve 2. günlerde, IL-6 düzeyi sadece 0. günde sepsisli hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. PCT düzeyleri hiçbir günde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2). 16 vakalıklı sepsis grubunda 8 vaka erken 8 vaka geç neonatal sepsis tanısı almıştır. IL-6'nın erken neonatal sepsisli hastalarda en yüksek değerde bulunduğu gün tedavinin başlamasından önceki olarak kabul edilen 0. günde idi (729 pg/ml). Geç neonatal sepsis grubunda IL-6'nın en yüksek değeri yine 0. günde idi (183pg/ml). Erken ve geç neonatal sepsis ayırımında IL- 6 düzeyleri, 0.

günde anlamlı bulundu ($p<0.05$). 1,2,3 ve 5.günlerde istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). CRP erken ve geç neonatal sepsis ayırımında 0.,1., 2. ve 3. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). PCT erken ve geç neonatal sepsis ayırımında 0., 1., 2., 3. ve 5.günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tartışma

Sepsis, antimikrobiyal tedavideki yeni gelişmelere, destekleyici tedavide ki ilerlemelere rağmen, mortalite oranları halen yüksek olup, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde önemli bir sorun olarak dikkat çekmektedir (3,4). Yenidoğan sepsisi tanısında tek başına veya birarada kullanılan markerların hepsinin antibiyotik tedavisini yönlendirmedeki önemi tartışmalıdır (5). Sepsis tanısında CRP'nin tek başına tanıyı desteklemede yetersiz olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakta ancak diğer markerler ile kombinasyonu yapılarak değerlendirilmesinin uygun olduğu ifade edilmektedir. Yenidoğan

Tablo 3. Erken ve Geç Neonatal Sepsiste CRP, IL-6 ve PCT'nin Karşılaştırması.

	Erken Neonatal Sepsis Grubu N=8	Geç Neonatal Sepsis Grubu n=8	p
CRP mg/L			
0. gün	10.5 (3.6-25.8)	25.4 (3.7-99.3)	0.1
1. gün	30.4 (3.7-111.2)	25.2 (3.4-98.5)	0.9
2. gün	18.1(3.7-46)	13.4 (3.4-66.4)	0.5
3. gün	8.6 (3.4-19.6)	13.2 (3.4-73.4)	0.5
5. gün	4.8 (3.4-7)	25.6 (3.4-172.5)	1.0
IL-6 (pg/mL)			
0. gün	235 (37-729)	183 (17-120)	0.04*
1. gün	28 (6.8-76.4)	12.6 (4-42.5)	0.09
2. gün	12.46 (4-18.7)	13.9 (4-48.2)	0.4
3. gün	7.4 (3-19.3)	158 (4-1200)	0.1
5. gün	9.1 (4-27.4)	18.2 (4-97.5)	0.7
PCT (ng/mL)			
0. gün	0.3 (0.09-0.99)	1.49 (0.09-6.46)	0.3
1. gün	5.83 (0.9-32.9)	1.27 (0.09-4.05)	0.7
2. gün	2.1 (0.9-9.18)	1.97 (0.09-11.37)	0.9
3. gün	0.5 (0.09-1.56)	0.4 (0.09-1.39)	0.9
5. gün	0.21 (0.09-0.5)	1.23 (0.09-3.11)	0.4

sepsisinde CRP'nin sensitivitesi % 60, enfeksiyonsuz yeni doğan grubunda ise % 81.5 olarak bulunmuştur (6). Krediet ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada CRP ile İ/T tespitinin sepsis teşhisinde sınırlı bir test olduğunu sonucuna varmışlardır (7). Nga PC ve arkadaşları yaptıkları çalışmada interlökin 6 ve CRP'nin 0. gün birlikte, veya CRP'nin 2. gün ölçümünde geç başlangıçlı enfeksiyon tanısında sensitivitesinin % 98, spesifitesini % 91, pozitif prediktif değerini % 98 olarak bulmuşlar; CRP'nin IL-6 ile kombinasyonunun 48 saatte bakteriyel enfeksiyonun erken tanısı için ideal takip yöntemi olduğunu açıklamışlardır (8). Çalışmamızda CRP düzeyleri sepsisli vakalarda 0., 1., 2. günlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. CRP'nin 0-3, 1-2, 1-3, 1-5 , 2-3 günler arasında

gösterdiği farklar, sepsisli vakalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi. CRP'nin erken ve geç neonatal sepsis ayrımında ise, 0., 1., 2., 3., ve 5. günlerde istatistiksel olarak her ki grup arasında anlamlı olmadığı tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda yaşamın ilk haftasında IL-6 , enfeksiyon olmayan çocuklara göre sepsisli gruplarda daha yüksek bulunmuş, CRP - IL-6 kombinasyonunun yüksek sensitivite ve negatif prediktivite gösterdiği ifade edilmiştir (9,10). IL-6 değerleri sepsisli vakalarda, tedavinin başlangıcında yani 0.günde kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine erken ve geç neonatal sepsis ile karşılaştırma yapıldığında, IL-6'değeri 0. Günde erken neonatal sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı çıkacak şekilde sonuçlar bulunmuştur.

Çalışmamızda IL-6'nın erken sepsis grubunda geç sepsisli olgulara göre anlamlı bulunması literatür sonuçları ile uyumlu idi (9).

Sakha ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada neonatal sepsis tanısında PCT'nin rolü ve CRP ile ilişkisi değerlendirilmiş, kesin sepsis ve şüpheli sepsis vakaları çalışmaya dahil edilmiş, sonuç olarak şüpheli sepsis vakalarının tanısında PCT değerli olmamakla birlikte, PCT nin negatif sonucunun enfeksiyonu ekarte etmede yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (11). Santuz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise erken neonatal sepsis düşünülen 149 yenidoğan da PCT çalışılmış olup, enfeksiyonun varlığı yada yokluğunu tespit etmede PCTnin yeterli olmadığı ancak erken neonatal sepsis düşünülen vakalarda PCT diğer tanısal yaklaşımlarla birlikte kullanılabileceği belirtilmiştir (12). Neonatal sepsiste PCTnin değerlendirildiği bir çalışmada enfeksiyonun şiddetini belirlemede, tedaviye cevabı takipte ve prognozu tahminde yardımcı olabileceği bildirilmiştir (13).

Çalışmamızda, CRP ve IL-6 değerlerinin 0. günde sepsis grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olması, IL-6'nın erken ve geç sepsiste 0. günde anlamlı farklılık göstermesi dikkat çekici idi. IL-6 düzeylerinin 0-1, 0-3, 0-5, günlerde istatistiksel farklılık gösterdiği, tedaviye cevap olarak IL-6 düşüşünün ilk 24 saat içinde başladığı ve 5. günde bu cevabın belirgin derecede olduğu gözlemlendi.

Klinik olarak sepsis düşünülen vakalarda PCT'nin belirgin olarak yükseldiği, yine neonatal distres, bakteriyel kolonizasyon ya da viral enfeksiyonlarda, hafif yükseldiği veya normal kaldığı bildirilmiştir. Ayrıca PCT uzun plazma yarı ömrüne sahip olmasından dolayı, güvenilir bir erken tanı markeri olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada yenidoğan sepsisinde PCT, erken spesifik marker olarak tanımlanmış ve kan kültüründe üreme olan vakalarda yüksek değerlerde bulunmuştur (14,15). Çalışmamızda PCT düzeyleri hem sepsis ve kontrol vakalarında 0., 1., 2., 3., 5 günlerde hemde erken ve geç neonatal sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda, iki kan kültüründe üreme olmuştur. PCT düzeyi bu bebeklerden birincisinde tespit edilebilir en düşük sınır olan 0.09 ng/ml olarak bulunmuştur. Kan kültüründe üreme olan ikinci vakada ise (geç neonatal sepsis) değerler sırasıyla 0.67, 0.57, 0.4, 0.59, 9.11ng/mL bulunmuştu. PCT düzeylerinin tedaviye başlama öncesindeki değerinin, 5 gün değerinden çok düşük oluşu dikkat çekiciydi (0. gün 0.57ng/ml, 5. gün 9.11ng/mL). Literatürde postnatal periodda yaşamın 1. gününde PCT'nin

pik yaptığı bildirilmiştir. Axel R. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, sağlıklı yenidoğanlarda PCT seviyesinde 24 saate kadar ulaşan bir postnatal artış gözlenmesi, saate spesifik eşik değerler kullanılması gerektiğini ve PCT deki fizyolojik postnatal artışa dayanarak enfekte infantların çoğunda ilk değerlendirmeden sonra 24 saat içindeki artışın, PCT'nin normal postnatal dönemde izlediği yol mu yoksa enfeksiyöz bir stimulusa cevap olarak PCTnin zaman içinde değişimi mi, yoksa her ikisinin birlikteliği mi olduğu halen netlik kazanmamıştır (14,16). Bizim çalışmamızda, enfeksiyonu olmayan kontrol grubunda, doğumdan hemen sonra (0. gün) ve 24 saat sonraki PCT değerlerine 16 vakadan sadece dördünde bakılabilmektedir (diğer vakaların hastaneye yatışları doğumlarının 24 saatinden sonra olmuştur). Bu vakaların hepsi de yenidoğanın geçici takipnesi tanısı ile izlenmiş idi. Birinci bebekte 0. gün değeri 0.35 ng/mL, 1. gün değeri 20.7 ng/mL (belirgin bir pik değer) idi. İkinci bebekte 0. ve 1. gün değerleri aynı idi (0.1 ng/mL). Üçüncü bebekte 0. gün değeri 4,22 ng/mL, 1. gün değeri 1.88 ng/mL, 4. bebekte ise 0. gün değeri 0,37 ng/mL, 1. gün değeri 2.71 ng/mL idi. 4 vakadan 2 tanesi literatürle uyumlu postnatal PCT artışını destekliyordu. En yüksek PCT değeri sepsis grubunda 1. gün (postnatal yaş 24. saate)'de 32.9 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bu vakanın sepsise eşlik eden YGT + prematüitesi vardı.

PCT değerlerindeki artış, sağlıklı yenidoğanlarda yaşamın 1. gününde RDS'li infantlarda, kalp yetmezliğinde ve perinatal hipoksiden sonra görülebilir (2). Kontrol grubunda 5 tane YGT olması, YGT' de, RDS (Respiratuar Distress Sendromu)'unda olduğu gibi PCT deki artışa neden olabileceği varsayımı ile kontrol grubunda PCT sonuçlarını etkilemiş olabileceğini akla getirmektedir. Henüz yenidoğanda PCT ile YGT arasındaki ilişki tam bilinmemektedir. Ayrıca çalışma grubunda prematür ve matür bebeklerin birlikte değerlendirilmesi, her iki grupta gestasyonel yaş ortalaması benzer olsa da eşitliğin sağlanamaması (PCT'nin saat spesifik eşik değerleri olduğu dikkate alındığında daha da önemli) tartışılabilir noktalar olarak ifade edilebilir. Bununla birlikte PCT'nin doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, cinsiyet, doğum şekli, perinatal asfiksiden etkilenmediğini ifade eden çalışmalar da vardır (17). Sonuçlarımız, literatürde yenidoğan sepsisi tanısında PCT'yi önemli bulmayan yayınları desteklemektedir. Toplumdan edinilmiş pnömonilerde ise PCT, CRP ve IL-6'dan daha anlamlı bulunmuştur. Sepsisli vakalarımızın 4'ünde ayrıca neonatal pnömoni de mevcut olup,

bu hasta grubunda PCT yüksekliği dikkat çekici idi. Neonatal pnömoni vakalarımızın az oluşu PCT ilişkisini açıklamada yetersiz kalıyordu. Ancak daha fazla vaka ile bu ilişki açıklığa kavuşturulabilir (18).

Sonuç olarak yenidoğan sepsisinde erken tanıda CRP ve IL- 6 daha önemli olup, PCT anlamlı bulunmamıştır. Erken ve geç neonatal sepsiste IL- 6 düzeyi, CRP ve PCT'den daha önemlidir. PCT'nin sepsis ve kontrol grubunda postnatal 0. ve 1. günündeki mevcut değerler karşılaştırıldığında 24 saatte pik yaptığı sonucu çıkmıştır.

Kaynaklar

1. Poll T, Devender S. Bacterial sepsis and septic shock, cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 413-26.
2. Franz A, Kron M, Pohlandt F. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *JPediatr Infect Dis* 1999; 18: 666-71.
3. Gerdes J. Clinicopathologic Approach to Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clinics in Perinatology*, 1991; 18 : 361-79
4. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T: Neonatal Sepsiste Antibiyotik Tedavisi: Pediatride Gelişmeler. 1.baskı. Özalp İ ,Yurdakök M, Coşkun T, Sinem ofset, Ankara 1999 : 270-90.
5. Mehr S, Doyle L. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants . *J Pediatr Infect Dis* 2000; 19: 870-7.
6. Grzywing W, Stempniowicz K, Bodzek K .Evaluating the usefulness of qualitative analysis of latex C-reactive protein for diagnosis neonatal sepsis. *Gynecolcol* 1992; 63: 447-90.
7. Krediet T, Gerard L, Fleer A . The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. *J Perinat Med* 1992; 20: 479-85.
8. Nga PC, Cheng SH, Chui KM. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low-birth weight infants, *Arch Dis Child* 1997; 77: 221-27
9. Doellner H, Arntzen K, Haerleid P. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis .*J Pediatr* 1998; 132: 195-99.
10. Önal E ,Uysal F ,Dilmen U,Adam B. İnterleukin –6 contractions in neonatal sepsis . *Lancet*1999; 353:239-40.
11. Sakha K, Hussein MB, Seyyedsadri N.The role of the procalcitonin in diagnosis of neonatal sepsis and correlation between procalcitonin and C-reactive protein in these patients. *Pak J Biol Sci.* 2008 Jul 15;11(14):1785-90.
12. Santuz P, Soffiati M, Dorizzi RM, Benedetti M, Zaglia F, Biban P. Procalcitonin for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis: a multilevel probabilistic approach. *Clin Biochem.* 2008 Oct;41(14-15):1150-5.
13. Mussap M, Degrandi R, Cataldi L, Fanos V, Plebani M.Biochemical markers for the early assessment of neonatal sepsis: the role of procalcitonin. *J Chemother.* 2007 ;19 Suppl 2:35-8.
14. Mannoet G, Labaune JM, Isaac C. Procalcitonin and Creaktive protein levels in neonatal infections . *Acta Pediatr* 1997;86: 209-12.
15. Gendrel D, Assicot M, Raymond J. Precalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection . *J Pediatr* 1996; 128: 570-3.
16. Assicot M, Gendrel D, Carsin H. .High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and-infection. *Lancet* 1993; 341: 515-18.
17. Capillonne A, Basson E, Monneret G .Lack of specificity of procalcitonin for sepsis and in premature infants. *Lancet* 1998; 351: 1211-2.
18. Moulin F, Raymond J, Lorrot M . Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pnemonia .*Arch Dis Child* 2001; 84: 332-36.