

Yenidoğan Sepsislerinin Erken Tanısında NBT ve SNBT Yöntemlerinin Önemi

Z. MEDENİ (ABBAN)^a, I. YALÇIN^b, Ü.ÖNES^c

^a Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğrt. Üyesi (Doç. Dr.) EDİRNE

^b İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Klinik İmmunoloji Allerji ve İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç. Dr.) İSTANBUL

^c İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Klinik İmmunoloji Allerji ve İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi (Prof. Dr.) İSTANBUL

ÖZET:

Bu çalışmada, yenidoğan sepsislerinde tanının mümkün olduğu kadar erken konulmasını sağlayacak laboratuvar yöntemlerinden NBT ve SNBT'nin tanıdaki yeri incelenmiştir.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim dalı Yenidoğan Servisinde yatırılarak tedavi edilen kronolojik yaşları 4-35 gün arasında dağılım gösteren gestasyon yaşı 37 haftanın üzerinde olan, tartılarına göre 5-90. percentiller arasında yer alan 3'ü kız (% 21) 11'i erkek (% 78.5) 14 sepsisli olgu üzerinde yapıldı. 10 sağlıklı yenidoğan ise kontrol grubu olarak seçildi. Sepsisli olgulardan elde edilen sonuçlar ile kontrol grubundan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı.

Klinik bulguları ile sepsis düşünülen olgularda, sepsis tedavisine başlamadan önce NBT ve SNBT yöntemleri için kan örnekleri alındı. Aynı kan örnekleri kontrol grubunu oluşturan 10 sağlıklı yenidoğanda alındı. Yaşayan hastaların tedaviden önceki ve sonraki sonuçları da anlamlı olarak farklı idi.

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF NBT AND SNBT METHODS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF NEONATAL SEPSIS

In this study, the importance of early diagnostic methods of neonatal sepsis, such as NBT and SNBT was evaluated.

This research was carried out in the Neonatology Department of the İstanbul University Medical School.

Twenty four hospitalized neonates whose chronological ages ranging from 4 to 35 days were divided into two groups.

The infected group composed by 14 newborn infants those weight percentiles were ranging from 5 to 90 and gestational ages were over 37 weeks.

YENİ DOĞAN SEPSİSLERİNİN ERKEN TANISINDA NBT ve SNBT YÖNTEMLERİNİN ÖNEMİ

Three of them females (% 21), eleven of them were males (% 78.5).

The control group was composed by ten healthy newborn infants. The results obtained from the control group were compared with the results of the infected group.

Blood samples were taken from each neonate for NBT and SNBT methods. In the infected neonates determinations were performed prior to antibiotic therapy. The same blood samples were also taken from the healthy neonates.

At the tenth day, the blood samples of the living infants were studied again and the values were compared with the values obtained prior to treatment.

There is a significant difference between the septic and control groups.

The results of living infants before and after the treatment were also significantly different.

GİRİŞ

Perinatal devrede bakteriyel infeksiyonların erken tanısının koyulması diğer yaş gruplarına oranla çok daha büyük önem taşır. Bu dönemde oluşan septisemilerin erken tanısı, tedavi ve prognoz yönünden çok önemlidir. Sepsis tanısında en önemli kriter kan kültürüdür^{19, 20}.

Gelişmiş ülkelerde, yenidoğan septisemilerinin görülme sıklığı miyadında doğan çocuklarda % 0.1, prematürelere % 0.4 olarak bildirilmektedir^{30, 32, 35}. Mortalite oranı % 50^{32, 35} sekel oranı % 85 tir.

Yenidoğan dönemindeki infeksiyonların ağır seyri ve prognozun kötü oluşu, yenidoğanın immünolojik immatürasyonu ile ilişkilidir. Yenidoğan bir çocukta plasentadan geçen IgG dışında diğer antikorlar yoktur. Gram(—) bakterilere karşı bağışıklığın IgM tipindeki antikorlarla sağlanması, bu tip antikorların ise, yenidoğanda, eksikliği, (Gram (—) bakteri infeksiyonlarına karşı eğilimi artırıcı nedenlerin başında gelir^{8, 10, 15, 16, 23, 29, 30}.

Yenidoğan infeksiyonlarının oluşmasında prenatal ve perinatal faktörler önemli bir yer tutmaktadır. Bu faktörler, maternal infeksiyonlar, prematürite, düşük doğum tartısı, membran rüptürünün erken oluşu, intrapartum asfiksi, anneye yönelik obstetrik uygulamalar, L/S oranının düşük oluşu¹⁴ gibi faktörlerdir. Polimorf nüveli lökositlerin bakteriyi fagositozu ve hücre içinde öldürmesi için hexose monophosphate (MHP) shunt aktivitesi, oksijen bağlama, H₂O₂ yapımı gibi oksidatif değişiklikler gerekir. Yenidoğanın HMP aktivitesi yönünden farklılık göstermediği, fakat aktivite ile absolü nötrofil sayısı arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu, kantitatif bir feed-back mekanizması ile açıklanmaya çalışılmaktadır^{8, 19, 25, 24, 27}. Schlegel ve Bellanti (1969), ye-

nidoğan lökositlerinde glukoz-6-Fosfat dehidrogenaz aktivitesinin azalmış olduğunu ve bunun mitozda önemli bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir⁸. Bu olaylardan yararlanarak nitroblue tetrazolium testinin, yenidoğan sepsisi tanısında kullanılması düşünülmektedir. Bu çalışmada Nitroblue Tetrazolium (NBT), Endotoksinle Stimüle Edilmiş Nitroblue Tetrazolium (SNBT) testi uygulanarak yenidoğan dönemindeki bakteriyel infeksiyonlarda bu testlerin tanı yönünden değeri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Yenidoğan ve İnfeksiyon Hastalıkları Servisinde Yenidoğan sepsisi ön tanısı ile yatırılan, kronolojik yaşı 0-2 ay, gestasyon yaşı 37 haftanın üzerinde olan bebekler üzerinde yürütüldü. Laboratuvar incelemeleri aynı ana bilim dalının İmmunoloji laboratuvarında yapıldı.

Sepsis ve tanısının konulmasında, öykü ve fizik muayene bulguları yanında lökosit sayısı, lökosit formülünde band/nötrofil oranının saptanması, sedimentasyon hızı ve trombosit sayısından yararlanıldı. Ayrıca hastalardan kan, BOS, idrar, gaita ve boğaz kültürleri, 1 olguda ek olarak göbekteki cerahattan ve deri lezyonlarından kültür alındı. Aynı olgularda NBT ve SNBT testleri de uygulanarak bu testlerin tanı yönünden değeri araştırılmaya çalışıldı.

14 sepsis olgusu yanında, 10 sağlıklı yenidoğan, inceleme ve kontrol grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubuna alınan bebekler, yaşları 0-2 ay arasında, infeksiyon belirtisi göstermeyen, miyadında doğmuş bebeklerdi. Normal kontrol grubunu oluşturan sağlıklı yenidoğanlardan hemokültür alındı ve hasta grubunda uygulanacak işlemler yapıldı.

Çalışma kapsamına giren tüm olguların ailelerinden doğum ve hastalıkla ilgili ayrıntılı öykü alındı.

YÖNTEMLER

1 — Hemokültür, boğaz kültürü, dışkı kültürü, idrar kültürü ve BOS kültürü için alınan örnekler İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Kürsüsünde değerlendirildi.

2 — Hb, Htk, Lökosit sayımı, lökosit formülü rutin yöntemler ile değerlendirildi. Trombosit sayımı Spencer-Thoma kamarasında faz kontrast mikroskopunda standart yöntemle yapıldı.

3 — NBT ve Endotoksin ile Stimüle Edilmiş NBT yöntemi.

YENİ DÖĞAN SEPSİSLERİNİN ERKEN TANISINDA NBT ve SNBT YÖNTEMLERİNİN ÖNEMİ

Heparinli steril tübe alınan kandan 0.5 ml bu ölçümler için ayrıldı, 2 ayrı tüpün herbirine 0.2 ml heparinli kan kondu. 1. tüpteki heparinli kan üzerine 0.2 ml % 0.1 NBT solüsyonu eklendi. 2. tüpteki heparinli kan üzerine ise 0.1 ml % 0.1 NBT solüsyonu ve 0.1 ml E. coli endotoksini eklendi. Her iki tüp sık sık çalkalanarak 37°C lik etüvde 20' inkübe edildi.

Daha sonra her iki tüpten 2 şer lama yayma yapıldı. Bu preparatlar, May-Grünwald Giemsa yöntemi ile boyandı, NBT ve SNBT için 100 nötrofil sayılarak NBT boyası içeren nötrofil yüzdesi saptandı.

DEĞERLENDİRME

1 — Kültürlerde ve özellikle kan kültüründe bakteri üremesi sepsis için değerli bir bulgu olarak kabul edildi.

2 — Yenidoğan için normal NBT değeri % 10-30 olarak kabul edildi⁶.

3 — SNBT için % 40 sınırının altı normal olarak kabul edildi¹⁶.

Elda edilen sonuçlar t-student testi ve Walsh ile araştırıldı. Sepsis ön tanısı ile araştırmaya alınan olguların 11'i erkek 3'ü kız idi.

Olgularda klinik olarak sepsis tanısı, apne nöbetleri, siyanoz, emme güçlüğü, letarji, ikter, hepatosplenomegali, deri lezyonları, yenidoğan reflekslerinin zayıf alınması, % 10'dan fazla tartı kaybı gibi bulgulara dayanarak konuldu. Menenjit 1 olguda saptandı (% 7.8).

Olgu grubu ile kontrol grubunun kronolojik yaş, tartı, boy değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo: 1 Tablo: 2)

Olgu grubu ile kontrol grubu NBT değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0.001$) SNBT değerleri arasında fark da istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu. ($p < 0.0001$) (Tablo: 5)

Yaşayan 4 sepsisli hastada tedaviden önce ve sonra saptanan NBT değerleri arasındaki fark anlamlı ($\alpha < 0.062$) olup, bu hastalarda SNBT değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($0.001 < p < 0.01$).

TARTIŞMA

Yenidoğan devresinde hücrel ve humoral bağışıklık sistemleri kalitatif ve kantitatif olarak erişkinlerden farklı olduğundan yenidoğan septisemileri halen çözümü güç bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yenidoğan septisemilerinin ön tanısı günümüzde öncelikle klinik değerlendirmelere dayandırılmaktadır. Alınan kültür sonuçları gelinceye kadar hastalar sepsis ön tanısı ile tedaviye alınmaktadır.

Septisemili bebeğe ilk bir kaç saatte başlayıp, 24 saate kadar olan süre içinde tanı koymak amacı ile bir çok tarama testi geliştirilmiştir. Ancak bu testlerin tek tek uygulanmasından çok, birlikte uygulandıklarında alınan sonuçların değerli olduğu bildirilmektedir^{22, 27, 28, 33}.

Bu çalışmaya gestasyon yaşı, 37-41 hafta arasında olan bebekler alındı çünkü doğum tartısı düşük olan prematüre bebeklerin immunolojik yönden önemli bazı farklılıkları olduğu bilinmektedir²³.

Sepsisli yenidoğanlarda lökosit fonksiyonları ve özellikle fagositler üzerindeki çalışmalar oldukça fazladır³⁶.

Bakteriyel infeksiyonların seyri sırasında periferik kan nötrofillerinin nitroblue tetrazolium (NBT) boyasını artan oranda spontan olarak redükledikleri ilk kez 1968 yılında, Fikriğ ve Smithwick tarafından gösterilmiştir²⁵.

Bir bakterinin granülositler tarafından fagositozu, enerji gerektiren bir olay olduğundan, bir dizi histokimyasal mekanizma işe karışır. Granülositler bir partikülü yuttuğu zaman hexose monophosphate yolu aktive olur, hücre oksijen kullanımı ve H₂O₂ yapımı artar.

Bu olay dizisi oksidaz enziminin (NAOH-OKSİDAZ: Dehidro Nikotinamid adenin dinükleotid oksidaz) aracılığı ile oluşur. H₂O₂, miyeloperoksidaz ve halojenler bakterisid bir mekanizmayı harekete geçirir¹⁸. Lökosit süspansiyonu içine sarı renkte okside NBT boyası eklendiğinde, suda eriyen boyanın reaksiyonda O₂ yerine geçtiği, redüklendiği ve değiştirildiği gözlenmiştir³.

Bu, kantitatif NBT testidir. Kronik granüloamatöz hastalıkta lökosit içi oksidaz enzimlerinin yokluğu nedeniyle mikroorganizma alınır, fakat hazmedilme ve NBT redüklenmesi olmaz. Bu nedenle test, bu hastalığın portörlerinin tanısında kullanılır²⁸.

Park ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve bu çalışmada kullanılan histokimyasal NBT testinde ise, fagositik sistem içine NBT boyasının eklenmesinden sonra yapılan yayma preparatta boyanın lökositler içinde eriyen mavi siyah renkte, formazan denilen presipitasyon yaptığı gözlenmiştir. Park ve arkadaşları²⁵ bu testin bakteriyel infeksiyonların ayırıcı tanısında kullanılabileceğini göstermiştir. Menenjitlerin ayırıcı tanısında da NBT (+) hücrelerin yüzdesinin saptanmasının önemli olduğu gösterilmiştir^{13, 24, 37}. Erişkinlerde de Matula ve Paterson tarafından benzer sonuçlar elde edilmiştir²¹.

YENİ DOĞAN SEPSİSLERİNİN ERKEN TANISINDA NBT ve SNBT YÖNTEMLERİNİN ÖNEMİ

Normal yenidoğan bebeklerde yapılan araştırmalarda ise NBT yüksek olarak saptanmıştır^{1, 7, 17}. Barker ve Farnes⁴ elde edilen yüksek değerlerin yüksek konsantrasyonda kullanılan heparin ile ilişkisinden bahsetmişlerse de heparin konsantrasyonu 1U/mL olarak sınırlandırıldığında yine normal yenidoğandaki NBT değerleri erişkine göre yüksek olarak saptanmıştır⁶. Bu yüksek değerlerin sepsis tanısında NBT testinin değerini kısıtlıyacağı ileri sürülmüşse de^{17, 37} normal yenidoğan NBT (+) hücre sayısının üst sınırı % 30 olarak bulunmuş ve bunun üstündeki değerlerin sepsis için yol gösterici olduğu savunulmuştur⁸.

Daha sonra yenidoğan devresinde E. Coli endotoksini ile stimule edilmiş NBT'nin bakteriyemi tanısında çok daha yararlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir¹⁸.

Yapılan bir diğer çalışmada ise sağlıklı, miyadında veya prematüre doğmuş bebeklerde ortalama NBT değerleri % 23.9 ve 27.8 olarak, sepsisli bebeklerde ise ortalama değer % 13.9 olarak bildirilmiştir¹.

Bu sonuçlara göre sepsisli yenidoğanlarda NBT redüklenmesinin azaldığı ileri sürülmüştür⁹.

Bu yönleri ile NBT testi bakteriyel infeksiyonları bakteriyel olmayan infeksiyonlardan ayırmak için önemli bir test olarak kabul edilebilir³⁷. Diğer testler ile birlikte hızlı bir tarama testi olarak kullanılabilir.

1980 yılında Boyle ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada⁵ NBT testi sepsisli bebeklerin ayırıcı tanısında kullanılmış ve % 60'a ulaşan yüksek değerler saptanmıştır.

Bizim hasta grubumuzda NBT testi ile saptanan ortalama değer (% 36.4 ± 7.70) R.J. Boyle ve arkadaşlarının sepsisli bebekler için bildirdikleri % 30-% 60 arasındaki değerlere uygunluk göstermektedir.

Kontrol grubunun NBT ortalaması ile olgu grubumuzun değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$).

Bir grup araştırmacı NBT değerlerinin sağlıklı yenidoğanda yüksek olduğunu ve bu değerlerin infeksiyon durumunda düştüğünü bildirmiştir^{14, 17, 25, 52}. Bizim sonuçlarımız NBT'nin yenidoğan devresindeki infeksiyonlarda yükselerek sepsis tanısında değerli bir kriter olacağını savunan araştırmalara uygunluk göstermektedir^{2, 5, 8, 12, 28}.

NBT testinin yenidoğan infeksiyonlarının tanısında yeterli olmayacağı düşünülerek bir grup araştırmacı tarafından, yeni doğan sepsisinin tanısında SNBT testi kullanılması önerilmiştir¹⁶. Biz hasta grubumuz ve kontrol grubumuza bu

yöntemi uyguladık, olgu grubumuzda saptanan ortalama değer (% 66.71 \pm 6.9 patolojik olarak kabul edilen % 40'in üstündeki değerlere uymakta idi²⁸. Ayrıca olgu grubu ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak çok anlamlı bir farkın saptanmış olması ($p < 0.00001$), SNBT'in oldukça değerli bir yöntem olduğunu göstermektedir.

NBT ve SNBT testinin yenidoğan infeksiyonlarının ayırıcı tanısında kullanılabileceği aynı zamanda izleme yönünden de çok değerli yöntemler oldukları sonuçlarına varıldı.

Tablo : 1 14 Sepsisli Yenidoğan Yaş, Tartı, Boy, Değerleri

	Yaş (Gün)	Tartı (g)	Boy (cm)
Ortalama (x) :	12.93	3130	51.92
Standart Sapma (SS) :	\pm 8.13	\pm 560	\pm 2.57
Dağılım :	(4 — 35)	(2195 — 4100)	(49 — 57)

Tablo : 2 Normal Kontrol Grubunun Yaş, Tartı, Boy Değerleri

	Yaş (Gün)	Tartı (g)	Boy (cm)
Ortalama (x) :	12	3600	50.7
Standart Sapma (SS) :	\pm 6.63	\pm 480	\pm 1.96
Dağılım :	(4 — 23)	(3200 — 4200)	(49 — 54)

Tablo : 3 Sepsisli Yenidoğanlarda Saptanan NBT ve SNBT Değerleri

	NBT (%)	SNBT (%)
Ortalama (x) :	36.35	66.71
Standart Sapma (SS) :	\pm 7.75	\pm 6.90
Dağılım :	(15 — 50)	(60 — 80)

Tablo : 4 Normal Kontrol Grubunda Saptanan NBT ve SNBT Değerleri

	NBT (%)	SNBT (%)
Ortalama (x) :	24.1	28.4
Standart Sapma :	\pm 5.4	\pm 5.16
Dağılım :	(15 — 32)	(18 — 38)

**YENİ DOĞAN SEPSİSLERİNİN ERKEN TANISINDA
NBT ve SNBT YÖNTEMLERİNİN ÖNEMİ**

Tablo : 5 Sepsisli Yenidoğan Grubu ve Normal Grubunda Saptanan NBT ve SNBT Sonuçlarının İstatistiksel Sonuçları

	Sepsis Grubu (Ort ± SS)	Kontrol Grubu (Ort ± SS)	t	p
Olgu Sayısı (n)	14	10		
NBT (%)	36.35 ± 70	24.1 ± 5.1	4.58	< 0.001
SNBT (%)	66.71 ± 6.90	28.4 ± 5.16	15.966	< 0.00001

KAYNAKLAR :

1. Anderson, D.C., Pickering, L. K. and Feigin, R. D. : Use of NBT test in neonates, J. Pediatrics, 94 : 164, 1979.
2. Anderson D. C., Pickering, L. K. and Feigin, R. D : Leucocyte function in normal and infected neonate. J Pediatrics, 85 : 240, 1974
3. Baehner, R. L. and Nathan, D. : NBT test in chronic granulomatous disease, New Eng. J. Med. 278 : 971, 1968
4. Barker, B. E. and Farnes, D. : NBT test a micromethod. Clin Res 45 : 125, 1972
5. Boyle R. J., Chandler, B. D., Stonestreet B. S. and Oh, W : Early identification of sepsis in infants with respiratory distress, Pediatrics, 62 : 74, 1987.
6. Chandler, B. D, Kapoor, N., Barker, B. E., Boyle, R. J. and Oh, W : Nitroblue Tetrazolium test in neonates, J. Pediatrics 92 : 638, 1978
7. Corberand, J., Pris, J. and Regnier, C. : Cytochemical leucocyte reactions in normal newborn infants, Biol. Neonate, 22 : 280, 1973
8. Davies, A. P. : Bacterial infection in the fetus and newborn. Arch Dis. in Child, 46 : 1, 1971
9. Davies, A. P., Gothefers, L. A. : Diagnostic Procedures in : Bacterial infections in the fetus and the newborn infant, W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, pp. 77, 1984
10. Dietzman, D. E., Fischer, G. N. and Schoenknecht, F. D. : Neonatal E. Coli septi-cemia-bacterial counts in blood, J. Pediatrics 85 : 128, 1974
11. Donato, H. Gebara, F. Cosen, H, R and Groseffo, O. : Leucocyte alkaline phosphatase activity in the diagnosis of neonatal bacterial infections. J. Pediatrics, 94 : 242, 1979
12. Faden, H. S : Early diagnosis of neonatal bacteremia by buffy-coat examination J. Pediatrics, 88 : 1032, 1976
13. Fikriğ, S. M, Berkovich, S., Emmett S. M. and Gordon, G. : NBT dye test and differantial diagnosis of meningitis. J. Pediatrics, 82 : 855, 1973

14. Friedman A., Fleisher, G.: Meningitis update of recommendations for the neonate. *Clinical Pediatrics*, 19 : 395, 1980
15. Glasgow, A. L. and Overall, S. C. : Infections of the newborn. In *Textbook of Pediatrics* Ed: Behrman, E. R., Vaughan V. C., W. B., Saunders, Comp. Philadelphia, London, Toronto pp. 322, 1983
16. Hayward, R. A. : Current topics in immunology. In: *Immunodeficiency*. Ed. R. A., Hayward, Pittmann, Press, Bath, pp. 87, 1971
17. Humbert, J. H. Kertz, M. L., Hathaway, W. E. : Increased reduction of NBT by neutrophil of newborn infants. *Pediatrics*, 45 : 125, 1970.
18. Karnovsky, M. L., : Chronic granulomatous disease-pieces of acellular and molecular puzzle, *Ped. Proc.* 32 : 1257, 1973
19. Karnovsky, M. L. : The metabolism of leucocytes. *Semin Hematol* 5 : 156, 1968
20. Krugman, S., Katz S. : Sepsis in The newborn. In: *Infectious distases of children*, Eighteen Ed. The C. V. Mosby Company, St Louis, Toronto, London, pp 202, 1985
21. Matula, G. and Paterson, R. : Spontaneous in vitro reduction of NBT by neutrophils of adult patients with bacterial infection. *New Eng. J. Med* 285 : 311, 1962
22. Mc Cracken, G.H. : Neonatal septicemia and meningitis. *Hospital practices*. 11 :89, 1976
23. Mc Cracken, G.H. and Eichen wald, H.D. : Leucocyte function and the development of opsonic and comlement activity in the neonate. *Am. J. Dis Child* 12 : 120, 1971
24. Park, B.H. : The use and limitations of the NBT test as a diagnostic aid. *J. Pediatrics*, 78 : 376, 1951
25. Park, B.H., Fikrig, S.M. and Smithwick, E.M. : Infections and NBT reduction by neutrophils, *Lancet* 2 : 532, 1968
26. Park, B.H. Holmes, B. Good, R.A. : Metabolic activities in leucocytes of newborn infants. *J. Pediatrics* 76 : 237, 1970
27. Philip, A. G. S. and Hewitt, J. R. : Early Diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 65 : 1036, 1980
28. Quie, P. G., Holmes, B. and Good, R. A. : In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leucocytes. *J. Clin Invest* 46 : 668, 1967
29. Shigeoka, A., Santos, J. I. and Hill H. R. : Functional analysis of neutrophil granulocytes from healthy, infected and stressed neonates, *J. Pediatrics*, 95 : 454, 1979
30. Siegel, J. D., Mc Cracken G. H. : Sepsis neonatorum. *New Eng. J. Med.* 304 : 642, 1981
31. Sonnenwirth. A. C. : Collection and culture of specimens and guides for bacterial identification. In. *Clinical laboratory methods and diagnosis*, Eds : A. C. Sonnenwirth, L. Targets, St Louis, Toronto, London, pp 154, 1980

**YENİ DOĞAN SEPSİSLERİNİN ERKEN TANISINDA
NBT ve SNBT YÖNTEMLERİNİN ÖNEMİ**

32. **Speck, W. T. Fanaroff, A. A., Marshall, K.:** Neonatal Infections, In: Care of the High Risk Neonate. Eds: M. H. Klaus A. A. Fanaroff second edition, W. B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto-pp 267, 1979
33. **Squire, E, Favarra, B. Todd, J.:** Diagnosis of neonatal bacterial infection. Pediatrics 64: 60, 1979
34. **Stoerner, J. W., Pickering, L. K., Adcock, E. W. and Morriss H. F.:** Polymorphonuclear leucocyte, function in newborn infants. J. Pediatrics, 86: 862, 1978
35. **Wilson, H. D. and Eichwald, H. F.:** Sepsis neonatorum. Ped. Clin. North Am. 21: 571, 1974
36. **Wright, C. W. Ank., B. J., Herbert, J. and Stiheum, R:** Decreased bactericidal activity of leucocytes distressed. newborn infants. Pediatrics, 56: 579, 1975
37. **Yalçın, I, Yakacıklı. S., Öneş. Ü.:** Çeşitli infeksiyon hastalıklarının tanısında NBT testinin değeri. XIII. Türk Ped. Kongresi, Tebliğler Kitabı, İst. Sermet Matbaası: 5.424, 1974