

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

+ ERKEN NEONATAL DÖNEMDE LÖKOSİT DİNAMİKLERİ

T190/1-1

UZMANLIK TEZİ

DR. BÜLENT GÖL

ANTALYA - 1987

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	23
TARTIŞMA	32
SONUÇ	39
ÖZET	42
KAYNAKLAR	44

GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan döneminde ve özellikle ilk günler içinde lökosit kan tablosunun kendine özgü değişiklikler gösterdiği bilinmektedir (1-7).Yenidoğan döneminde,özellikle ciddi enfeksiyonların seyri sırasında gözlenen,periferik kan tablosu değişikliklerinin bu döneme özgü önemli farklılıklar gösterdiği çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir (1-5,7-12).

Literatürde sağlıklı ve hasta yenidoğan bebekler üzerinde yapılmış,lökosit sayımlarıyla ilgili,bazı çalışmalar mevcuttur.Yayınlanan bu çalışmalarda lökosit kan tablosundaki birçok değişken için normal değerleri bulmak mümkündür (1-11) .

Son yıllarda yenidoğan enfeksiyonlarının erken tanısında nötrofil indekslerinin (absolü total nötrofil sayısı,absolü total immatür nötrofil sayısı,immatür nötrofil/total nötrofil oranı) önemi üzerinde çok durulmaktadır.Normalden sapmaların belirlenebilmesi için,normal değerlerin çok iyi bilinmesi gerekir.Yukarıda sözü edilen değişkenlerin,dünyanın her yerinde aynı olması,akla yakın görünse de,çevresel ve genetik özellikler,doğum ve hijyenik koşullar gibi birçok etkene bağlı olarak ülkemizde bu değişkenlerin farklı olması da mümkündür.

Ülkemizde yenidoğan döneminde,sağlıklı bebekler üzerin-

de lökosit sayımı ve periferik yayma değerlendirilmesi ve bunlara göre,normal değerlerin ortaya konması yönünde,sistematik ve geniş kapsamlı bir çalışmaya rastlamadık.

Bu noktadan hareket ederek,Antalya Doğumevinde doğan,yenidoğan bebeklerin,normal lökosit ve değişkenlerinin,referans dizilerini saptamak ve böylece yenidoğan döneminde enfeksiyon hastalıklarının tanısında yardımcı ve önemli kriterlerden oldukları kabul edilen ve özellikle yaşamın ilk günleri içinde değişiklikler gösteren,total nötrofil ve total immatür nötrofil sayıları ve immatür nötrofil/total nötrofil (I/T) oranlarının normal sınırlarını ortaya çıkarmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

Beyaz küreler, organizmaya yabancı hücreler, mikroorganizmalar ve proteinlere karşı, vücudu savunmak amacıyla özelli-
li k kazanmış hücre grubunu oluşturmaktadırlar. Beyaz küreler iki temel fonksiyonel gruba ayrılırlar: Birinci grup, nötrofil, monosit, eozinofil ve bazofillerden oluşan fagositik hücreleri, ikinci grup ise organizmanın immun yanıtında rol alan lenfosit ve plazma hücrelerini içermektedir (13).

BEYAZ KÜRELERİN GELİŞİMİ

İnsan da dahil tüm vertebralıların kandaki şekilli ele-
manları; kırmızı küreler, beyaz küreler ve trombositleri sabit bir sayıda tutabilmek için, sürekli olarak değişime uğramakta-
dırlar. Kan hücrelerini sabit bir düzeyde tutan regülatör sis-
temlerin işleyişleri, tam olarak anlaşılmasına karşın bazı temel prensipler bilinmektedir:

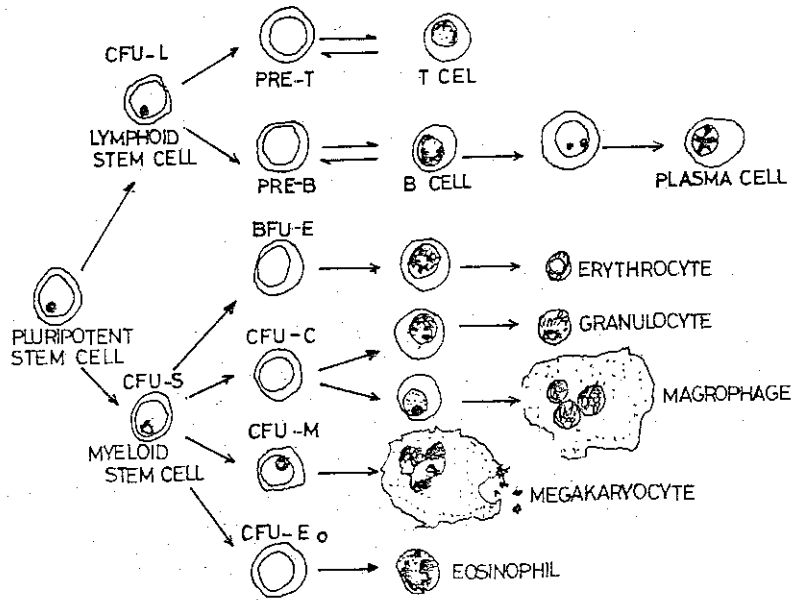
1. Tek bir Pluripotent Stem Cell (Çok yönlü farklılaşabilen ana hücre) den "Committed Progenitor Hücreler" oluşmaktadır. Bu hücrelere " Committed Stem Hücre " adı da verilmektedir. Committed Stem Hücreler, farklılaşmaya devam ederek, perifer-
ral kan hücre tiplerini oluşturmaktadırlar (14,15).

2. Kendilerini yenileme özelliğine sahip olan Committed Progenitor hücreler, bu işlevlerini yerine getirirlerken timositler veya protimositler tarafından etkilebilmektedirler (16,17,18).

3. Committed Stem hücreler, kısmen farklılaşmış hücre tiplerinin, dolaşımdaki düzeylerine reaksiyon göstererek, humoral regülatörlere, yanıt verebilme özelliğindedirler (19). Örneğin bu hücreler, "granulopoetin" denen CSF (koloni uyarıcı faktör) etkisiyle myeloid seriye dönüşebilmektedirler.

4. Hematopoetik farklılaşma, uygun bir ortama gereksinim gösterir ve bu ortam insanda, kemik iliğinde yer alan mikroçevredir (19).

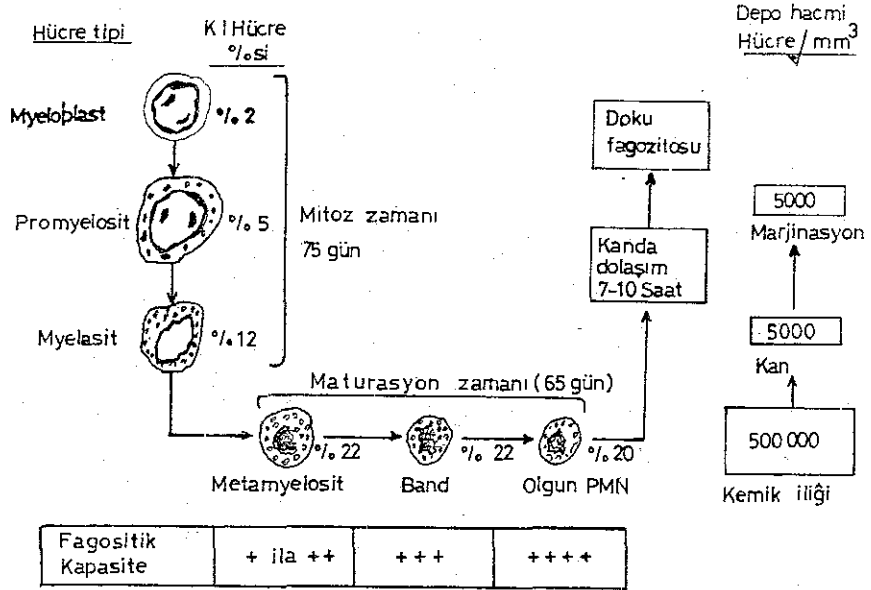
Şekil 1.' de hematopoetik farklılaşma gösterilmektedir (19)



Şekil 1. : Hematopoetik Farklılaşma.

- CFU-S : Coloni Forming Unit - Spleen
 CFU-L : Coloni Forming Unit - Lenfosit
 BFU-E : Burst Forming Unit - Eritroid
 CFU-E : Coloni Forming Unit - Eritroid
 CFU-M : Coloni Forming Unit - Megakaryosit
 CFU-C : Coloni Forming Unit - Cultur
 CFU-E₀ : Coloni Forming Unit - Eozinofil

CFU-C hücrelerinin farklılaşmasıyla oluşan myeloblast-
Şekil 2.'de görüldüğü gibi değişimlerini sürdürerek,sonuçta
matür nötrofillere dönüşmektedirler (21).



Şekil 2. : Polimorf Nüveli Lökositlerin Gelişimi (Baehner'den)

Olgunlaşan nötrofiller dolaşıma geçmeden önce birkaç gün kemik iliğinde kalırlar (kemik iliği havuzu).Bu süre dolaşımda kan hücrelerine olan gereksinime göre değişmektedir. Nötrofillerin % 50'si mikrodolaşımda sekestre veya dalakta " fonksiyonel rezerv " olarak kalırlar(marginal havuz).

Tablo I. ' de Polimorf nüveli lökositlerin ve mononükleer fagositlerin kinetiği görülmektedir (22)

Tablo I. İnsanlarda Fagositlerin Kinetiği

Polimorf nüveli lökositler :

Ortalama olgunlaşma süresi	7 gün
Ortalama dolaşımdaki yarı ömür	6.5 saat
Ortalama total kan havuzu	6.5×10^8 hücre/kg.
Ortalama dolaşan havuz	3.2×10^8 "
Ortalama marginal havuz	3.3×10^8 "
Ortalama günlük devir oranı	1.8×10^8 "

Mononükleer Fagositler :

Ortalama olgunlaşma süresi	13 saat
Ortalama dolaşımdaki yarı ömür	8 saat
Ortalama dolaşan havuz	1.8×10^7 hücre/kg.
Ortalama günlük devir oranı	1.8×10^9 "
Ortalama dokuda yaşam süresi	aylarca

Tablo 1.'den de anlaşıldığı gibi, dolaşan polimorf nüveli lökositler ve marjinal havuzu oluşturan lökositler, birbirine sayıca eşit durumdadırlar. Polimorf nüveli lökositler, dolaşımda 6.5 saat kadar kaldıktan sonra dokulara geçmektedirler. Monositler ise daha erken kana geçerler ve dolaşımda 8 saat kaldıktan sonra, dokulara geçip, uzun süre doku makrofajları halinde kalırlar.

Embryoda, karaciğer parankimi, meninksler ve lenf pleksuslarının stromaları gibi çeşitli konnektif dokularda, lökosit yapımının 5-7. haftalarda başladığı gösterilmişse de hematopoezisin myeloid peryoduna kadar, yani 4. gebelik ayına ka-

dar bu yapıım önemsiz derecededir.Gilmour ve arkadaşları 1941 yılında,ilk lökosit yapıımının,klavikuladaki ilikte olduğunu göstermişlerdir.Yine yapılan araştırmalarda,gestasyonun ilk yarısında,sayıları az da olsa,dolaşan granulositlerin varlığı gösterilmiştir.Bu periyotta granulosit sayısı $1000/mm^3$ kadardır ve gebeliğin son trimestirinde,granulosit sayısı,hızlı bir artış göstererek,doğumda saptanan değerlere ulaşır (23).

Lenfopoezis ilk defa gestasyonun 7-10.haftalarında fetal karaciğer,sonra barsak lenfoid dokularında,daha sonra 10-20.haftalar arasında ise dalak ve kemik iliğinde gösterilmiştir.Dolaşan lenfositler,7-8.haftalar arasında fetal kanda bulunabilirler,sonra giderek sayılarında artma olur ve 20.haftada $10000/mm^3$ 'e ulaşırlar.Intrauterin yaşamın ikinci yarısında azalmaya başlayan lenfosit değerleri,doğumda yaklaşık $3000/mm^3$ değerlerine kadar düşerler (23).

Monositlerin,fetal yaşamda ilk görünme zamanlarına ait çelişkili sonuçlar vardır.Bunlardan Knoll (1949) monositlerin ilk defa 5.fetal ayda ortaya çıktığını belirtmesine karşın,Playfair ve arkadaşları (1963) 4.gestasyon haftasında görüldüklerini bildirmişlerdir (23).

BEYAZ KÜRELERİN MORFOLOJİLERİ,YAPILARI,İŞLEVLERİ

Polimorf nüveli lökositler : 9-12 mikron çapındadırlar. Işık mikroskobu ile incelendiğinde,Wright boyası ile boyanmış preparatlarda;koyu mor renkli,2-5 loblu çekirdeği ve sarımtrak pembe renkli sitoplazması ile tanınırlar.Sitoplazmasında,Golgi kompleksinin farklı bölgelerinden gelişen iki ayrı cins granül taşırlar.Primer (Azurofil) granüller,% 10-20 oranındadır ve asit hidrolaz,DNA ase,RNA ase,betaglukuronidaz,myeloperoksidaz,

lizozim,güçlü bazik proteinler içerirler (13).

% 80-90 Oranında bulunan sekonder (spesifik) granüllerde ise nonspesifik alkali fosfataz,yüksek konsantrasyonda katyon ve lizozim bulunur.Polimorf nüveli lökositlerin sitoplazmalarında,bol miktarda glikojen ve az sayıda mitokondri bulunmaktadır (13).

Polimorf nüveli lökositlerin plazma membranı aktif olarak,şeker,adenozin,monovalan ve divalan iyonların taşınmasını sağlarken,içerdiği reseptörler aracılığıyla insülin,lektinler,IgG'nin Fc kısmı ve C₃ gibi kimyasal yapıları bağlayabilmektedir (24).

Polimorf nüveli lökositin metabolizması için gerekli olan enerji,aerobik glikolizis'den sağlanır.Glikolizis inhibe edildiğinde ise hücre,mitokondrialardan elde edilen enerjiyi de kullanabilmektedir (24)

Polimorf nüveli lökositlerin belirli maddeleri yapıp salgılama ve dolaşımdaki büyük molekülleri parçalama işlevlerinin ötesinde,temel görevleri mikroorganizmaları ortadan kaldırmaktır.Bunun sağlanabilmesi için de :

- 1.Polimorf nüveli lökositlerin yeterli sayıda olmaları,
- 2.Mikroorganizmayı tanıyıp,ulaşabilmeleri (Kemotaksis),
- 3.Mikroorganizmanın fagosite edilmeye hazırlanması (Opsonizasyon),
- 4.Polimorf nüveli lökositin mikroorganizmaya yapışıp, içine alması (Fagositoz),
- 5.Vakuol içine alınan etken üzerine granüllerin boşaltılması (Degranülasyon),
- 6.Vakuol içindeki mikroorganizmanın değiştirilmesi ve/

veya parçalanması gerekmektedir (25).

Monositler :Çapı 13-20 mikron kadardır.Periferik kan yaymasındaki en büyük hücredir.Sitoplazması çekirdeğe göre çok büyüktür.Wright boyası ile boyandığında,sitoplazma gri-mavi renkte görünür.İçinde mavi-kırmızı renkli granüller vardır.Monositin sitoplazmasındaki granül sayısı,polimorf nüveli lökositlerinkinden daha azdır.Yapı olarak da sekonder tip granüller içermezler.Koyu mor renkte boyanan çekirdeği ise bir tarafa doğru kaymıştır ve genellikle at nalı şeklinde görülmektedir.Fakat bazen,çekirdek şekillerinde o denli farklılıklar olur ki myelosit ve diğer immatür nötrofillerle ayırımında güçlük çıkabilir (1,26).

Kemotaktik faktörlere,polimorf nüveli lökositlerden daha yavaş yanıt verebilen monositler,inflamasyon bölgesine daha geç ulaşmakla birlikte,fagositoz yapabilen hücrelerdir (27)

Eozinofiller :Nötrofillerle aynı büyüklükte veya biraz daha büyük hücrelerdir.Kemik iliğindeki yapımları,dolaşımdaki yaşam süreleri ve inflamasyon bölgesinde görülmeleri yönünden nötrofillere benzerlik gösterirler.Eozinofiller,partikülleri fagosite edebilirler ve degranülasyon geliştirerek mikroorganizmaları öldürebilme yeteneğindedirler.Ayrıca nötrofillerden farklı olarak eozinofiller,timusa bağımlı lenfositlerle etkileşime girerek parazitleri de öldürebilirler.Başka bir görevi de immun komplekslerin sindirimini sağlamaktır.Eozinofiller,mast hücrelerinden histamin salınımını engelleyerek,allerjik reaksiyonları da hafifletebilirler (27).

Lenfositler : 10-15 mikron çapındaki bu hücrelerin çoğu kırmızı kürelerden biraz daha büyüktür ve hücreyi dolduran

çekirdeğin çevresinde, dar bir sitoplazma bulundurulur. Sitoplazmalarında azurofilik granüller vardır. Bazı lenfositler ise daha büyük, sitoplazmaları daha geniş ve koyu mavidir.

Lenfositler hareketli hücrelerdir, ancak fagositoz yetenekleri yoktur. Lenfositler gelişimleri, periferik lenfoid dokulardaki yerleşim yerleri ve işlevleri bakımından T ve B lenfositleri olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. B lenfositleri immunglobulinlerin yapımından ve humoral bağışıklıktan sorumlu hücrelerdir. T lenfositleri ise hücre sel bağışıklıktan sorumlu lenfosit grubudur. B hücrelerinin antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasında, T hücrelerinin etkin olduğu bilinmektedir. Böylece humoral bağışıklık, T ve B hücrelerinin etkileşmesinin sonucunda sağlanmaktadır (28).

T lenfositlerinin başlıca işlevleri:

1. Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları,
2. Homografların atımı,
3. Graft versus host reaksiyonu,
4. Antikor oluşumuna yardımcı etki,
5. Mantarlara, virüslere, hücre içi bakterilere ve olasılıkla malign hücrelere karşı yöneltilen konak direncidir (28).

Hücre sel immun yanıtta sorumlu T lenfositleri işlevlerine göre kendi aralarında, yardımcı, baskılayıcı, öldürücü ve hafıza hücreleri olarak da alt gruplara ayrılmaktadırlar. Ayrıca, hücre yüzey belirleyicilerine ait yoğun çalışmalar sonucu, fagositoz yapmayan, adherent olmayan, T ve B hücrelerinde bilinen hücre yüzey işaret ve reseptörleri içermeyen bir lenfosit tanımlanmış ve bu gruba non-T, non-B (Null) lenfositler adı verilmiştir (28, 29).

BEYAZ KÜRELERİN DAĞILIM VE KULLANIMI

Neonatal dönemde, total BK sayımı ve diferansiyellerinin değerlendirilmesi, yıllardan beri pek çok yazarın üzerinde durduğu ve tartıştığı bir konu olma özelliğini korumuştur. Bu konuda 1970'li yıllara gelinceye kadar egemen olan görüş, söz konusu parametrelerin, yenidoğan enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde, göz ardı edilebilir bir tanı değerine sahip oldukları şeklindeydi. 1950'li yıllarda; Aitken (30), Lucas (31), Forkner (32), Washburn (1) ve Wollstein (33) gibi yazarların yaptıkları çalışmaları değerlendiren Clement Smith (34), yenidoğan döneminde beyaz kürelerden yola çıkarak, herhangi bir konuda, olumlu veya olumsuz bir sonuca varmanın çok zor olduğunu vurgulamıştır. Oski ve Naiman (35) ve Wintrobe (36) gibi yazarlar da, 1970 öncesi yayınladıkları kitaplarında, benzer görüşlere yer vermişlerdir. Daha sonra, bu görüşlere karşı çıkan Xanthou (2), Gregory ve Hey (3), Akenzua (4) konuyu tekrar incelemişler ve yenidoğan döneminde, özellikle yaşamın ilk günlerinde, kendine özgü değişimler gösteren bu parametrelerin, yenidoğan enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde yararlı olduğu fikrini ortaya atmışlardır.

BK sayısı, yenidoğan döneminde gerçekten de büyük değişkenlik ve geniş bir dağılım göstermektedir (37).

Washburn (1), Denver'de (A.B.D.) yaptığı bir çalışmada, total BK değerlerini, yaşamın ilk 10 günü için, ortalama 15208/mm³, minimum 6400/mm³ ve maksimum 34450/mm³ olarak verirken, olguların % 80'inin değerlerinin 8000-16500/mm³ arasında değiştiğini bildirmiştir.

Londra'da yaptıkları bir çalışmada elde ettikleri sonuçları değerlendiren Xanthou (2) ise BK ler için alt-üst

sınır değerleri olarak, doğumda $10000-26000/\text{mm}^3$, 12. saatte $13500-31000/\text{mm}^3$, 72. saatte $5000-14500/\text{mm}^3$, 144. saatte $6000-14500/\text{mm}^3$ değerlerini yayınlamıştır.

Fransa'da yaptıkları çalışmada, Kuchler ve arkadaşları (8), yine total BK değerleri için, median değerler olarak, 1. günde $20000/\text{mm}^3$, 2. günde $16000/\text{mm}^3$, 3. günde $11500/\text{mm}^3$, 5. günde $11000/\text{mm}^3$ değerlerini saptamışlardır.

Kiosz ve Hoffmann'ın (9), F. Almanya'da gerçekleştirdikleri çalışmada ise total BK değerleri, 6. saatte $24000/\text{mm}^3$, 12. saatte $21500/\text{mm}^3$, 24. saatte $17000/\text{mm}^3$, 48. saatte $14000/\text{mm}^3$ ve 120. saatte ise $10500/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlardan da anlaşıldığı gibi total BK değerleri, gösterdiği geniş dağılım sınırları nedeniyle, tek başına enfeksiyonun varlığının gösterilmesinde kullanılamamakla birlikte, bazı yazarlar tarafından $5000-24000/\text{mm}^3$ arasındaki değerler, normal kabul edilmekte, $5000/\text{mm}^3$ 'ün altında lökopeni, $24000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde lökositoz olarak değerlendirilmekte ve her ikisi de enfeksiyonu destekleyici bulgu olarak yorumlanmaktadır (2). Yapılan çalışmalarda, lökositozla kıyasla lökopeninin, enfeksiyonun daha anlamlı bir göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (2, 5-7).

Beyaz küreler içerisinde, organizmanın savunmasında en ağırlıklı işleve sahip olan nötrofillerin sayısı ve oranlarındaki değişiklikler, çeşitli enfeksiyon hastalıklarının saptanmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu amaçla nötrofil indeksleri olarak bilinen, absolü total nötrofil sayımı, absolü total immatür nötrofil sayımı ve immatür nötrofil/total nötrofil (I/T) oranı en fazla kullanılan parametlerdir (4, 7, 10-12, 38-41).

Sağlıklı bebeklerden elde edilen, nötrofil sayım sonuçlarına göre, kullanılabilir tablolar geliştirmeye çalışan Gregory ve Hey (3), o güne değin yapılan çalışma sonuçlarını, biraraya getirerek, absolü total nötrofil değerlerinde, yaşla ilgili olarak ortaya çıkan değişiklikleri göstermişlerdir (Tablo - II).

Tablo - II : Sağlıklı ve Gününde Doğmuş Bebeklerde Nöt-Sayılarında Yaşla İlgili Değişiklikler

<u>Postnatal Yaş</u>	<u>5 Percentil</u>	<u>Median</u>	<u>95 Percentil</u>
Doğum	4120	7750	14600
6. saat	6640	12500	23500
12. saat	6640	12500	23500
18. saat	6370	11000	20700
24. saat	4830	9100	17100
48. saat	3080	5800	10900
72. saat	2550	4800	9040
96. saat	2260	4250	8000
120. saat	2040	3850	7250

Xanthou (2) polimorf nüveli lökositlerin, doğumda BK ler içerisinde, egemen hücre grubunu oluşturduklarını ve 12. saatte bir pik değerine ulaştıktan sonra, giderek düştüğünü, 72. saate kadar devam eden bu azalmayı, daha sonra bir yükselmenin izlediğini tespit etmiştir.

Xanthou, yaptığı diğer bir çalışmada, neonatal dönemde BK sayımının, enfeksiyon hastalıklarını göstermede, çok sınırlı bir değere sahip olduğunu, fakat yaşamın ilk 3 günü içinde, 12. saatte görülen pik dışında, giderek azalan nötrofillerde ortaya çı-

kan bir yükselme, ya da normalden daha ani bir düşmenin, enfeksiyon lehine yorumlanabileceğini, ayrıca immatür nötrofil absö-
lü sayılarındaki bir artışın, enfeksiyonu belirlemede daha da
anlamlı olduğunu belirtmiştir. Xanthou aynı raporunda, yaşamın
ilk 3 gününden sonra, beyaz küre dinamiklerinin, oldukça sabit
seyrettiğini ve absö-
lü total nötrofillerde $7000/\text{mm}^3$ ün üstü
veya $1000/\text{mm}^3$ ün altındaki değerlerin veya absö-
lü total imma-
tür nötrofillerde $1000/\text{mm}^3$ ün üstündeki değerlerin, bir enfek-
siyon belirtisi olarak alınabileceğini vurgulamıştır (6).

Manroe (5) da 108 sağlıklı yenidoğandan elde ettiği 298
sayım sonucuna göre, oluşturduğu referans dizilerinde, absö-
lü total nötrofil sayısının, doğumda $1800-6000/\text{mm}^3$ olduğunu, 12-
14. saatlerde pik değeri olan $7800-14500/\text{mm}^3$ e ulaştığını, 72.
saatte $1750/\text{mm}^3$ ile minimuma indiğini, sonra yükselerek 120.
saatte sabit bir maksimum değeri olan $5400/\text{mm}^3$ e ulaştığını
belirtmiştir. Manroe bu raporunda, yenidoğanlar için daha önce
verilen dizilerde sapmalara yol açabilecek, maternal, intrapar-
tum ve perinatal faktörlerin dikkate alınmadan, olguların se-
çildiğini ve bu yüzden normal sınırların daha geniş olarak bu-
lunduğunu, sonuç olarak da sepsis değerlendirilmesinde, bu pa-
rametrelerin kullanımının zorlaştığını ortaya koymuştur (5).
Yine bu çalışmada doğum ağırlığı ve gestasyon süresinin, refe-
rans sınırlarını etkilemediği ve komplikasyonsuz hyalen memb-
ran hastalığı ve yenidoğanın geçici takipnesinde de nötrofil
sayımlarında, önemli değişikliklerin ortaya çıkmadığı gösteril-
miştir. Bu raporda , yenidoğan dönemi içinde, sepsisten başka, ma-
ternal hipertansiyon, ciddi asfiksi ve periventriküler kanama
durumlarının, nötropeniye yol açtıkları, hemolitik hastalıklı

(ABO veya Rh uyumsuzluğu, G-6-PD veya piruvat kinaz eksikliği, orak hücreli anemi) olguların % 40'ında ise normal sınırlardan daha yüksek nötrofil değerlerinin saptandığı ileri sürülmüştür (5).

Görüldüğü gibi sepsis dışında, maternal hipertansiyon, ciddi asfiksi, periventriküler kanama da nötropeni yaparak, sepsisi taklit etmektedirler. Ancak bu klinik durumlarda, sepsiste görülenden daha düşük nötropeni değerlerine karşın, absolü total nötrofil sayısı ve I/T oranındaki artış, sepsiste daha anlamlı bulunmuştur (11).

Kuchler ve arkadaşlarının (8) bildirdikleri sonuçlara göre, total nötrofil değerleri, ilk gün içinde en yüksek değerlere (median $12800/\text{mm}^3$) ulaşırken, 2.günde median $9500/\text{mm}^3$, 3.günde median $6600/\text{mm}^3$, 4.günde median $5100/\text{mm}^3$, 5.günde median $4700/\text{mm}^3$ değerlerine düşmekteydi. Kuchler yaptığı bu çalışmada enfeksiyonu belirlemede, absolü total nötrofil veya absolü total immatür nötrofil sayıları yerine, total BK sayısını ile birlikte immatür nötrofillerin periferik yaymadaki % değerlerinin kullanılmasının, daha duyarlı bir yöntem olduğunu ileri sürmektedir. Ayrıca, hastada lökopeni varlığında, band/segment oranının yararlı olacağını da vurgulamaktadır (8).

Absolü total immatür nötrofillerin üst sınırlarını saptamak amacıyla yaptıkları çalışmalarda, Manroe ve arkadaşları (5), immatür nötrofillerin dağılımlarının, total nötrofil dağılımına benzemediğini ve bir alt limitin olmadığını saptamışlardır. Yaptıkları bu çalışmada, absolü total immatür nötrofil sayısını, doğumda $0-1120/\text{mm}^3$ olarak bulmuşlar, 12. saatte $1440/\text{mm}^3$ e yükseldiğini göstermişler ve 60. saatte $600/\text{mm}^3$ değerini

elde etmişler, 120. saatte de $500/\text{mm}^3$ e düştüğünü saptamışlardır (5).

Kuchler ve arkadaşları (8) ise absolü total immatür nötrofil sayılarının, üst sınırlarını, 95 percentil değerleri olarak, 1.gün $4250/\text{mm}^3$, 2.gün $1950/\text{mm}^3$, 3.gün $1000/\text{mm}^3$, 4.gün $1100/\text{mm}^3$ 5.gün $750/\text{mm}^3$ olarak vermişlerdir.

Akenzua (4) 169 normal ve miadında doğan bebek üzerinde yaptığı bir çalışmada elde ettiği sonuçlara göre, absolü total immatür nötrofil sayısını, 95 percentil değeri olarak, doğumda $1410/\text{mm}^3$ olarak bulmuştur. Bu değer 1.günde $2220/\text{mm}^3$ e yükselmiş ve 5.günde ise $1340/\text{mm}^3$ e düşmüştür.

Enfeksiyonun varlığını göstermede, Akenzua ve Manroe immatür nötrofillerin, absolü total değerlerini, Kuchler ise periferik yaymada saptanan % değerlerinin daha anlamlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Daha önce de belirtildiği gibi yenidoğan enfeksiyonlarını belirlemede kullanılan, önemli kriterlerden biri de immatür nötrofil/total nötrofil (I/T) oranıdır. Manroe ve arkadaşlarının (5), yaptıkları çalışmada bu oran, sağlıklı bebekler için ilk 24 saat içinde, maksimum 0.16 olarak bulunmuş, 60. saatte 0.13 e düştüğü gösterilmiş, 5-28.günler arasında da 0.12 olarak tespit edilmiştir.

Kuchler ve arkadaşları (8) ise I/T oranı yerine, band/segment oranını kullanmışlar ve bu oranı 95 percentil değerleri olarak, 1.günde 0.33, 2.günde 0.14, 3.günde 0.14, 4.günde 0.20, ve 5.günde 0.17 olarak vermişlerdir.

Engle ve arkadaşları (11), sepsisli yenidoğan bebeklerde I/T oranının duyarlılığını % 61 olarak bulurken, Speer ve arkadaşları (42) ise aynı oranın duyarlılığını % 76 olarak sap-

tamışlardır.

Band/segment oranını, kriter olarak alan, Philip ve arkadaşları (43), bu oranın neonatal sepsisteki duyarlılığını % 90 olarak saptamışlar, Kuchler ise bu oranın duyarlılığını % 97 olarak bulmuştur.

Absolü total lenfosit değerleri yönünden konu incelendiğinde, Washburn (1) tarafından, yaşamın ilk 10 günü için verilen ortalama $4237/\text{mm}^3$, minimum $1650/\text{mm}^3$ ve maksimum $8756/\text{mm}^3$ değerlerini görmekteyiz.

Xanthou'nun (2) çalışmasında ise absolü total lenfosit değerlerinde, yaşamın ilk 3 gününde hafif bir düşme ve daha sonra 10.güne kadar süren bir yükselme saptanmıştır. Bu çalışmada, ortalama değer olarak, doğumda $5600/\text{mm}^3$, 24. saatte $4750/\text{mm}^3$, 48. saatte $4000/\text{mm}^3$, 72. saatte $3250/\text{mm}^3$ ve 120. saatte $3500/\text{mm}^3$ değerleri elde edilmiştir.

Konuyu daha sonra araştıran Weinberg ve arkadaşları (44), absolü total lenfosit değerleri için, 0-60 saat arasında median değer olarak $4185/\text{mm}^3$, 5 percentil değeri $2017/\text{mm}^3$, 95 percentil değeri olarak da $7261/\text{mm}^3$ sonuçlarını elde etmiştir. aynı çalışmada 61-120. saatler için de median değer $3663/\text{mm}^3$, 5 percentil değeri $1915/\text{mm}^3$, 95 percentil değeri de $6623/\text{mm}^3$ olarak verilmiştir.

Washburn (1) tarafından absolü total monosit değerleri, yaşamın ilk 10 günü için, ortalama $648/\text{mm}^3$, minimum $0/\text{mm}^3$ ve maksimum $1459/\text{mm}^3$ olarak saptanmıştır.

Xanthou (2) tarafından yapılan çalışmada ise, absolü total monosit ortalama değerleri, doğum sonu için $1000/\text{mm}^3$ şeklinde veriliyor, 12. saate doğru bir yükselme ($1300/\text{mm}^3$) ve sonra

da 72.saate kadar devam eden bir azalmadan ($750/\text{mm}^3$) bahsediliyordu.

Weinberg ve arkadaşları (44) tarafından, 0-60 saat arasında, absölü total monosit değerleri, median $600/\text{mm}^3$, 5 percentil $0/\text{mm}^3$, 95 percentil $1912/\text{mm}^3$ olarak bulunuyor ve 60-120. saatlerde ise median $528/\text{mm}^3$, 5 percentil $0/\text{mm}^3$, 95 percentil $1740/\text{mm}^3$ değerleri elde ediliyordu.

İncelenmesi gereken bir başka parametre de absölü total eozinofil sayılarıdır. Washburn (1) yaptığı çalışmada, yaşamın ilk 10 günü için, absölü total eozinofil sayısını ortalama $591/\text{mm}^3$, minimum $0/\text{mm}^3$ ve maksimum $1332/\text{mm}^3$ olarak vermişti.

42 Yenidoğanda yaptıkları bir çalışmada, Medoff ve Barbero (45), 0-12 saat arasında, absölü total eozinofil değerini ortalama $267/\text{mm}^3$ ve sınırlarını da $19-851/\text{mm}^3$ olarak saptamışlardı.

Xantho'nun (2) çalışmasında ise absölü total eozinofil değerleri, 60. saate kadar oldukça sabit bir seyir ve $900/\text{mm}^3$ lük bir ortalama değer gösteriyordu. 60. saatten sonra ortaya çıkan düşme sonunda, 72. saat ortalama değeri $500/\text{mm}^3$ olarak bulunuyor ve 1. haftanın sonuna kadar da bu değer korunuyordu.

Weinberg ve arkadaşları (44) tarafından yayınlanan raporda, absölü total eozinofil değerleri, 0-60 saat arasında, median $136/\text{mm}^3$, 5 percentil $0/\text{mm}^3$, 95 percentil $843/\text{mm}^3$ olarak veriliyor, 61-120. saatler arasında ise median değer $176/\text{mm}^3$, 5 percentil değeri $0/\text{mm}^3$ ve 95 percentil değeri $808/\text{mm}^3$ olarak saptanıyordu.

GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik Materyel : 21.10.1985-22.4 .1986 Tarihleri arasında, Antalya Doğumevinde doğan, 200 sağlıklı yenidoğan bebek çalışma kapsamına alındı. Bu bebeklerde aşağıdaki koşullar göz önünde tutuldu :

1. Maternal komplikasyonu (doğumdan önceki 24 saat içinde ateşin 38 °C veya üstünde olması, intrapartum antibiyotik kullanılması, diabetes mellitus, gebeliğin yol açtığı hipertansiyon, kronik hipertansiyon) olmaması,

2. Intrapartum komplikasyonu (erken membran rüptürü, oksitosin kullanımı, midforseps rotasyonu, fetal bradikardi, mekonyumla boyanmış amnios sıvısı) olmaması,

3. Neonatal komplikasyonu (hyalen membran hastalığı, yenidoğanın geçici takipnesi, mekonyum aspirasyon sendromu, pnömotoraks, pnömoni, menenjit, sepsis, viral sendromlar, hemolitik hastalık, fototerapi gerektiren patolojik sarılık, periventriküler veya subaraknoidal kanama, gastrointestinal sistemde obstrüksiyon veya perforasyon, nekrotizan enterokolit, pilor stenozu) olmaması,

4. Başlangıçta ve izlem boyunca fizik muayenelerinde patolojik bulgu olmaması.

Yukarıdaki koşullara uygun olarak çalışmaya alınan her yenidoğan için doğum ağırlığı, cinsiyet, Dubowitz yöntemiyle (46) saptanan gestasyon yaşı ve postnatal yaş kaydedildi.

Kan Sayım Değerleri :Her olguda total BK sayımları ve periferik yayma değerlendirilmesi,doğumdan hemen sonra,24.saatte,48.saatte,72.saatte yapıldı.200 olgunun içerisinde yer alan,sezaryanla doğmuş 23 bebekte ek olarak 120.saatte de BK sayımı ve periferik yayma değerlendirilmesi yapıldı.BK sayımı ve periferik yayma için,topuktan alınan,kapiller kan örnekleri kullanıldı.BK sayımı aşağıdaki yöntemle gerçekleştirildi :

Topuktan alınan kan,lökosit pipetinin 0.5 işaretine kadar çekildi ve üzerine 11 işaretine kadar lökosit solüsyonu (% 1 HCL solüsyonu) ilave edildi.Thoma sayma lamının,tüm sayma alanındaki lökosit miktarı,200 ile çarpılarak,milimetre küpteki total lökosit sayısı elde edildi (47).

Periferik yaymalar ise aşağıdaki yöntemle hazırlanıp değerlendirildi :

Bir damla kanın,lam üzerinde yayılmasıyla elde edilen preparat,havada kurutulduktan sonra,üzerine Wright boyası dökülerek 1 dakika beklendi.Sonra boyanın üzerine birkaç damla distile su ilave edildi ve 3 dakika daha beklendi.Daha sonra yayma pembe-kırmızı renk alıncaya kadar distile su ile yıkandı.Havada kurutulup,immersiyon ile incelendi.100 BK sayılarak lökosit formülü yapıldı.Her olgunun lökosit sayımları ve periferik yaymaları,daima aynı hekim (Dr.B.G.) tarafından sayılarak değerlendirildi.

Periferik yaymada matür nötrofil,çekirdek lobları birbirine ince bir bağ ile bağlanmış bir nötrofil olarak değerlendirildi.Band veya stab dediğimiz,immatür nötrofiller ise çekirdek lobları arasındaki bağlantıyı sağlayan ligamentin,çekirdek materyeli ihtiva edecek kalınlıkta olması ile matür

nötrofillerden ayırt edildi. Bütün band ve banddan daha az matür nütrofilik hücre formları, total olarak immatür kabul edildiler.

Aşağıdaki formüller kullanılarak, her parametre için absolü total değerler hesap edildi :

$$\text{Absolü total nütrofil sayısı: } \frac{\text{Total BK sayısı} \times \text{PYTNS}}{100}$$

(PYTNS : Periferik yaymada sayılan 100 BK içindeki matür ve immatür nütrofil formlarının total sayısı)

$$\text{Absolü total immatür nütrofil s. : } \frac{\text{Total BK sayısı} \times \text{PYINS}}{100}$$

(PYINS : Periferik yaymada sayılan 100 BK içindeki band ve banddan daha az matür nütrofilik hücrelerin total sayısı)

$$\text{Absolü total lenfosit sayısı: } \frac{\text{Total BK sayısı} \times \text{PYTLS}}{100}$$

(PYTLS : Periferik yaymada sayılan 100 BK içindeki total lenfosit sayısı)

$$\text{Absolü total monosit sayısı: } \frac{\text{Total BK sayısı} \times \text{PYTMS}}{100}$$

(PYTMS : Periferik yaymada sayılan 100 BK içindeki total monosit sayısı)

$$\text{Absolü total eozinofil sayısı: } \frac{\text{Total BK sayısı} \times \text{PYTES}}{100}$$

(PYTES : Periferik yaymada sayılan 100 BK içindeki total eozinofil sayısı)

$$\text{I / T : } \frac{\text{Absolü total immatür nütrofil sayısı}}{\text{Absolü total nütrofil sayısı}}$$

İstatistiksel Analizler : Total BK,absolü total immatür nötrofil,absolü total nötrofil,absolü total lenfosit,absolü total monosit,absolü total eozinofil sayıları ve I/T oranları açısından,ortalama \pm 1 SD değerleri hesaplandı.Ayrıca elde edilen,absolü değerler kullanılarak,yukarıdaki her parametre için,median,5 percentil,95 percentil değerleri elde edildi. bu hesaplamalar,Amstrad 6128 bilgisayar ve Amstat (Coleman SC) programı yardımı ile gerçekleştirildi.İzlenen her parametre için,günlere göre saptanan değerler,örüler normal dağılım göstermedikleri için,non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılarak birbirleriyle kıyaslandı.Böylece her parametre için,günlere göre ortaya çıkan değişikliklerin,istatistiksel anlamlı bir fark gösterip göstermediği araştırıldı.p < 0.05 anlamlı kabul edildi (48).

Ayrıca her parametre için kız ve erkeklerden elde edilen değerler,birbirleriyle kıyaslanarak,cinsiyetin,total BK ve diferansiyelleri üzerinde etkili olup olmadığı test edildi.

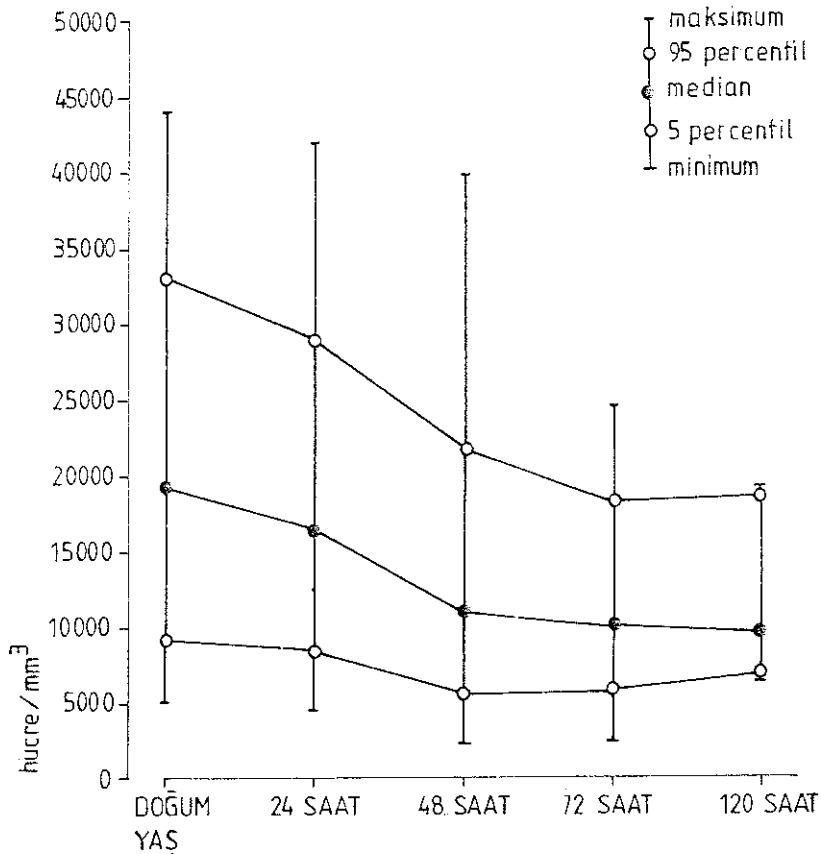
Sezaryan ile doğumun,BK ve diferansiyelleri üzerine olan etkisini gözden geçirmek amacıyla da,sezaryan ile doğan 23 bebek,normal vaginal yoldan doğan bebeklerle,aynı test kullanılarak kıyaslandı.

BULGULAR

Olguların 91'i (% 45.5) kız ve 109'u (% 54.5) erkekti. Doğumların 162'si (% 81) normal doğum, 15'i (% 7.5) vakum ve 23'ü (% 11.5) sezaryan ile müdahaleli doğumlardı.

Olguların gestasyon yaşları, 37-41.5 hafta arasında değişmekle birlikte, ortalama 39.1 ± 1.1 hafta olarak tespit edildi. Doğum ağırlıkları da 2200-4700 gram arasında değişirken, ortalama 3300 ± 509 gram olarak bulundu.

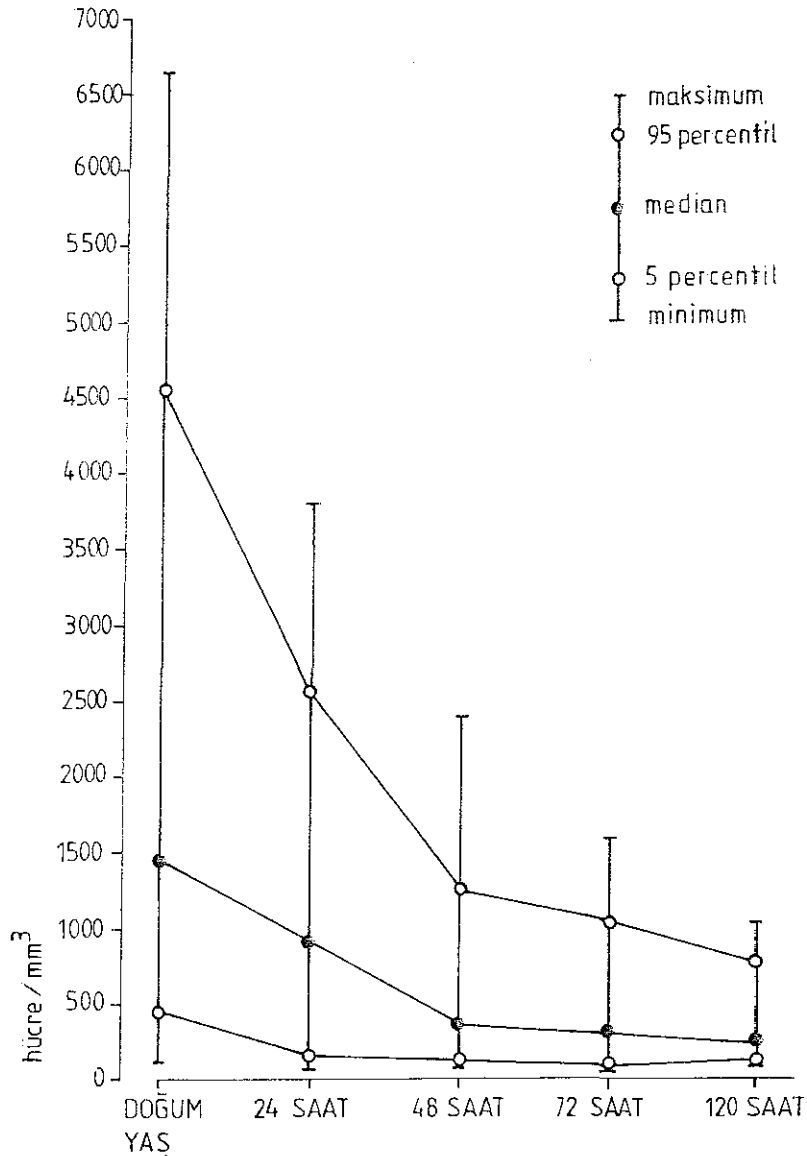
Yaşamın ilk 5 günü içindeki, t o t a l b e y a z k ü r e değerleri Şekil 3.de görülmektedir.



Şekil 3. Total BK değerleri

Total BK değerleri , Mann-Whitney U testi ile birbirleriyle kıyaslandığında;doğumdan hemen sonra elde edilen değerlerin,24.saat,48.saat,72.saat,120.saat değerleriyle,24.saat değerlerinin,48.saat,72.saat,120.saat değerleriyle,48.saat değerlerinin,72.saat değerleriyle istatistiksel anlamlı fark gösterdiği ($p < 0.05$),48.saat değerleriyle 120.saat ve 72.saat değerleriyle 120.saat değerleri arasındaki farkın anlamsız olduğu ($p > 0.05$) saptandı.

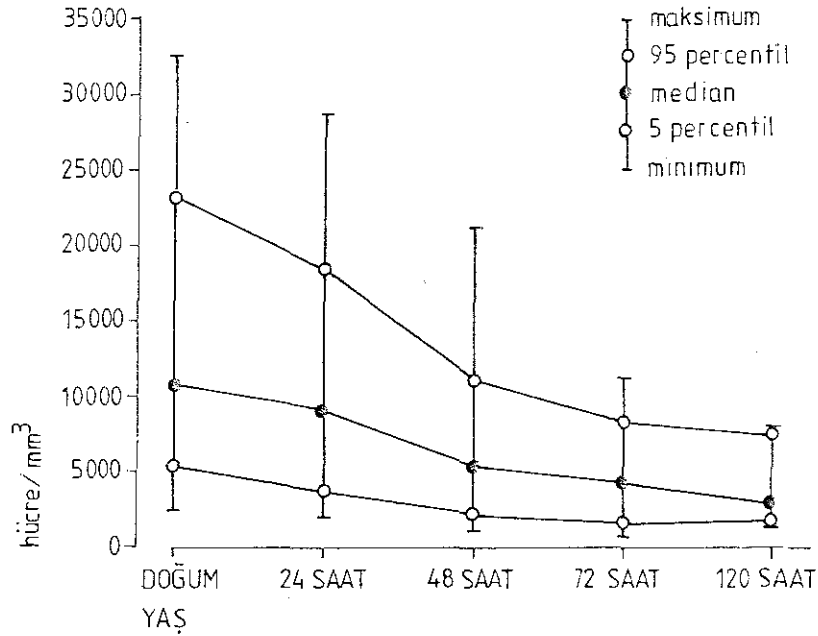
A b s o l ü t o t a l i m m a t ü r n ö t r o f i l değerlerindeki değişiklikler ise Şekil 4.de gösterildi.



Şekil 4.Total İmmatür Nötrofil değerleri.

Görüldüğü gibi ilk gün içerisinde,gerçekten büyük değışkenlik gösteren absolü total immatür nötrofil değerlerinin,üst ve alt sınırları giderek daralmakta ve bu arada doğumda elde edilen yüksek değerler de ilk 48 saatte daha hızlı olmak üzere düşme göstermektedir.Doğum ile 24.saat,48.saat,72.saat,120.saat değerleri arasında;24.saat değerleriyle,48.saat,72.saat,120.saat değerleri arasında;48.saat değerleriyle,120.saat ve 72.saat değerleriyle 120.saat değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark ($p < 0.05$) ortaya çıkarken,48.saat değerleriyle 72.saat değerleri arasındaki fark anlamsız ($p > 0.05$) bulundu.

İzlem boyunca elde edilen absolü total nötrofil değerleri Şekil 5.de görülmektedir.



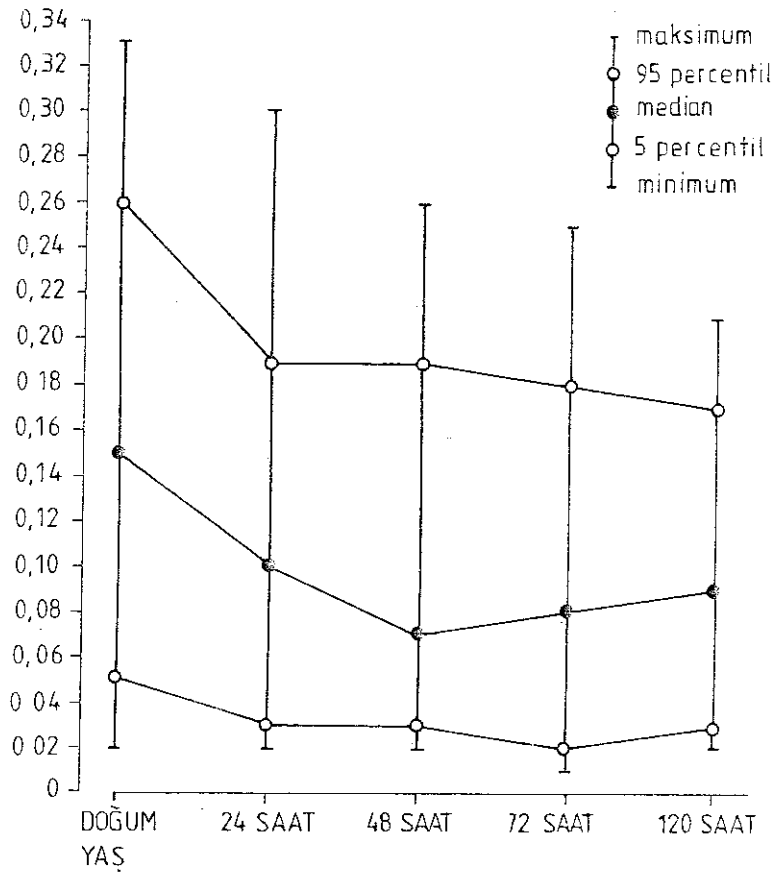
Şekil 5. Total Nötrofil değerleri

Absolü total nötrofil değerleri de total BK ve absolü total immatür nötrofillerde olduğu gibi,doğumdan itibaren gi-

derek azalmakta ve en düşük değerlere 5.günde ulaşmaktadırlar.

İzlem sırasında elde edilen,absolü total nötrofil değerleri birbirleriyle kıyaslandığında,doğumda elde edilen değerlerle 24.,48.,72.,120.saat değerlerinin;24.saatte elde edilen değerlerle,48.,72.,120.saat değerlerinin;48.saatte elde edilen değerlerle,72.,120.saat değerlerinin;72.saatte elde edilen değerlerle 120.saat değerlerinin arasında,istatistiksel anlamlı fark bulunduğu ($p<0.05$) tespit edildi.

İ m m a t ü r n ö t r o f i l / t o t a l n ö t r o f i l (I / T) oranları için bulunan değerler de Şekil 6.da görülmektedir.

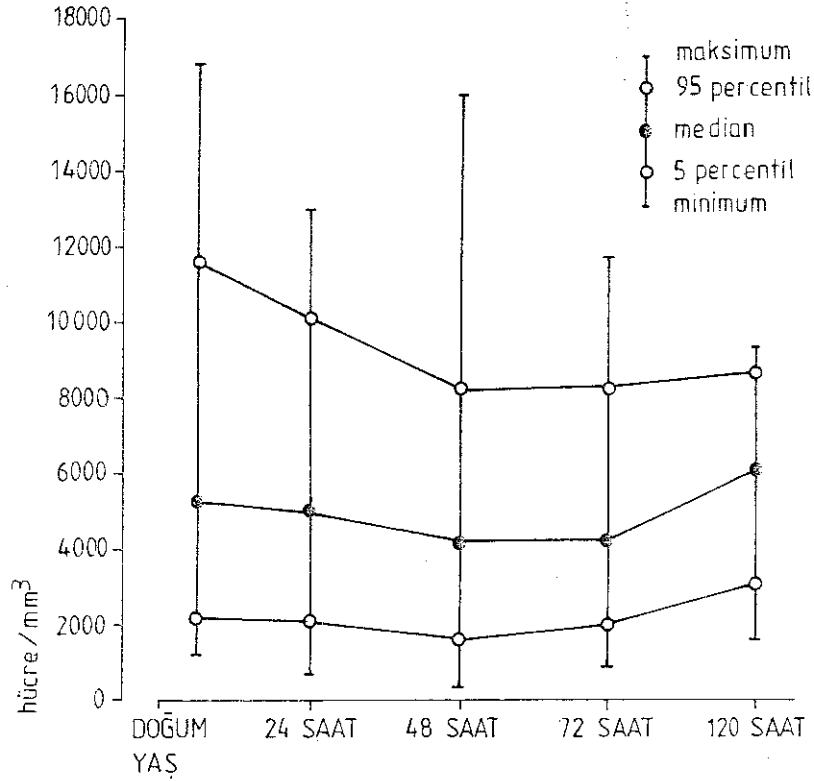


Şekil 6. I/T oranlarının seyri

I/T oranlarında,ilk 48 saat içinde hızlı bir düşme,daha sonra 120.saate kadar devam eden bir yükselme gözlemlendi.Aradaki

farklılıklar incelendiğinde, doğum ile 24., 48., 72., 120. saat değerleri arasındaki fark ve 24. saat ile 48., 72. saat değerleri arasındaki fark önemli ($p < 0.05$); 24. saat ile 120. saat, 48. saat ile 72. saat, 48. saat ile 120. saat, 72. saat ile 120. saat değerleri arasındaki fark önemsiz ($p > 0.05$) görünmektedir.

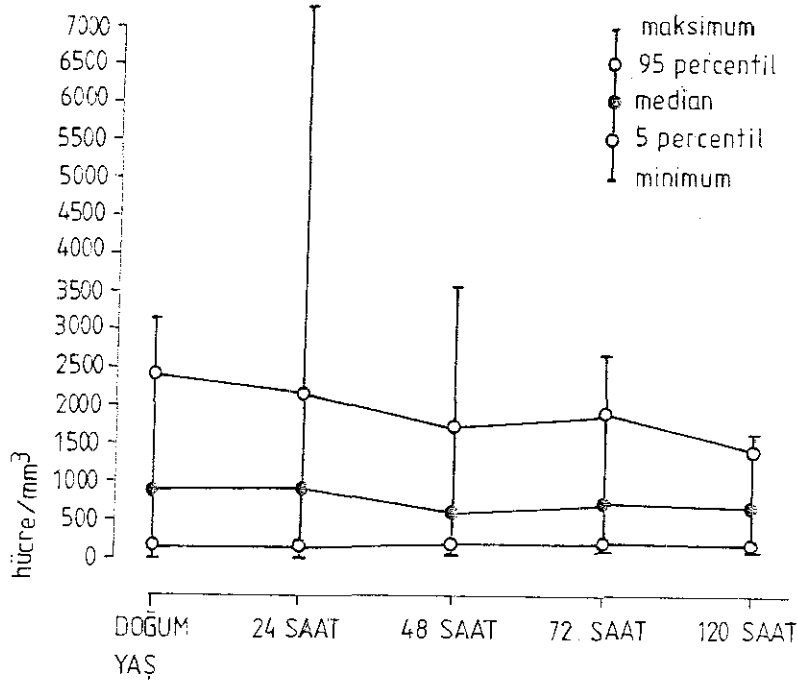
A b s o l ü t o t a l l e n f o s i t değerlerimiz Şekil 7. de görülmektedir.



Şekil 7 Total Lenfosit değerleri

Absolü total lenfosit değerleri yönünden, doğumda elde edilen değerlerle 24. saat değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmazken ($p > 0.05$), doğumdaki değerlerle, 24., 48., 72., 120. saat değerleri, 24. saat değerleri ile 48., 72., 120. saat değerleri, 48. saat değerleri ile 72. ve 120. saat değerleri, 72. saat değerleriyle 120. saat değerleri arasında anlamlı fark ($p < 0.05$) bulundu.

Absolü total monosit değerleri de Şekil 8.de gösterilmiştir.

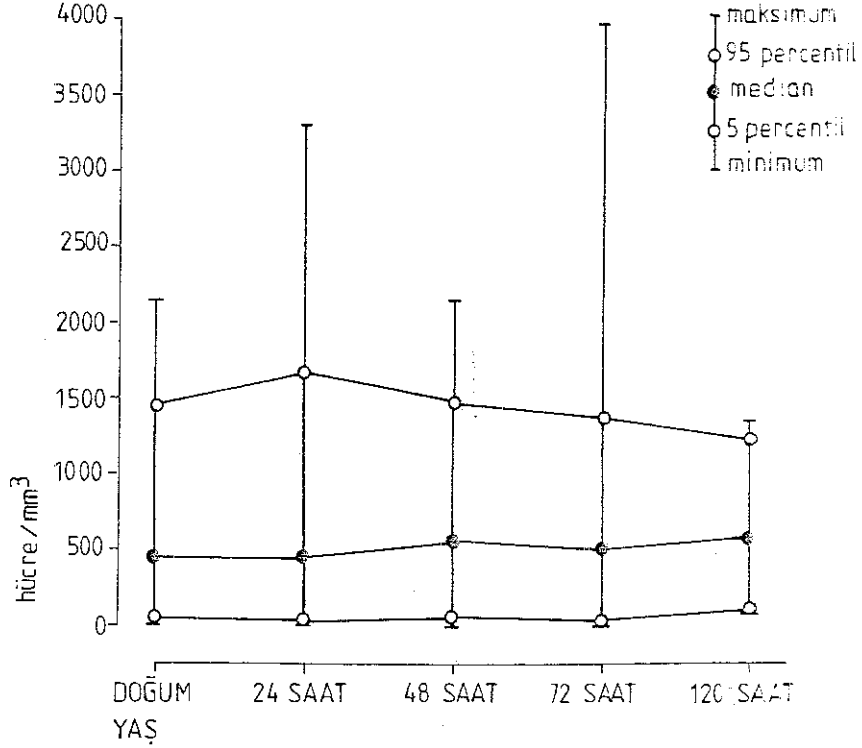


Şekil 8 Total Monosit değerleri

Absolü total monosit değerleri açısından en yüksek değerler ilk gün içerisinde elde edilirken, diğer parametrelerle kıyaslandığında, oldukça sabit bir seyir dikkati çekmektedir. Günlere göre saptanan, absolü total monosit değerleri, birbirleriyle kıyaslandığında, doğum ile 24. saat, 24. saat ile 48. saat, 48. saat ile 120. saat ve 72. saat ile 120. saat değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0.05$), doğum ile 72. ve 120. saat, 24. saat ile 72. ve 120. saat, 48. saat ile 72. saat değerleri arasında anlamlı fark olduğu ($p < 0.05$) tespit edildi.

Absolü total eozinofil değerleri ise Şekil 9. da gösterildiği gibi minimum-maksimum değerler yönünden çok geniş dağılım göstermesine karşın median değerler

ele alındığında oldukça sabit bir seyir göstermektedir.



Şekil 9. Total Eozinofil değerleri

Absolü total eozinofil değerleri birbirleriyle kıyaslandığında, doğum ile 24., 48., 72., 120. saat değerleri arasında, 24. saat değerleriyle 48., 72., 120. saat değerleri arasında anlamlı fark ($P < 0.05$) bulunurken, 48. saat değerleri ile 72. ve 120. saat değerleri arasında ve 72. saat değerleri ile 120. saat değerleri arasında anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$)

İzlenen tüm parametreler yönünden, erkekler ile kızlar arasında anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$)

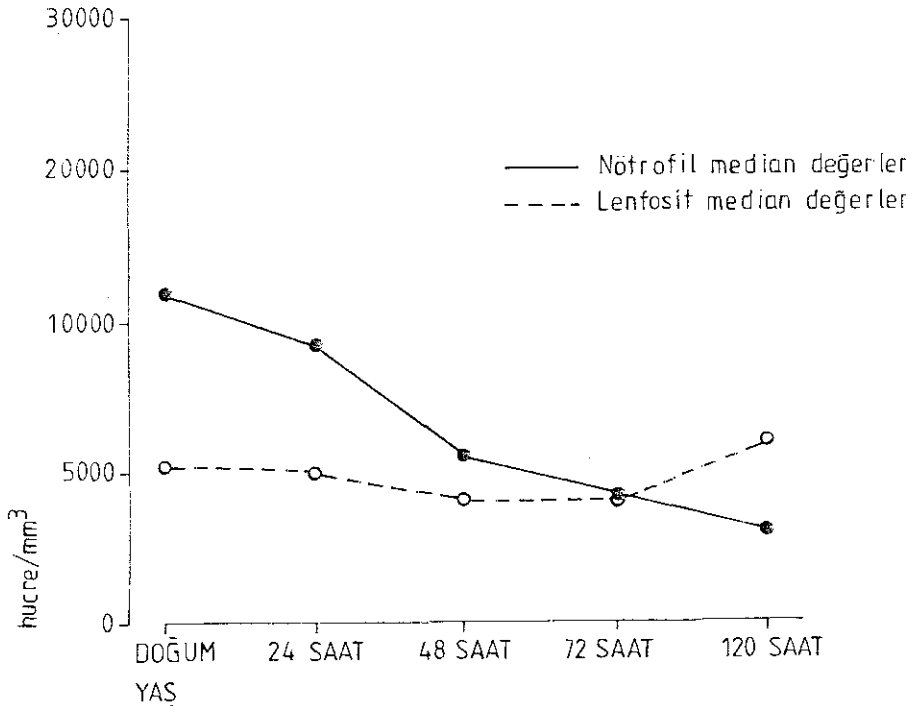
Sezaryan ile doğan bebeklerle, normal vaginal yoldan doğan bebekler birbirleriyle kıyaslandıklarında, total BK, total immatür nötrofil, total nötrofil, total lenfosit değerleri ve I/T oranları yönünden aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$)

Total monosit değerleri açısından ise diğer saatlerde anlamlı bir fark yokken ($p>0.05$), 72. saat değerleri arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

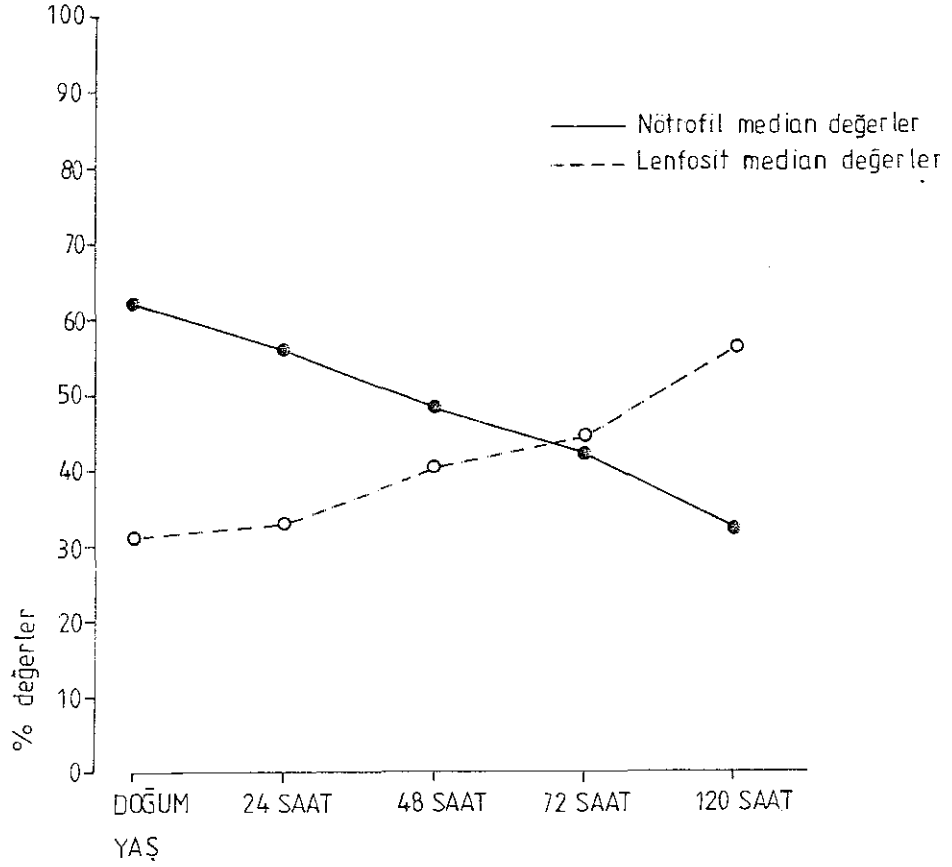
Total eozinofil değerleri açısından da normal doğan olgularla, sezaryanla doğan olgular arasında doğum ve 24. saat değerleri bakımından anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0.05$), 48. saat değerleri bakımından farklı olduğu ($p<0.05$), 72. saatte yine anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0.05$) saptandı.

LENFOSİT - NÖTROFİL ÇAPRAZLAŞMASI

İzlem boyunca elde ettiğimiz sonuçlara göre 72. saate gelindiğinde olguların %65'inde lenfosit egemenliği saptandı. 120. saatte ise olguların % 87'si gibi büyük bir kısmında lenfositler egemen hale geçmişti. Absolü total nötrofil median değerleri ile, absolü total lenfosit median değerleri aynı grafik üzerinde işaretlendiğinde görüldüğü doğumda ve izleyen günlerde var olan nötrofil egemenliği, 72. saatte yerini lenfosit egemenliğine terk ediyor (Şekil 10 velli)



Şekil 10. Nötrofil-Lenfosit çaprazlaşması (Absolü değerlere göre)



Şekil 11. Nötrofil-Lenfosit çaprazlaşması (% değerlere göre)

İzlediğimiz tüm parametreler için elde ettiğimiz, ortalama, standart deviasyon, minimum, maksimum, 5 percentil, median, 95 percentil değerleri ve beyaz küre dinamiklerinin, periferik yayma - daki % oranları ek bir tablo halinde verilmiştir.

TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde, özellikle ilk günler içerisinde lökosit kan tablosunda kendine özgü bir takım değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişikliklerin en önemlisi, doğumda görülen nötrofil lökositozisdir. Bu olay aşağıdaki teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır:

1. Kemik iliğinde artmış yapım,
2. Kanda yaşam sürelerinde artma olması,
3. Doku içine geçişin azalması,
4. Hemokonsantrasyon,
5. Özellikle damarların marginal kenarlarından olmak üzere, nötrofil havuzcuklarından perifere yer değiştirme.

Nötrofillerde gözlenen bu artış eski raporlarda tamamen total BK lerde ortaya çıkan artışla açıklanıyordu. Lenfosit değerlerinde ilk günler içerisinde kendiliğinden oluşan bir azalma ve diğer diferansiyellerinde beklenen oranda bir artışın olmaması anlaşıldıktan sonra, sebebin hemokonsantrasyon olmadığına karar verildi.

Nötrofil öncül hücrelerinde sadece minimal bir artış olduğu gösterildikten sonra da nötrofillerdeki bu artış, kemik iliğindeki artmış yapım ile açıklamak zorlaştı.

Maternal nötrofil değerleri tüm hamilelik boyunca artış göstermektedir (49). Anne nötrofil sayısı artan östrojen düzeyi (50) ve artan kas faaliyetlerine (51) bağlı olarak doğumda da-

hada yükselmektedir (49) . Bebeğin doğumdaki beyaz küre sayısı pek çok yönüyle anneninkini yansıtmaktadır. İşte bu olay yeni doğanda yüksek BK ve nötrofil değerlerini açıklayabilmektedir. Hatta doğum ağrıları uzayan annelerden, güç bir doğuma maruz kalarak doğan bebeklerde nötrofil sayılarınınmdaha da yüksek bulunduğu gösterilmiştir (52). Doğumdan sonra ortaya çıkan geçici postnatal nötrofil artışı ise normalde vasküler yatakta saklı bulunan nötrofillerin rezerv havuzcuklardan dolaşıma doğru yer değiştirmeleri ile açıklanmaktadır (52). Bu nötrofil lökositosis genellikle doğumdan sonra 3 gün içerisinde sonlanmakla birlikte doğuştan serebral hasar, aspirasyon veya pnömoni gibi bir enfeksiyon hastalığı gelişen bebeklerde uzayabilmektedir (52).

Tüm bu bilgilere karşın yaşamın ilk günlerinde BK dinamiklerindeki bu değişikliklerin etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. BK dinamikleri üzerine önemli etkileri olduğunu bildiğimiz adrenalin, hidrokortizon, CSF (Koloni uyarıcı faktör) gibi faktörlerin annede ve bebekteki durumlarının araştırılması, bunlar ve başka faktörlerin marginal havuz ve kemik iliği havuzu üzerindeki etkileri ve bu havuzların bu dönemdeki durumlarının incelenmesi konuya açıklık getirebilir.

Çalışmamızda total BK değerlerinin yaşamın ilk günlerinde minimum $2400/\text{mm}^3$ ve maksimum $44000/\text{mm}^3$ gibi çok geniş bir dağılım gösterdiğini saptadık. Fakat 5 ve 95 percentil değerlerini, referans dizisinin alt ve üst sınırları olarak aldığımızda dağılımın sınırları $5423/\text{mm}^3$ ile $33080/\text{mm}^3$ olarak saptanmaktadır. Ortaya çıkan bu sonuçlara göre elde ettiğimiz değerler literatürde verilen değerlerle uyum göstermektedir. Yalnız biz doğumdan sonraki 12. saatte BK sayımı ve periferik yayma değer-

lendirmesi yapamadığımız için, özellikle Xanthou (2) tarafından BK ve nötrofil değerlerinin 12. saatte oluşturdukları pik hakkında yorum yapamıyoruz.

Beyaz küreler içinde ana gurubu oluşturan ve bir çok faktörün etkisi ile doğumdan sonra sayısal değişimler gösteren nötrofiller, aynı zamanda enfeksiyona yanıtın duyarlı bir göstergesi durumundadırlar. Konuya bu açıdan bakıldığı zaman nötrofillerle ilgili referans dizisinin oluşturulması daha bir önem kazanmaktadır. Tıpkı total BK ler gibi geniş bir dağılım gösteren absolü total nötrofil sayılarımız içinde, maksimum değer doğumda saptadığımız $32560/\text{mm}^3$ değeri ve minimum değer ise 72. saatte bulduğumuz $760/\text{mm}^3$ değeri olmuştur. Absolü total nötrofil sayılarımızın median değerlerine göz atınca doğumdan itibaren izlem süremiz olan 5 gün boyunca devam eden bir azalmayı görmekteyiz. Büyük değişiklikler gösteren absolü total nötrofil değerlerimizi, yaşamın ilk 5 günü için 5 ve 95 percentil sınırları arasında topladığımız zaman referans değerler olarak $1243/\text{mm}^3$ ile $23241/\text{mm}^3$ arası değerleri vermekteyiz. Bu açıdan çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Xanthou (2), Manroe (5) gibi yazarların sonuçları ile farklılıklar göstermekle birlikte Kuchler ve arkadaşlarının (8) ve Kiosz ve Hoffman'ın (9) sonuçlarıyla uyum göstermektedir.

Bilindiği gibi olgunlaşmamış polimorfonükleer nötrofillerin yani immatür nötrofillerin oranındaki bir artış, enfeksiyona kemik iliğinin duyarlı bir belirtisi olarak değerlendirilmektedir (53). Dağılım yönünden alt bir limit göstermemesi nedeni ile absolü total nötrofillerden farklılık gösteren immatür nötrofil absolü değerlerinde önemli olan normalin üst sınırla-

rını belirlemektir. Bu açıdan yaptığımız hesaplamalar sonucunda absolü total immatür nötrofil değerleri için, bulduğumuz 95 percentil değerlerinden (doğumda $4531/\text{mm}^3$, 24. saatte $2560/\text{mm}^3$, 48. saatte $1249/\text{mm}^3$, 72. saatte $1031/\text{mm}^3$ ve 120. saatte $765/\text{mm}^3$) daha yüksek bir immatür nötrofil sayısına sahip olan bir bebekte enfeksiyon yönünden gerekli incelemelerin hızla yapılması uygun olur. Absolü total immatür nötrofil değerleri açısından bizim elde ettiğimiz sonuçlar, Manroe (5) ve Akenzua (4) nin sonuçlarından oldukça yüksek görülmeyle birlikte Kuchler ve arkadaşlarının (8) Fransa'da yaptıkları çalışma sonuçlarıyla büyük benzerlik göstermektedir.

Daha önce de belirtildiği gibi yenidoğan enfeksiyonlarının belirlenmesinde önemli kriterlerden biri niteliğindeki immatür nötrofil/total nötrofil (I/T) oranı açısından da önemli olan dağılımın üst sınırlarıdır. Enfeksiyondan kuşkuyla karşılaşılan bir yenidoğanda I/T oranı normalde saptanan üst sınırlardan daha yüksek bir değerde ise ayırıcı tanıda önemli bir ipucu yakalanmış demektir. Biz bu amaçla Manroe ve arkadaşlarının (5) yaptıkları gibi I/T oranını kullanırken, Kuchler ve arkadaşları (8) bu oran yerine band/segment oranını ele almışlardır. Gerek immatür ve gerekse de total nötrofil sayılarındaki değişikliklerden etkilenen bir özelliğe sahip olan I/T oranı yönünden saptadığımız üst sınırları temsil eden 95 percentil değerlerimize (doğumda 0.26, 1.gün 0.19, 2.gün yine 0.19, 3.gün 0.18, 5.gün 0.17) bakınca sonuçlarımızın Manroe ve arkadaşlarının sonuçlarından daha yüksek olduğunu görmekteyiz. İmmatür ve total nötrofil değerlerimizin de o çalışmaya göre daha yüksek olduğu hesaba katılırsa bu sonuç normal kabul edilmelidir. Öte yandan I/T oranlarıyla ilgili so-

nuçlarımız,bizim gibi bir Akdeniz ülkesi olan Fransa'da Kuchler tarafından elde edilen sonuçlarla uyum içerisindedir.

Absolü total lenfosit değerleri,doğunda BK ler içerisinde ikinci ana hücre grubunu oluşturmaktaydı.Absolü total lenfosit değerlerimiz yaşamın ilk 2 günü içinde bir düşme gösterdi.Bu azalmayı doğumun genel stresi ve doğum sonu yaşama uyum sağlama- nın bir sonucu olarak değerlendirebiliriz,fakat bu hipotezi de- nemek için elde hiçbir bulgu bulunmamaktadır.Çalışmamızda iki gün olarak saptanan lenfositlerdeki bu azalma dönemi,Xantho'nun raporunda 3 gün,Weinberg'in araştırmasında 5 gün olarak belirtil- mektedir.Elde ettiğimiz median değerlere baktığımızda (doğumda $5298/mm^3$,24.saatte $5014/mm^3$,48.saatte $4193/mm^3$,72.saatte $4216/mm^3$ ve 120.saatte $6032/mm^3$) 72.saatte absolü total lenfosit sayıla- rında bir yükselmenin başladığını ve 120.saatte bu yükselmenin daha da belirgin hale geldiğini görmekteyiz.İzlediğimiz olgula- rın % 65'inde 72.saatte ve % 87'sinde 120.saatte lenfositlerin egemen hale geçmesi ve yukarıda belirttiğimiz gibi absolü total lenfosit değerlerinde 48.saatten sonra bir yükselmenin ortaya çıkması,literatürde yaşamın 5-7.günlerinde ortaya çıktığı (1,2, 5,23,27) belirtilen lenfosit-nötrofil çaprazlaşması olayının olgularımızda daha erken,yaşamın 3.gününde oluştuğunu gösterdi. Bu bize göre önemli bir sonuçtur ve olgularımızın doğum sonu BK dinamiklerinin daha kısa sürede dengelendiğini gösteren bir belirti olarak alınabilir.

Absolü total monosit değerleri içerisinde en yüksek değe- ri 24.saat değerleri arasında bir olguda tespit etmemize karşın Weinberg'in (44) çalışmasında gösterdiği,ilk 24 saat içinde 95 percentil değerlerinin artma gösterdiği şeklindeki bir sonuca

biz ulaşmadık. Median değerler temel alındığında, absö total monosit değerleri ilk 24 saat içinde hafif bir yükselme ve arkasından bir azalma eğilimi göstermesine karşın diğer parametrelerle kıyaslandığında oldukça sabit bir seyir gösterdi. Saptadığımız absö total monosit değerlerimiz, median değerler yönünden Xanthou'nun bulgularına benzer bir şekilde, Weinberg ve arkadaşlarının saptadığı değerlerden daha yüksek bulundu.

Erken neonatal dönemde sepsis ya da ABO uyumsuzluğu gibi hastalıklarda, artan kemik iliği yapımı sonucunda monositlerde de artış olabileceği bilinmektedir (44). Bu açıdan bu dönemde yüksek bir monosit değeriyle karşılaşıldığında olgunun bu hastalıklar yönünden de incelenmesinde yarar vardır.

Absö total eozinofil sayıları, neonatal dönemde hafif dalgalanmalar göstermekle birlikte oldukça sabit seyrederek.

Prematürelere seri eozinofil sayımları yapan Gibson ve arkadaşları (54) eozinofilinin ($700/\text{mm}^3$) prematürelere doğum ağırlıklarını yakaladıkları günlerde pik gösterdiğini ortaya çıkarmışlar ve bu nedenle de eozinofilinin anabolizmaya ilgili bir durum olduğu sonucuna varmışlardır. Weinberg (44) ise yaptığı çalışmada maternal hipertansiyonu olan bebeklerde 0-60 saat arasında elde edilen 95 percentil değerlerinde bir azalma olduğunu sepsisli bebeklerde de yine 0-60 saat arasında 95 percentil değerlerinde bir azalma görüldüğünü rapor etmiştir.

Bizim sonuçlarımıza göre absö total eozinofil değerleri ilk 24 saat içinde, median değer olarak $450/\text{mm}^3$ civarında bulunurken daha sonraki günlerde hafif bir yükselme gösterdi. Bu açıdan değerlerimiz Xanthou'nun (2) değerlerinden daha düşük, Weinberg (44) ile Medoff ve Barbero'nun (45) değerlerinden ise daha yük-

sekti.Washburn'un (1) sonuçlarıyla ise uyumluydu.

İzlenen tüm parametreler yönünden,erkekler ile kızlar arasında anlamlı bir fark bulamamız literatürdeki bilgilerle (2,12,44,54) uyum göstermekteydi.

Sezaryan ile doğan bebeklerle,normal vaginal yoldan doğan bebekler arasında total BK,total immatür nötrofil,total nötrofil,total lenfosit değerleri ve I/T oranları yönlerinden anlamlı bir farkın ortaya çıkmaması da daha önceki bilgilerle uyum içerisindeydi.Fakat absolü total monosit değerleri yönünden iki grup arasında diğer saatlerde herhangi bir fark yokken 72. saatte sezaryanlı olgularda daha yüksek monosit değerlerinin elde edilmesi ve absolü total eozinofil değerleri yönünden de 48. ve 72.saatlerde sezaryanlı olguların eozinofil değerlerinin daha düşük bulunması bu parametrelerin diğerlerinden farklı olarak doğum şekil ve koşullarından etkilendikleri sonucuna götürdü.

SONUÇ

Erken neonatal dönemde lökosit dinamikleri üzerine yaptığımız bu araştırmada sağlıklı yenidoğanların, normal BK ve değişkenlerinde ilk günlerde ortaya çıkan değişiklikleri göstermeye çalıştık.

Elde ettiğimiz sonuçlar bize, BK ve özellikle nötrofil indekslerinde (absolü total nötrofil sayısı, absolü total immatür nötrofil sayısı, immatür nötrofil/total nötrofil oranı), ilk günlerde önemli değişikliklerin ortaya çıktığını gösterdi.

Sonuçlarımıza göre total BK, absolü total immatür nötrofil absolü total nötrofil değerleri ve immatür nötrofil/total nötrofil (I/T) oranları doğumdan hemen sonra en yüksek değerlerdeyken daha sonra giderek düşmekte ve bu azalma izlem süremiz olan 5 gün boyunca devam etmekteydi.

İzlediğimiz parametreleri ayrı ayrı değerlendirdiğimizde:

Doğumu izleyen ilk günlerdeki total BK değerleri, 5 ve 95 percentil olarak alındığında alt sınır $5423/\text{mm}^3$, üst sınır $33080/\text{mm}^3$ olarak saptanmış ve bu değerlerin literatürdeki bilgilerle uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

Absolü total nötrofil sayımlarında saptadığımız minimum değer 72. saatte elde edilen $760/\text{mm}^3$ değeri olmakla beraber, en düşük 5 percentil değeri 120. saatte elde edilen $1243/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur. Elde edilen en yüksek 95 percentil değeri ise doğum sonu değerler içerisinde yer alan $23241/\text{mm}^3$ değeri olmuş-

tur. Bu değerler Xanthou ve Manroe'nun sonuçlarından farklı bulunmuş, Kuchler ve Hoffmann'ın çalışmaları ile uyum göstermiştir.

Absolü total immatür nötrofil sayılarının, 95 percentillerine bakıldığında çalışmamızdaki sonuçlar yine Manroe ve Akenzua'nın sonuçlarından daha yüksek, Kuchler'in değerlerine ise yakın olduğu grlmştir.

I/T oranları yönünden, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Manroe'nun sonuçlarından yüksek bulunmuş ve Kuchler'in sonuçları ile uyum göstermiştir.

Absolü total lenfosit değerlerinde, doğundan sonra 2 gün süren bir azalmayı izleyerek 72. saatte bir yükselme ortaya çıkmış ve bu yükselme 120. saatte daha da belirginleşmiştir.

Yaşamın 5-7. günlerinde ortaya çıktığı bilinen nötrofil-lenfosit çaprazlaşması, çalışmamızdaki olgularda daha erken, 72. saatte gerçekleşmiştir.

Absolü total monosit değerleri çalışmamızda yaşamın ilk günlerinde oldukça sabit bir seyir göstermiştir. Median değerlerimiz Xanthou'nun değerlerine benzer, Weinberg'in değerlerinden daha yüksek bulunmuştur.

Absolü total eozinofil sayıları 24. saatten sonra hafif bir yükselme göstermiş, literatürle kıyaslandığında, Xanthou'nun değerlerinden daha düşük, Weinberg ile Medoff ve Barbero'nun değerlerinden daha yüksek, Washburn'un değerleriyle uyumlu bulunmuştur.

Tüm parametreler göz önünde tutulduğunda, çalışmamızda cinsiyet farkının BK ve dinamiklerini etkilemediği grlmştir.

Normal vaginal doğumlar ile sezaryan ile doğanlar arasında total BK, immatür nötrofil, total nötrofil, total lenfosit de

ğerleri ve I/T oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak absolü total monosit değerleri 72. saatte, absolü total eozinofil değerleri 48. ve 72. saatlerde iki grup arasında farklılık göstermiştir. Bu farklılık sezaryanlı olgularda monosit değerlerinde yükselme ve eozinofil değerlerinde azalma şeklinde ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak bulgularımızda ortaya çıkan ve literatürdeki bilgilerle kıyaslandığında saptadığımız değişikliklerin bizim genetik, çevresel, doğum ve hijyen koşullarımızla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuçlarımız bazı yönleriyle klasik kitaplarda ve Batı literatüründeki sonuçlarla tam bir uyum göstermemekle birlikte, kendi çocuklarımızda ve ülkemiz koşullarında yaygın olarak kullanılan tekniklerle yapıldığı için yaşamın ilk günlerinde BK ve dinamikleri değerlendirilirken, normal değerler olarak bizim değerlerimizin alınmasının daha uygun olacağı kanısındayız.

Çalışmamızın sonuçlarının daha iyi değerlendirilebilmesi için sepsis veya diğer enfeksiyon hastalıkları tanısı alan bebeklerde, belirttiğimiz parametrelerin çalışılması ve sonuçlarımızın normal anormalden ayırmadaki duyarlılığının saptanması gerekmektedir. Böylece nötrofil indeksleri dediğimiz parametrelerin enfeksiyonu göstermedeki sensitivite ve spesifitelerinin kendi koşullarımızdaki durumu da açıklığa kavuşacaktır.

ÖZET

Yenidoğan döneminde, özellikle yaşamın ilk günlerinde lökosit kan tablosu büyük değişiklikler göstermekte, normaloluşan bu değişikliklerin bilinmesi, yenidoğan enfeksiyonlarının tanımlanması, tedavisi ve takibinde kriter olarak gerekli olmaktadır. Dünya literatüründe sağlıklı ve hasta yenidoğanların lökosit değerleri tablolar halinde verilebilmektedir. Ülkemizde ise sağlıklı yenidoğanların lökosit ve dinamikleriyle ilgili kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Anneye ait, doğum ile ilgili ve bebeğe ait, ülkemiz koşullarına özgü değişiklikler olabileceği varsayılarak, normalleştirmenin saptanması amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Antalya Doğumevinde doğan 200 sağlıklı yenidoğan bebek çalışma kapsamına alınarak, doğumda, 24., 48., 72. saatlerde, sezaryan ile doğan bebeklerde ek olarak 120. saatte BK sayımları yapılmış ve periferik yaymalar değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarından en önde vurgulamak istediğimiz nötrofil-lenfosit çaprazlaşmasıdır. Literatürde 5-7. günlerde ortaya çıktığı bildirilen bu durum, çalışmamızdaki olgularda daha erken, 3. gün civarında gözlenmiştir. Bu sonuç olgularımızda, doğum sonu BK dinamikleriyle ilgili dengenin daha kısa sürede ortaya çıktığını göstermektedir.

Bunun yanısıra absölü total lenfosit değerleri 48. saate kadar düşme gösterip sonra tekrar yükselirken, absölü total immatür nötrofil, absölü total nötrofil ve I/T değer -

leri izlem boyunca belirgin bir azalma eğilimindeydiler.

Total BK sayımları, literatürdeki diğer verilerle uyum gösteriyorken, absöü total nötrofil ve absöü total immatür nötrofil sayıları ve I/T oranları Fransa'da ve F.Almanya'da yapılan çalışmalarla uyumlu, fakat Anglo-Sakson literatüründeki sonuçlardan daha yüksekti.

Sonuç olarak bulgularımızda ortaya çıkan ve literatürdeki bilgilerle karşılaştırıldığında saptadığımız değişikliklerin bizim genetik, çevresel ve hijyenik koşullarımızla bir ilişkisi olabilir. Bu nedenle yaşamın ilk günlerindeki bir bebek, yukarıdaki parametreler yönünden değerlendiriliyorsa normal değerlerimizin dikkate alınmasında yarar görmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Washburn, A.H.: Blood cell in healthy young infants. III. A study of 608 differential leucocyte counts, with a final report on 908 total leucocyte counts. *Am. J. Child.*, 50:413, 1935.
2. Xanthou, M.: Leucocyte blood picture in healthy full-term and premature babies during neonatal period. *Arch. Dis. Child.*, 45:242, 1972.
3. Gregory, J., and Hey, E.: Blood neutrophil response to bacterial infection in the first month of life. *Arch. Dis. Child.*, 47:747 1972.
4. Akenzua, G.I., Hui, Y.T., Milner, R., et al.: Neutrophil and band counts in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*, 54:38, 1974.
5. Manroe, B.L., Weinberg, A.G., Rosenfeld, C.R., et al.: The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J. Pediatr.*, 95:89, 1979.
6. Xanthou, M.: Leucocyte blood picture in ill newborn babies. *Arch. Dis. Child.*, 47:471, 1972.
7. Squire, E., Favara, B., Todd, J.: Diagnosis of neonatal bacterial infection, haematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics*, 64:60, 1979.
8. Kuchler, H., Fricker, H., and Gugler, E.: La formule sanguine dans le diagnostic précoce de la septicémie du nouveau-né, *Helv. Paediatr Acta*, 31:33, 1976.

9. Kiosz, D., und Hoffmann, I.: Hamatologische daten bei gesunden und septisch erkrankten früh- und neugeborenen, Bakterielle Infektionen bei Früh und Neugeborene, p.141, 1983.
10. Christensen, R.D., Bradley, P.B., Rothstein, G.: The leucocyt left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. *J. Pediatr.*, 98:101, 1981.
11. Engle, W.D., Rosenfeld, C.R.: Neutropenia in high-risk neonates. *J. Pediatr.*, 105:982, 1984.
12. Manroe, B.L., Rosenfeld, C.R., Weinberg, A.G et al.: The differential leucocyte count in the assesment and outcome of early-onset neonatal grup streptococcal disease. *J. Pediatr.* 91:632, 1977.
13. Dallman, P.R.: Blood and Blood-Forming tissues, In: *Pediatrics*, Rudolph, A.M. (Eds), Appleton Century Crofts Inc. U.S.A., 1982, pp.1088.
14. Metcalf, D., Moore, M.A.S.: Haematopoietic cells. In *Frontiers of Biology*, Vol. 25, Chap. 4. Neuberger, A., and Tatum, E.L. (eds.), Amsterdam, North-Holland Publishing Company, 1971.
15. Quesenberg, P., Levitt, L.: Hematopoietic stem cells (Three parts), *New Engl. J. Med.* 301:755, 1979.
16. Goodman, J.W., Bosfond, N.J., et al.: On the role of thymus in hemopoietic differentiation. *Blood Cells*, 4:53, 1978.
17. Wiktor-Jedrezejczak, W., Sharkes, S., et al.: Theta-sensitive cell erythropoiesis: Identification of defective W/W^V anemic mice. *Science*, 196:313, 1977.
18. Zipori, D., and Trainin, N.: Impaired radioprotective capacity and reduced proliferative rate of bone marrow from neonatally thymectomized mice. *Exptl. Hematol.* 3:1, 1975.

19. Nathan, D.G., Housman, D.E., Clarke, B.J.: The Anatomy and Physiology of Hematopoiesis, In: Hematology of Infancy and Childhood, Nathan, D.G., Oski, F.A. (Eds), Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1981, pp. 151.
21. Baehner, R.L., Gilman, N., and Karnovsky, M.L.: Respiration and glycolysis oxidation in human and guinea pig leukocytes: Comparative Studies, J. Clin. Invest., 49:692, 1970.
22. Athens, J.W., Raab, O.P., et al.: Leukokinetic studies. IV. The total blood, circulating and marginal granulocyte pools and the granulocyte turnover rate in normal subjects. J. Clin. Invest. 40:989, 1961.
23. Nathan, D.G., Oski, F.A., et al.: Hematology of Infant and Childhood, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1985, pp. 5.
24. Stossel, T.P.: The Phagocyt System, In: Hematology of Infancy and Childhood, Nathan, D.G., Oski, F.A. (Eds), Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1981, pp. 800.
25. Stossel, T.P.: The Phagocyt System, In: Hematology of Infancy and Childhood, Nathan, D.G., Oski, F.A. (Eds), Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1981, pp. 806.
26. Maldonado, J.E., Hanlon, D.G.: Monocytosis: A current appraisal. Mayo Clinic Proceedings, 40:3, 1965.
27. Dallman, P.R.: Blood and Blood-forming tissues, In: Pediatrics, Rudolph, A.M. (Eds), Appleton Century Crofts Inc. U.S.A., 1982, pp. 1096.
28. Schlossman, S.S., Rosen, F.S., Reinherz, E.L., et al.: Lymphocytes, Immunoglobulins, and Complement, In: Hematology of Infancy and Childhood. Nathan, D.G., Oski, F.A. (Eds), Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1981, pp. 824.
29. Roitt, I., Brostoff, J., Male, D.: Immunology, London: Churchill Livingstone, 1985, pp. 2.1.

30. Aitken, J.: Blood-counts in the new-born. *J. Obs. Gyn. British Empire*, 1:414, 1902.
31. Lucas, W.P., Dearing, B.F., Hoobler, H.R., et al.: Blood studies in the new-born. Morphological; chemical; coagulation; urobilin and bilirubin. *Am. J. Dis. Child*, 22:525, 1921.
32. Forkner, C.N.: Studies on the living blood cells of the new-born. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 45:75, 1929.
33. Wollstein, M.: *Handbook of Hematology*, Vol. II, pp. 923. Ed by H. Downey. Hoeber, New York: Hamish Hamilton, London, 1967.
34. Smith, C.A.: *The Physiology of the Newborn Infants*, pp. 113. Thomas, Springfield, Illinois.
35. Oski, F.A., and Naiman, J.L.: *Hematologic Problems in the Newborn*, Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1966, pp. 14.
36. Wintrobe, M.M.: *Clinical Hematology*, 6th ed. Lea and Febiger, Philadelphia: Kimpton, London, 1967, pp. 261.
37. Peltola, H.: C-reactive protein and bacterial tracheitis, *J. Pediatr.*, 103:1010, 1983.
38. Philip, A.G.S.: Neonatal sepsis resulting from possible amniotic fluid infection. *Clin. Pediatr.*, 21:210, 1982.
39. Benuck, I., David, J.R.: Sensitivity of published neutrophil indexes in identifying newborn infants with sepsis. *J. Pediatr.* 103:961, 1983.
40. Gyrlack, L., Scanlon, W.J.: Practical evaluation of historical data and laboratory screening procedures for recognition of newborn sepsis. *Clin. Pediatr.*, 18:227, 1979.
41. Zipursky, A., Palko, J., Milner, R., et al.: The hematology of bacterial infections in premature infants. *Pediatrics*, 57:839, 1976.
42. Speer, C.P., Gahr, M., Schröter, W.: Frühdiagnostik der neonatalen sepsis. *Monatsschr Kinderheilkd*, 133:665, 1985.

43. Philip, A.G.S., and Hewitt, J.R.: Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics*, 65:1036, 1980.
44. Weinberg, A.G., Rosenfeld, C.R., Manroe, B.L., et al.: Neonatal Blood cell count in health and disease. II. Values for lymphocytes, monocytes, and eosinophils. *J. Pediatr.*, 106:462, 1985.
45. Medoff, H.S., Barbero, G.J.: Total blood eosinophil counts in the newborn period. *Pediatrics*, 6:737, 1950.
46. Behrman, R.E., and Kliegman, R.M.: Prematurity and intrauterine growth retardation, In: Nelson textbook of Pediatrics. Vaughan, V.C., and McKay, R.J. (Eds), Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1983, pp.342.
47. Yund, İ.: Pratik Laboratuvar Metodları, 2bs., İstanbul, Batur Matbaası, 1975, s.204.
48. Sumbüloğlu, K.: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, Ankara, Çağ Matbaası, 1978, s.146.
49. Andrews, W.C., and Bonsnes, R.W.: The leucocyt during pregnancy. *Am. J. Obs. Gyn.*, 61:1129, 1951.
50. Cruickshank, J.M., Morris, R., Butt, W.R., et al.: The relationship of total and differential leukocyte counts with urinary oestrogen and plasma cortisol levels. *J. Obs. Gyn. British Commonwealth*, 77:634, 1970.
51. Garrey, W.E., and Bryan, W.R.: Variation in white blood cell counts. *Physiological Reviews*, 15:597, 1935.
52. Strakova, M.: The white blood count in newborns. (Czech.) *Acta Universitatis Carolinae*, 10:261, 1964.
53. Marsh, J.C., Boggs, D.R., Cartwright, G.E. et al.: Neutrophil kinetic in acute infection. *J. Clin. Invest.*, 46:1943, 1967.
54. Gibson, E.L., Vaucher, Y., Corrigan, J.J.: Eosinophilia in premature infants: Relationship to weight gain. *J. Pediatr.*, 95:99, 1979.