

# Yenidoğan sepsisinin erken tanısında C-reaktif protein ve interlökin-6'nın rolü

Yasin Şahin<sup>1</sup>, Derya Aydın Şahin<sup>2</sup>

## Özet

Gaziantep Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Servisinde yapılan bu çalışmada, sepsis ön tanılı 24 hasta ve 23 sağlıklı toplam 43 yenidoğanın serum örneklerinde IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri araştırıldı. Sepsisli yenidoğanların serum IL-6 düzeylerinin ( $56\pm 58$  pg/ml), kontrol grubunu oluşturan sağlıklı sütçocuklarına göre ( $13\pm 10$  pg/ml) anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ). Yenidoğan sepsisi erken tanısında CRP'nin duyarlılığı %75, özgüllüğü %95; IL-6'nın duyarlılığı %58 ve özgüllüğü ise %78 idi. Sonuç olarak elde ettiğimiz değerler yenidoğan sepsis erken tanısında tek başına yeterli değildir. IL-6 ve CRP kombine olarak yenidoğan sepsisi erken tanısında birlikte kullanıldığında, duyarlılık %83, özgüllük ise %78 tespit edildi. Bu sonuç, ikisinin birlikteliğinin yenidoğan sepsisi erken tanısında daha uygun olacağını düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** CRP, IL-6, yenidoğan sepsisi,

## Summary

### The role of interleukin-6 and C-reactive protein in the early diagnosis of neonatal sepsis

This study has been carried out on 24 newborns who were preliminary diagnosed as neonatal sepsis in the NICU (Newborn Intensive Care Unit) as well as on 23 healthy newborns at the Medical Faculty Hospital of Gaziantep University to investigate the role of IL-6 and CRP concentrations in early diagnosis of neonatal sepsis. Serum IL-6 concentrations of the newborns with sepsis ( $56\pm 58$  pg/ml) were significantly higher than the control group ( $13\pm 10$  pg/ml) ( $p<0.05$ ). In early diagnosis of neonatal sepsis, sensitivity and specificity of CRP were 75% and 95%; sensitivity and specificity of IL-6 were 58% and 78% respectively. In summary, the data of our study was not found diagnostic in the early diagnosis of neonatal sepsis alone. By using IL-6 and CRP as diagnostic criteria on the early diagnosis of neonatal sepsis, sensitivity and specificity would be as high as 83% and 78%, respectively. We believe that combination of IL-6 and CRP as biological markers are more helpful in the early diagnosis of neonatal sepsis.

**Key words:** CRP, IL-6, neonatal sepsis,

<sup>1</sup> Gaziantep SSK Bölge Hastanesi Çocuk Kliniği

<sup>2</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Yazışma adresi:** Uz. Dr. Yasin ŞAHİN, Güneykent Mah. 248 nolu Cad. Uğurevler B blok Kat 3 Daire: 10 27060 Şahinbey/GAZİANTEP

Cep Tel: 0532 602 10 63

Fax: (0342) 338 86 18

e-mail:pediatristsahin@mynet.com

Alındığı tarih: , kabul tarihi:

## Giriş

Yenidoğan sepsisi terimi, yaşamın ilk ayında bakteriyeminin eşlik ettiği, sistemik bulguların olduğu ıveğen bir hastalık tablosudur (1,2). İnsidansının her 1000 canlı doğumda 1 ile 8 arasında olduğu bildirilmektedir (1,3).

Yenidoğan sepsisinde klinik semptomlar değışken ve özgül olmadığı için tanı ve tedavi gecikmektedir. Bu gecikme septik şoka, yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) ve saatler içinde ölüme sebep olabilir. Bu nedenle enfeksiyonu olan yenidoğanın ayırılması ve zaman kaybetmeden tedavinin başlanması gerekmektedir. Kesin tanı için kullanılan standart ve en özgül yöntem kanda mikroorganizmayı üretmektir. Kültürlerin sonuçlanması günlerce sürebileceği için erken tanıda kullanılacak daha güvenilir ve hızlı testlerin geliştirilmesi gerçeği önem kazanmaktadır (4).

Çeşitli yaş gruplarında bakteriyel sepsis etiopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda, bakterinin konak hücreye girişinden itibaren immün mekanizmaların devreye girdiği ve çok sayıda sitokin (hematopoetik büyüme faktörleri de dahil) ve enflamasyon mediyatörünün rol aldığı gösterilmiştir (5). Bu sitokinlerden en önemlileri; interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa'dır (TNF-α). IL-6, 212 aminoasit içeren bir polipeptittir, biyolojik olarak aktif hale gelebilmesi için 184 aminoaside indirgenmesi gerekmektedir (6). Monosit ve makrofaj başta olmak üzere birçok hücre IL-6 sentez yeteneğine sahiptir. İn vivo ve in vitro olarak IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasını ve timus hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. İmmünglobulin salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşması için de IL-6'ya ihtiyaç vardır (6,7). IL-6 karaciğerde CRP, fibrinojen gibi ıveğen faz reaktanlarının yapımında da önemli rol oynar. Bu nedenle de özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'den önce yükselebileceği ve daha erken tanı imkanı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (6,8). Bir çalışmada da IL-6'nın enfeksiyonun hemen başında yükseldiği, ama yarı ömrünün 24 saat gibi çok kısa bir süre olması nedeniyle dolaşımdan kaybolduğu gözlenmiştir (9). Bazı çalışmalar, IL-6'nın yenidoğanlarda ve yetişkinlerde sepsisin erken ve duyarlı bir göstergesi olduğunu göstermiştir (6,10-12). Bu çalışma yenidoğan sepsisinin erken tanısında CRP ve IL-6'nın duyarlılığını araştırmak amacıyla yapılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ocak 2003-Eylül 2003 tarihleri arasında

yenidoğan servisinde, yenidoğan sepsis ön tanısı ile takip ve tedavi edilen 24 yenidoğan ile 23 sağlıklı yenidoğan üzerinde yapıldı. Çalışma öncesi ailelerden sözlü onay alındı. Olguların kronolojik yaşları 2-28 gün, gestasyon yaşları 28-40 hafta, doğum ağırlıkları 1050-4100 gr arasındaydı. Onüç olguda tanı enfeksiyonun klinik bulguları ve pozitif kan kültürüyle kondu. Diğer onbir olguda ise hemokültürde üreme olmamasına karşın, belirgin sepsis kliniği ve tanıyı destekleyen hematolojik bulgular (lökopeni <5000/mm<sup>3</sup>, lökositoz >20000/mm<sup>3</sup>, immatür/total nötrofil oranı >0.13, CRP >9mg/ml) yol gösterici oldu (Tablo I). Sepsis olguları erken sepsis (<5 gün) ve geç sepsis (>5 gün) olarak iki gruba ayrıldığında; 9 olgu erken sepsis grubuna, geriye kalan 15 olgu ise diğer gruba giriyordu. Erken sepsis grubundaki olguların yedisi preterm idi ve bunların da üçünde respiratuar distres sendromu (RDS) bulguları mevcuttu.

**Tablo I:** Sepsis ölçütleri\*

A) Klinik bulgular (en az üç bulgu (+))
1) emmeme
2) hipotoni
3) respiratuar distres, artmış oksijen gereksinimi
4) laterji
5) iritabilite
6) siyanoz
7) apne, takipne
8) hipotermi, hipertermi
9) bradikardi
10) taşikardi, hipotansiyon
11) beslenme intoleransı, karın şişkinliği, kusma
12) periferik dolaşım bozukluğu (gecikmiş kapiller dolum zamanı)
13) konvülziyon
14) açıklanamayan iktter
B) enflamatuar fenomen (hemokültür (+) ya da en az iki bulgu (+))
1) total lökosit sayısı <5000/mm <sup>3</sup> veya >20000/mm <sup>3</sup>
2) immatür/total nötrofil (I/T) oranı >0.13
3) CRP >9mg/ml

\*Silveira ve ark.'nın sepsis ölçütleri kullanıldı.

Kontrol grubu sağlıklı annelerden komplikasyonsuz olarak doğan, kronolojik yaşları 2 gün, gestasyon yaşları 38-41 hafta, doğum ağırlıkları 2800-4500 gr arasında olan 23 sağlıklı term yenidoğanlardan oluşuyordu. Hiçbirinde klinik enfeksiyon bulguları yoktu.

Servise kabul edilen olguların tümünün ailelerinden annenin gebeliği, doğum öyküsü ve bebeğin yakınmalarıyla ilgili ayrıntılı bilgi alındı. Gestasyon yaşları ilk 24 saati içinde olan bebeklerde Dubowitz skoruyla, daha büyük kronolojik yaşa sahip olanlarda ise annenin son adet tarihine göre veya daha önce yapılmış olan obstetrik ultrasonografi bulgularına dayanarak hesaplandı.

Olgulardan, hastaneye yatırılışlarının ilk 24 saati içinde, herhangi bir antibiyotik tedavisi başlamadan önce, periferik venden steril koşullarda alınan 1 ml kan örneği hazır kültür besiyerine (Bactec peds plus F) ekildi. Besiyerleri uygun koşullarda enkübatörde (Becton Dickinson, USA) bekletildi, enkübasyon süresi etken mikroorganizmaya göre değişmekle beraber ortalama 10-14 gün idi. Tam kan sayımları için 0,1 ml NaEDTA (Sodyum Ethylenediminetetraacetic) içeren plastik tüplere 0,9 ml venöz kan alındı. Sysmex XT-2000i tam kan sayım cihazı (Sysmex, Kobe, Japonya) ile hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit sayımları yapıldı. Lamın üzerine 1 damla kan damlatılarak, homojen bir şekilde yayıldı ve daha sonra Wright boyasıyla boyandı. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra periferik yaymalar mikroskop ile x100'de incelendi ve lökosit formülü yapılarak I/T (İmmatür nötrofil/total nötrofil) oranı hesaplandı. CRP için herhangi bir sıvı içermeyen test tüpüne 1 ml venöz kan alındı, niceliksel olarak nefelometri yöntemi kullanılarak Behring nefelometre cihazı (Dade Behring, Germany) ile ölçümler yapıldı. Serum IL-6 düzeyi için, içinde 0,1 ml NaEDTA bulunan tüplere 1 ml kadar venöz kan alındı. En fazla 2 saat içinde 3000 devirde 10 dk santrifüj edilip, serumu ayrıştırıldı ve -75°C'de derin dondurucuda, çalışma yapıncaya kadar saklandı. Serum IL-6 düzeyleri "chemiluminescence enzim immünometrik assay" yöntemi ile (IMMULITE Automated immünoassay system; Immulite DPC, Los Angeles, CA, USA) değerlendirildi. Kontrol grubundaki yenidoğanlardan birer kez lökosit sayısı, CRP düzeyi ve IL-6 düzeyleri için kan örneği alındı, hemokültür için işlem yapılmadı. Sepsis grubundaki hastalara ise rutin yenidoğan bakım protokolü ve ampisilin ile amikasin intravenöz (i.v.) başlandı, bel suyunda hücreleri olan hastalara ise ampisilin yerine sefotaksim i.v. başlandı.

### İstatistik çalışma

Tüm olguların kronolojik yaş, tartı, lökosit sayısı, I/T oranı, CRP değerleri ortalamaları ve standart sapmaları saptandı. Çalışma ve kontrol grubundaki serum IL-6 düzeylerinin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanarak, grupların karşılaştırılması ki kare ile, ortalamaların karşılaştırılması ise Mann-Whitney U ile yapıldı.  $p < 0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Optimum cut-off değerler "Receiver Operating Characteristics" (ROC) yöntemi ile elde edildi. ROC yöntemi en yüksek duyarlılıkta ve en az yalancı pozitiflik oranında cut-off değeri belirler.

### Bulgular

Yirmidördü sepsis olduğu kanıtlanmış veya muhtemel sepsisli, 23'ü ise herhangi bir enfeksiyon bulgusu göstermeyen sağlıklı yenidoğan olmak üzere toplam 47 olgu üzerinde çalışıldı. Çalışma ve kontrol grubunun seçiminde Silveira ve ark.'nın (8) sepsis ölçütleri kullanıldı. Çalışmamızda 24 sepsis ön tanılı yenidoğandan, sepsis düşünüldüğü anda tam kan sayımı, periferik yayma, CRP, tüm kültürler ve IL-6 için kan örnekleri alındı. Kontrol grubunda erkek sayısı 15 (%66), kız sayısı 8 (%34), kronolojik yaş  $2 \pm 0,0$  gün, tartı ortalaması  $3380 \pm 425$  gramdı. Çalışma grubunda erkek sayısı 13 (%54), kız sayısı 11 (%46), kronolojik yaş  $11 \pm 8,0$  gün ve tartı ortalaması  $2532 \pm 947$  gramdı (Tablo II,III).

Klinik bulgular değerlendirildiğinde septik grupta olguların %75'inde emmeme, %70'inde respiratuar distres, artmış oksijen gereksinimi ve %58'inde ise hipotoni mevcuttu. Kontrol grubunu oluşturan vakalarda hiçbir klinik sorun yoktu. Sepsisli yenidoğanların 13'ünün hemokültüründe üreme oldu. Altısında S.epidermidis, üçünde Klebsiella pneumoniae, ikisinde Acinetobacter calcoaceticus, birinde Serratia species ve birinde de Enterobacter species üretildi. Dört olgunun beyin omurilik sıvısında (BOS) kültür üreme oldu, bir olgunun BOS kültüründe ise Klebsiella ve S. epidermidis birlikte üredi. BOS kültüründe Klebsiella pneumoniae üreyen 2 olgunun kan kültüründe de aynı mikroorganizma tespit edildi. İdrar kültürlerinde ise 5 olguda Candida species (100.000 cfu/ml) ve 2 olguda Klebsiella (100.000 cfu/ml) üredi. Boğaz ve dışkı kültürlerinde ise özellik yoktu.

Sepsisli 24 olgunun 7'si kaybedildi (%29). Bu yedi olgunun 4'ünün kan kültüründe üreme oldu; iki olguda S. epidermidis, bir olguda Klebsiella pneumoniae ve bir olguda da Enterobacter üredi. Kan kültüründe S. epidermidis üreyen, birinci olgunun gestasyon yaşı 28 hafta olup tedavinin 6. günü; ikinci olgunun ise gestasyon yaşı 32 hafta olup, tedavinin 22. günü kaybedildi. Kan kültüründe Klebsiella pneumoniae üreyen, gestasyon yaşı 35 hafta olan olgu ise tedavinin 14. günü öldü. Kan kültüründe Enterobacter üreyen, gestasyon yaşı 28 hafta olan olgu ise tanı konulduğu gün kaybedildi. Kan kültüründe mikroorganizma üremeyen üç olgudan birincisi (gestasyon yaşı 39 hafta) tanı konulduğu gün; ikincisi (gestasyon yaşı 34 hafta) tedavinin 14. günü ve üçüncüsü (gestasyon yaşı 40 hafta) ise tedavinin 5. günü

**Tablo II:** Çalışma grubu

Tartı (g)	Yaş (gün)	Cins	Hemokültür	Lökosit (mm <sup>3</sup> )	I/T	CRP (mg/dl)	IL-6 (pg/ml)
3500	14	E	S.epidermidis	14530	0,023	24,00	5,0
1550	3	E	Steril	11490	0,133	32,00	15,4
3600	10	K	Kl.pneumoniae	8730	0,129	84,00	19,6
2400	3	K	S.epidermidis	18480	0,116	8,30	5,0
2800	5	K	Steril	4200	0,142	73,80	101,0
1280	17	K	S.epidermidis	2500	0,250	41,90	148,0
4000	2	E	Steril	50200	0,133	56,90	104,0
2290	5	E	Steril	24360	0,166	3,20	7,7
3700	27	E	Steril	90630	0,240	205,00	41,4
3000	20	E	S.epidermidis	21500	0,062	38,00	144,0
4100	28	E	Steril	42850	0,206	130,00	152,0
3800	27	K	Steril	23200	0,180	3,20	19,7
1250	17	E	Serratia sp.	14000	0,157	29,70	10,3
1460	3	E	Steril	4700	0,266	18,20	138,0
1050	2	K	Acinetobacter c.	5450	0,093	10,80	5,0
2880	12	E	S.epidermidis	3200	0,166	3,60	5,0
2800	9	K	Kl.pneumoniae	28400	0,181	110,00	22,8
2300	8	E	Steril	5150	0,173	45,00	5,0
2350	11	K	Kl.pneumoniae	18260	0,114	3,20	68,4
2000	12	K	Steril	20500	0,064	30,30	5,0
3150	13	E	Acinetobacter c.	15400	0,083	138,00	136,0
1700	14	K	S.epidermidis	8870	0,200	126,00	39,4
1320	4	K	Enterobacter sp.	4090	0,243	29,50	142,0
2500	5	E	Steril	18420	0,166	9,20	9,3

I/T: İmmatür / total nötrofil oranı

**Tablo III:** Kontrol grubu

Tartı (g)	Yaş (gün)	Cins	Hemokültür	Lökosit (mm <sup>3</sup> )	I/T	CRP (mg/dl)	IL-6 (pg/ml)
3300	2	E	-	14000	0,120	3,20	17,0
3800	2	E	-	13000	0,090	3,20	15,6
3700	2	K	-	17530	0,093	6,93	9,1
3700	2	K	-	10260	0,076	3,20	11,4
3400	2	E	-	8840	0,074	16,50	38,0
3000	2	K	-	9380	0,069	8,23	6,9
3800	2	K	-	13570	0,094	8,59	5,0
3000	2	K	-	17510	0,117	3,20	37,1
4000	2	K	-	16300	0,066	3,20	27,1
3400	2	E	-	13490	0,076	4,20	13,1
3400	2	E	-	19500	0,085	5,09	10,6
4500	2	E	-	11500	0,084	3,20	5,0
3300	2	E	-	13200	0,076	3,20	5,0
3000	2	K	-	21000	0,133	3,20	9,8
3400	2	E	-	22570	0,110	3,20	20,6
2800	2	E	-	18350	0,130	3,20	4,1
3900	2	E	-	18790	0,083	3,20	2,0
3100	2	E	-	22940	0,074	3,20	2,2
2900	2	E	-	23310	0,125	3,20	11,0
3100	2	E	-	25970	0,100	6,93	27,4
3200	2	K	-	29560	0,129	4,20	2,5
2850	2	E	-	17730	0,076	3,20	16,2
3200	2	E	-	18400	0,089	3,20	2,5

I/T: İmmatür / total nötrofil oranı

kaybedildi. Kaybedilen tüm olgularda ölüm nedeni sepsis idi, intraventriküler kanama hiçbirinde yoktu.

Septik grupta ortalama beyaz küre sayısı  $19129 \pm 19429/\text{mm}^3$  ve I/T oranı  $0,14 \pm 0,06$ , CRP  $51 \pm 53$  mg/dl bulundu. Kontrol grubunun lökosit sayısı ortalaması  $17247 \pm 5383/\text{mm}^3$ , I/T oranı  $0,09 \pm 0,02$  ve CRP düzeyleri ise  $4 \pm 3$  mg/dl tespit edildi (Tablo II,III).

Kontrol grubunda serum CRP düzeyleri  $4 \pm 3$  mg/dl, septik grupta  $51 \pm 53$  mg/dl tespit edildi. Sepsis ve kontrol grubu arasında CRP düzeyleri karşılaştırıldığında; CRP düzeyleri sepsis grubunda yüksekti ( $p < 0,005$ ). CRP için cut-off değer 9 mg/dl alındı, bu değer ROC yöntemi ile tespit edildi. Buna göre sepsis erken tanısında bu testin duyarlılığı %75 ve özgüllüğü %95 bulundu.

Kontrol grubunda serum IL-6 düzeyleri  $13 \pm 10$  pg/ml, septik grupta ise  $56 \pm 58$  pg/ml bulundu. Kontrol grubu ile sepsis grubunun serum IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler tespit edildi ( $p < 0,005$ ). ROC yöntemi ile IL-6 için cut-off değer 18 pg/ml tespit edildi. Buna göre sepsis erken tanısında bu testin duyarlılığı %58 ve özgüllüğü %78 bulundu.

## Tartışma

Sepsis sendromu, enfeksiyonun tetiklediği, çoklu organ yetersizliği ve ölümlerle sonuçlanabilen bir dizi hemodinamik ve metabolik değişikliklerle belirgindir. Antimikrobiyal tedavi ile altta yatan enfeksiyon etkin olarak tedavi edilse bile, sistemik enflamatuar yanıt ve sonuçlarını geri döndürmede yetersiz kalmaktadır (13). Yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle yenidoğan döneminde sepsis tanısının erken ve doğru olarak konulması ve etkin tedavinin en kısa zamanda başlanması prognoz yönünden son derece önemlidir. Yenidoğan sepsisinde klinik semptomlar değişken ve özgül olmadığı için tanı ve tedavi gecikmektedir. Bu nedenle her türlü klinik bozulma enfeksiyon ve sepsis olasılığını akla getirmelidir (14). Ancak sadece klinik bulgular esas alınarak sepsis tanısına varılması mümkün değildir. Çalışmamızda, sepsis tanısını koyarken, kolay uygulanabilirliği yanında yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle Silveira ve ark. 'nın (8) sepsis ölçütlerini esas aldık. Bu yöntemle yenidoğan sepsisi erken tanısında CRP ve serum IL-6 düzeylerinin rolünü araştırdık.

Çalışmamızda, sepsis olgularındaki ortalama CRP değerleri

$51 \pm 53$  mg/dl bulundu. ROC yöntemi ile cut-off değer 9 mg/dl tespit edildi ve cut-off'un üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Buna göre sepsis erken tanısında bu testin duyarlılığı %75, özgüllüğü ise 95 bulundu ( $p < 0,005$ ). Berger ve ark. (15) yaptığı çalışmada, yenidoğan sepsis erken tanısında CRP'nin duyarlılığını %75, özgüllüğünü %86 bulmuştur (cut-off değer 20 mg/dl) ( $p < 0,0001$ ). Cut-off değerlerin farklı olmasının nedeni, her iki çalışmada da ROC yöntemi ile cut-off değerlerin belirlenmiş olmasıdır (ROC yöntemi en yüksek duyarlılıkta ve en az yalancı pozitiflik oranında cut-off değeri belirler). Duyarlılıkların aynı ve özgüllüklerin benzer olmasının nedenleri ise, her iki çalışmada da CRP'nin aynı yöntemle (nefelometre ile) ölçülmesi ve sepsis düşünüldüğü anda örneklerin alınmış olması olabilir.

Doellner ve ark. (12) yenidoğan sepsisi erken tanısında CRP'nin duyarlılığını %63 ve özgüllüğünü ise %97 bulmuştur (cut-off değer 10 mg/dl) ( $p < 0,001$ ). Bu çalışmada kullanılan sepsis ölçütleri ve CRP'nin cut-off değeri çalışmamız ile oldukça benzerlik göstermesine rağmen, bu çalışma ile bizim çalışmamızın duyarlılık ve özgüllüklerinin farklı olmasının muhtemel nedeni; bu çalışmada 35. gestasyon haftasından küçük olan 14 olguda (%33) (toplam olgu sayısı 42) ortalama CRP düzeylerinin diğer olgulara göre daha düşük olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise 24 sepsis olgusundan 7 tanesi (%29) 35. gestasyon haftasından küçük idi, ancak ortalama CRP düzeyleri diğer olgular ile benzerlik göstermekteydi. Buck ve ark. (6) yaptıkları çalışmada, sepsis erken tanısında CRP'nin duyarlılığını %58 ve Messer ve ark. (16) ise %47 bulmuştur (sırasıyla cut-off değerler ise 10mg/dl ve 15 mg/dl alınmış). Bu iki çalışmada kullanılan sepsis ölçütleri ve CRP düzeyi ölçüm yöntemi bizimki ile aynı olmasına rağmen, cut-off değerlerin farklı olmasının nedeni her üç çalışmada da ROC yöntemi ile cut-off değerlerin belirlenmiş olmasıdır. CRP'nin duyarlılıklarındaki düşüklüğün nedeni ise, bu iki çalışmadaki hastalarda sepsis yeni başlamış olabilir (1,17-20). Özellikle Messer ve ark. 'nın (16) yaptığı çalışmada 36 sepsis olgusundan 19'unda CRP düzeyleri negatif olarak tespit edilmiştir. Källman ve ark. (21) yaptığı çalışmada; yenidoğan sepsis erken tanısında CRP'nin duyarlılığını %33, özgüllüğünü ise %90 bulmuştur (cut-off değer 20 mg/dl) ( $p < 0,0001$ ). Bu çalışmada da kullanılan sepsis ölçütleri bizim çalışmadaki ile benzer olmasına rağmen, sonuçların farklı olmasının muhtemel nedeni CRP düzeyi ölçüm yönteminin farklı olmasıdır. Bu çalışmada CRP düzeyleri immünoturbidometri yöntemi ile ölçülmüştür, bizim çalışmada ise CRP düzeyleri

nefelometre yöntemi ile ölçüldü. Nefelometre yöntemi immünoturbidometri yöntemine göre daha güvenilir, daha hızlı ve daha doğru sonuç veren bir testtir (17).

Çalışmamızda ölen 7 hastanın 2'sinde cut-off değerinin altında CRP düzeyleri bulundu. Bu olgulardan birinin kan kültüründe Klebsiella pneumoniae üredi, diğerinde ise mikroorganizma üremedi. CRP düzeylerinin cut-off değerinin altında tespit edilmesinin muhtemel nedenlerinden birisi, bu olgularda sepsis yeni başlamış olabilir, çünkü CRP sepsisin başlangıcında yükselmeyebilir (1,16-20). İkinci muhtemel nedeni kan kültüründe üreme olmayan olgunun B grubu streptokok (GBS) ile enfeksiyonu olabilir, çünkü GBS enfeksiyonlu sütçocuklarında yetersiz CRP yanıtı saptanmıştır (1,6,15). Üçüncü muhtemel nedeni ise CRP yanıtı yetersiz olan yenidoğanlarda mortalitenin yüksek olmasıdır (22,23). Çalışmamızda sepsis ve kontrol grubu arasında CRP düzeyleri karşılaştırıldığında, sepsis grubunda anlamlı olarak yüksek düzeyler tespit edildi ( $p<0,005$ ), bu Romagnoli ve ark.'nın (24) yaptığı çalışma sonucu ile uyumludur ( $p<0,01$ ). Yenidoğan sepsisinde; IL-6 seviyesinin enflamatuvar uyandan 2 saat sonra yükseldiğini, 12.saatte en yüksek seviyeye çıktığını ve 24. saatte negatifleştiğini bildiren çalışma olmakla birlikte (16); Panero ve ark. (25) IL-6 yüksekliğinin 48 saat boyunca devam ettiğini ve seri IL-6 ölçümlerinin sepsis erken tanısında daha yararlı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda, sepsis olgularındaki ortalama IL-6 düzeyleri  $56\pm 58$  pg/ml bulundu. Ölen 7 hastanın 4'ünde IL-6 düzeyleri ortalama değer üzerinde, 2'sinde ise cut-off değerinin altında tespit edildi, bunun muhtemel nedeni ise IL-6'nın yarı ömrünün kısa olmasıdır; bu nedenle IL-6 düzeyinin yüksek olduğu dönemde kan örnekleri alınmamış olabilir (9,16). Çalışmamızda ROC yöntemi ile IL-6 için cut-off değer 18 pg/ml tespit edildi. Bu değere göre IL-6'nın sepsis erken tanısındaki duyarlılığı %58 ve özgüllüğü ise %78 bulundu. Doellner ve ark.'nın (12) yaptığı çalışmada IL-6 için cut-off değer 20 pg/ml alınmış ve duyarlılık %78, özgüllük ise %71 bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Buck ve ark. (6) ise yenidoğan sepsisi erken tanısında IL-6'nın duyarlılığını %73, özgüllüğünü %78 bulunmuştur (cut-off değer 10 pg/ml). Bu iki çalışma ile bizim çalışma sonuçlarının benzer olmasının muhtemel nedeni IL-6 düzeyinin aynı yöntem ile çalışılmış olmasıdır, duyarlılıklarındaki farkın muhtemel nedeni ise örneklerin alınma zamanının farklı olmasıdır (9,16). Çalışmamızda sepsis ve kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında sepsis grubunda yüksek IL-6 düzeyleri tespit edildi ( $p<0,05$ ). Bu, Harris ve ark. (11) ile De Bont ve

ark.'nın (26) yaptığı çalışma sonuçları ile uyumludur (her iki çalışmada da  $p<0,01$ ).

Panero ve ark.'nın (25) yaptığı çalışmada, yenidoğan sepsis erken tanısında IL-6 için cut-off değer 70 pg/ml alınmış, duyarlılık %69 ve özgüllük ise %36 bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Källman ve ark. yaptığı çalışmada; yenidoğan sepsisi erken tanısında IL-6'nın duyarlılığını %97 ve özgüllüğünü ise %70 olarak bulunmuştur (cut-off değer 135 pg/ml) ( $p<0,0003$ ) (22). Martens ve ark. (27) ise yaptığı çalışmada, yenidoğan sepsisi erken tanısında IL-6 için cut-off değeri 500 pg/ml almış, duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %78 bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu üç çalışmada da IL-6 düzeyi "immünoassay" ile değerlendirilmiş olmakla birlikte cut-off değerler bizimkinden ve birbirinden oldukça farklıdır, çalışma sonuçlarının farklı olmasının muhtemel nedeni cut-off değerlerin farklı olmasıdır. Messer ve ark. (16) yaptıkları çalışmada en yüksek IL-6 düzeyi artışının gram negatif enfeksiyonlarda olduğunu belirlemişler, ancak bizim çalışmamızda en yüksek IL-6 düzeyleri gram pozitif enfeksiyonlarda görülmüştür. Çalışmamızda IL-6 ve CRP sepsis erken tanısında birlikte değerlendirildiğinde; duyarlılık %83 ve özgüllük %78 tespit edildi. Doellner ve ark.'nın (12) yaptığı çalışmada; IL-6 ve CRP yenidoğan sepsisi erken tanısında birlikte değerlendirilmiş, duyarlılık %96 ve özgüllük %74 bulunmuştur (cut-off değer IL-6 için 20 pg/ml, CRP için 10 mg/dl alınmıştır). Bizim sonuçlarımız bu değerlere oldukça yakındır. Bunun muhtemel nedeni ise çalışma yöntemlerinin aynı ve cut-off değerlerin birbirine çok yakın olmasıdır.

Başka bir çalışmada ise, Messer ve ark. (16) IL-6 ve CRP'yi beraber kullanarak sepsis erken tanısında %100 duyarlılık elde etmişlerdir (cut-off değer IL-6 için 100 pg/ml, CRP için 15 mg/dl alınmıştır). Bu çalışmada IL-6 düzeyi farklı yöntemle ölçüldüğünden cut-off değer çalışmamızdaki değerden çok yüksektir, bu nedenle çalışma sonuçlarımız da uyumsuz olabilir. Sonuç olarak; çalışmamızda her ne kadar sepsisten şüphelenildiği anda örnekler alındıysa da sepsisin tam olarak ne zaman başladığını belirlemek mümkün değildir. Hastaların sepsisin değişik evrelerinde olma olasılığı her zaman için vardır, sitokinlerin gerçekte çok yükseldiği kısa zaman aralığında örnekler alınmamış olabilir. Bu nedenle sitokinlerin ve CRP'nin sepsis erken tanısında ve tedavisinde rollerini belirlemek için tek bir ölçümden ziyade seri ölçümlerinin daha iyi olacağını düşünmekteyiz. Yenidoğan döneminde seri ölçüm yapmak çok zor olabileceği için; yenidoğan sepsisi erken tanısında tek bir ölçüm yapılacaksa daha verimli

duyarlılık ve özgülük oranlarını verdiği için IL-6 ve CRP'nin birlikte değerlendirilmesinin yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

## Kaynaklar

- Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. İçinde; Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. (yazarlar) Neonatoloji 1.baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 679- 707.
- Gomelia TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Neonatology. 4th ed. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 1999: 408- 13.
- Jaffe DM. Assessment of the child with fever. In: Rudolph DC, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds). 21st ed. Rudolph's Pediatrics New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002: 302- 9.
- Gotoff SP. Infections of the Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000: 538- 52.
- Sanchez PJ, Siegel JD. Sepsis Neonatorum. In: Mcmillan JA, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds). Oski's Pediatrics. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 404- 13.
- Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. IL-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. Pediatrics 1994; 93: 54- 8.
- Damas P, Canivet JL, de Groot D. Sepsis and serum cytokine concentrations. Crit Care Med 1997; 25: 405- 12.
- Silveira RC, Procianny RS. Evaluation of IL-6, TNF-alpha and IL-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. Acta Paediatr 1999; 88: 647- 50.
- Saito S, Saito M, Kato Y, Maruyama M, Moriyama I, Ichijo M. Production of IL-6 by mononuclear cells in premature and term infants. J Reproduc İmmünol 1990; 17: 17- 26.
- Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJF, et al. Increased plasma levels of IL-6 in sepsis. Blood 1989; 74: 1704- 10.
- De Bont ESJM, Martens A, van Raan J, et al. TNF-alfa, IL-1beta and IL-6 plasma levels in neonatal sepsis. Ped Res 1993; 33: 380- 3.
- Doellner H, Arntzen KJ, Haered P, Aag S, Austgulen R. IL-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. J Pediatr 1998; 132: 295- 9.
- Giroir B. Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogen inflammatory cascade. Crit Care Med 1993; 5: 780- 9.
- Edwards M, Baker C. Sepsis in the newborn. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). Krugman's Infectious Diseases in Children 10th ed. St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book. Inc. 1998: 415- 28.
- Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of CRP and WBC count with differential in neonates at risk for septicaemia. Eur J Pediatr 1995; 154: 138- 44.
- Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of IL-6 and soluble receptors of TNF for early diagnosis of neonatal infection. J Pediatr 1996; 129: 574- 80.
- Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. Clin Perinatol 1991; 18: 361- 81.
- Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of CRP in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 735- 47.
- Heney D, Lewis II, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whider JT. IL-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. J Infect Dis 1992; 165: 886- 90.
- Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: CRP, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. İmmünol Today 1994; 15: 81- 6.
- Källman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmström B, Schollin J. Contribution of IL-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. Acta Paediatr 1999; 88: 880- 4.
- Schouten-Van Meeteren NYN, Rietveld A, Molenaar AJ. Influence of perinatal conditions on CRP production. J Pediatr 1992; 120: 621- 6.
- Oygür N, Öztürk E, Yeğın O, Ertuğ H, Bircan İ, Güven AG. Neonatal sepsisinin modifiye Töllner yöntemi ile değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1991; 34: 193- 204.
- Romagnoli C, Frezza S, De Luca ACA, et al. Plasma levels of IL-6 and IL-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. Eur J Pediatr 2001; 160: 345- 50.
- Panero A, Pacifico L, Rossi N, Mancuso G, Stegagno M, Chiesa C. IL-6 in neonates with early and late onset infection. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 370- 5.
- Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1994; 124: 105- 1.
- Martens A, De Bont ESJM, van Raan J, Samson G, Fetter WPF, Okken A, et al. Diagnostic value of plasma levels of TNF-alpha and IL-6 in newborns with sepsis. Acta Paediatr 1994; 83: 696- 9.