

Neonatal Sepsis Şüphesi Olan Yenidoğanlarda Akut Faz Reaktanı Olarak C Reaktif Protein, Prokalsitonin, İnterlökin-18 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of CRP, Procalcitonin, Interleukin-18 Levels as Acute Phase Reactants in Newborns with Suspected Neonatal Sepsis

Büşra SEĞMEN¹, Sadık YURTTUTAN², Nurten AKKEÇECİ³, Fatma İNANÇ TOLUN⁴, Aydın BOZKAYA⁵

¹ Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Adana, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁵ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Neonatal sepsis yaşamın ilk ayında sistemik infeksiyon bulguları ve bakteriyemiyle nitelenen klinik bir sendromdur. Neonatal sepsis neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir ve doğru teşhisi için klinik ve laboratuvar bulguların bir kombinasyonu gereklidir. Bu çalışma neonatal sepsisin erken tanı ve takibinde C reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve İnterlökin-18 (IL-18) düzeylerinin incelenmesi ve karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya toplam 103 olgu dahil edildi. Elli beş olgu klinik belirti ve bulgularıyla sepsis grubunu oluştururken, sepsis belirti ve bulgularını taşımayan 48 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, prenatal ve maternal özellikleri kaydedildi. Hematolojik bulguları, CRP, PCT ve IL-18 düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: C reaktif protein (CRP) (53.42 ± 61.94 vs 3.2 ± 0.53 mg/dl, $p < 0.001$), PCT (11.53 ± 18.68 vs 0.44 ± 0.66 ng/ml, $p < 0.001$) ve IL-18 (18.62 ± 15.64 vs 13.00 ± 11.83 ng/L) düzeyleri sepsis grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ROC eğrisi analizi sonuçlarına göre CRP, PCT ve IL-18 neonatal sepsis tanı ve takibi için anlamlı parametreler olarak saptandı ($p < 0.05$). 0. saatte IL-18 için eşik değer 11.35 ng/L (duyarlılık %63.6, özgüllük %68.7, AUC: 0.627, $p = 0.027$) ve 24. saatte IL-18 için eşik değer 12.56 ng/L (duyarlılık %63.6, özgüllük %70.8, AUC: 0.662, $p = 0.005$) idi.

Sonuç: Duyarlılık ve özgüllüğü CRP ve PCT'den düşük olmasına rağmen; IL-18 neonatal sepsis tanı ve takibine katkıda bulunan yardımcı veri olarak kabul edilebilir.

Anahtar kelimeler: C reaktif protein, İnterlökin-18, Neonatal sepsis, Prokalsitonin

Abstract

Objective: Neonatal sepsis is a clinical syndrome characterized by signs of systemic infection and bacteremia in the first month of life. Neonatal sepsis is an important cause of neonatal mortality and morbidity, and a combination of clinical and laboratory findings is required for the correct diagnosis of neonatal sepsis. This study was planned to examine and compare C reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and Interleukin-18 (IL-18) levels in the early diagnosis and follow-up of neonatal sepsis.

Material and Methods: A total of 103 cases were included in the study. While 55 cases with the clinical signs and symptoms were in the sepsis group, 48 cases without the signs and symptoms of sepsis were included in the study as the control group. Demographic characteristics, prenatal and maternal characteristics of the patients were recorded. Hematological findings, CRP, PCT and IL-18 levels were measured.

Results: C reactive protein (CRP) (53.42 ± 61.94 vs 3.2 ± 0.53 mg/dl, $p < 0.001$), PCT (11.53 ± 18.68 vs 0.44 ± 0.66 ng/ml, $p < 0.001$) and IL-18 (18.62 ± 15.64 vs 13.00 ± 11.83 ng/L) levels were found to be statistically significantly higher in the sepsis group compared to the control group. According to the results of ROC curve analysis, CRP, PCT and IL-18 were found to be significant parameters for the diagnosis and follow-up of neonatal sepsis ($p < 0.05$). The cut-off value for IL-18 at 0 h was 11.35 ng/L (sensitivity 63.6%, specificity 68.7%, AUC:0.627, $p = 0.027$) and the cut-off value for IL-18 at 24 h was 12.56 ng/L (sensitivity 63.6%, specificity 70.8%, AUC:0.662, $p = 0.005$).

Conclusion: Although sensitivity and specificity are lower than CRP and PCT; IL-18 can be considered as helpful data contributing to the diagnosis and follow-up of neonatal sepsis.

Keywords: Neonatal sepsis, C reactive protein, Procalcitonin, Interleukin-18

Yazışma Adresi: Nurten AKKEÇECİ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +905308842533

Email: seringec@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-1915-2330, 0000-0002-5725-9131, 0000-0002-4994-9124, 0000-0002-1157-2958, 0000-0001-8800-2753

Geliş tarihi: 12.02.2021

Kabul tarihi: 10.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.879147

GİRİŞ

Neonatal sepsis, “yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulguları ve bakteriyemiyle nitelenen klinik bir sendrom” olarak tanımlanabilir (1). Son yıllarda neonatolojideki gelişmelere rağmen neonatal sepsis hala neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (2).

Neonatal sepsiste karşılaşılan en büyük zorluklardan biri doğru tanı koymaktır. Kan kültürü, neonatal sepsis tanısı için altın standarttır. Bununla birlikte, pozitiflik oranı düşüktür ve prenatal antibiyotik kullanımı, ekilen kan hacmi, bakteriyemi düzeyi ve laboratuvar kapasitesinden etkilenmektedir. Neonatal sepsisin doğru teşhisi için klinik ve laboratuvar bulguların bir kombinasyonu gereklidir (3).

C reaktif protein (CRP), neonatal sepsisin tanısı için en sık kullanılan ve en kapsamlı incelenen laboratuvar testlerinden biridir. CRP'nin enfeksiyondan sonra önemli ölçüde değişmesi 10-12 saat sürer. Semptomların başlangıcından 24-48 saat sonra CRP'nin seri ölçümleri duyarlılığını artırır. CRP'nin özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri %93-100 arasında değişmektedir (4).

Prokalsitonin (PCT) konsantrasyonu neonatal sepsiste bakteriyel endotoksinlerin proinflamatuvar etkisinden 4 saat sonra artar ve 6-8 saat sonra tepe noktasına ulaşır ve en az 24 saat yükselmiş olarak kalır. PCT, CRP'den daha hızlı artar ve bu da onu daha dikkat çekici bir biyobelirteç yapmaktadır. PCT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83-100 ve %70-100 arasında değişmektedir (4).

Sitokinler potent inflamatuvar mediatörlerdir ve enfeksiyonlar sırasında serum seviyeleri artar (2). İnterlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF alfa gibi birçok sitokin neonatal sepsis tanısı için incelenmiştir (5). İnterlökin-18 (IL-18), IL-1 sitokin süper ailesinin proinflamatuvar bir üyesidir (6). Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Tip-1 diyabet, Crohn hastalığı, sedef hastalığı ve graft versus host hastalığı gibi otoimmün hastalıkların kısmen IL-18 aracılı olduğu düşünülmektedir (7).

Bu çalışma neonatal sepsisin erken tanı ve takibinde CRP, PCT ve IL-18 düzeylerinin incelenmesi ve karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun

Bakım Ünitesi'nde Temmuz 2014-Haziran 2017 tarihleri arasında yürütüldü. Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Proje Oturum No:2016/15, Karar No:06 Tarih: 31.08.2016). Çalışmaya alınmadan önce tüm hastaların anne ve babaları bilgilendirildi, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve bebeklerinin çalışmaya katılmasını kabul eden anne ve babaların yazılı izni alındı.

Çalışmaya toplam 103 olgu dâhil edildi. Elli beş olgu klinik belirti ve bulgularıyla sepsis grubunu oluşturken, sepsis belirti ve bulgularını taşımayan 48 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Anne ve babaları çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bebekler, var olan klinik belirti ve bulguları açıklayan enfeksiyon/sepsis dışında bir hastalığı saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Klinik neonatal sepsis tanısı ayırıcı tanıya giren olasılıklar ekarte edilerek konuldu. Annede ürogenital enfeksiyon, peripartum ateş, erken membran rüptürü varlığı, erken doğum, düşük doğum tartısı gibi risk faktörleri dikkate alındı. Neonatal sepsis açısından yenidoğanda emmenin azalması, yenidoğan reflekslerinin azalması veya kaybolması, apne, siyanoz, inlemeli solunum, takipne, taşikardi, kusma, ishal, abdominal distansiyon, hipotermi veya hipertermi, letarji, hipotoni, irritabilite, sarılık, konvulsiyon, fontanel kabarıklığı, kutis marmaratus ve ciltte döküntü gibi bulgular klinik olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların yatışında demografik özellikleri (anne yaşı, gebelik haftası, doğum şekli, 1. ve 5. dk Apgar skoru, cinsiyet, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi) kaydedildi. Hastaların prenatal ve maternal özellikleri (annede preeklampsi, diyabet, erken membran rüptürü, erken doğum eylemi, koryoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu, çoğul gebelik olması, gravida, parite) kaydedildi. Tüm olguların anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve diğer görüntüleme tetkikleri (direkt grafi, ultrasonografi, ekokardiyografi) kaydedildi. Ayrıca kateter varlığı, nekrotizan enterokolit ve diğer risk faktörlerinin varlığı, oksijen ihtiyacı ve süresi, mekanik ventilasyon desteği, kolestaz, prematüre retinopatisi, tiroid fonksiyon testleri ve eşlik eden diğer hastalıklar açısından mevcut bulgular kaydedildi.

Vaka ve kontrol grubundan klinik olarak sepsis düşünüldüğü anda kan kültürü, CRP, PCT ve IL-18 için kan alındı. Klinik olarak sepsis düşünülen hastalardan 0.saat (klinik sepsis düşünüldüğü an) ve sonraki 12., 24. ve 48.

saatlerde kan tetkikleri alınarak CRP ve PCT çalışıldı ve IL-18 çalışılması için serum numuneleri toplandı. Kontrol grubu olguları ise vaka grubuyla benzer gestasyon haftası olan bebeklerden, sepsis kliniği saptanan postnatal yaş gününe uyumlu günlerde, rutin kontrol tetkikleri alınırken 0. saat ve 24. saat olarak iki örnek alındı.

CRP düzeyleri Siemens BN II (Almanya) cihazında uygun kit kullanılarak immünelometrik yöntemle kantitatif olarak belirlendi ve 3.5-5 mg/dl üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

PCT ölçümleri, serumdan chemiluminescence yöntemi ile Siemens Bayer Advia Centaur CP Immunoassay System (New York, USA) cihazı ve PCT kiti (B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin, Germany) kullanılarak ölçüldü. Normal doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sınır <0.5 ng/ml iken, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sınır <2.4 ng/ml olarak kabul edildi.

IL-18 seviyeleri ELISA (enzim linked-immunosorbent assay) metoduyla Human IL-18 ELISA Kit (Sun Red, Hu Tai Road, Baoshan District, Shanghai) kullanılarak ölçülmüştür. Bu ölçümler için, Thermo Scientific Multiskan FC (USA) cihazı kullanılmıştır. IL-18 düzeyleri ng/L olarak ölçüldü. Testin hassasiyeti 0.537ng/L ve tahlil aralığı 0.6 ng/L-100 ng/L idi. Test için belirlenmiş bir referans aralığı yoktu.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçlar "SPSS 16.0 for Windows" istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov Testi" ile, varyansların homojenliği ise "Homogeneity of Variance Test-Levene İstatistiği" ile test edildi. Normal dağılıma uyan ve varyansları homojen olan verilerin analizinde bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarında "Student T Testi" kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ve varyansları homojen olmayan verilerin analizinde bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarında "Mann-Whitney U Testi" kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. IL-18, CRP ve PCT 0. saat ve 24. saat ölçüm değerleri için ROC (Receiver-operator curves) eğrisi analizi yapılarak cut-off değerleri tahmin edildi, duyarlılık ve özgüllük değerleri bulundu. Tüm değerler (ortalama±s-standart sapma) şeklinde gösterildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 103 olgudan klinik sepsis tanısı almış olan 55 olgu sepsis grubunu ve klinik sep-

sis bulgusu olmayan 48 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Klinik olarak sepsis tanısı alan 55 hastanın 34'ü (%61.8) erkek, 21'i (%38.2) kız (erkek/kız oranı 1.6/1) ve 48 kontrol grubunun 17'si (%35.4) erkek, 31'i (%64.6) kız idi (p=0.008). Ortalama doğum ağırlıkları sepsis grubunda 1821.91±998.50 gram ve kontrol grubunda 1647.08±824.30 gram olarak ölçüldü (p=0.561). Sepsis grubunun postnatal yaş ortalaması 17.6±21.6 gün ve kontrol grubunun ise 20.2±20.5 gün idi (p=0.222). Grupların demografik özellikleri, maternal ve neonatal risk faktörlerinin istatistiksel karşılaştırmaları **Tablo 1**'de verildi.

Sepsis ve kontrol grubundaki hastalar 0. ve 24. saatlerde ölçülen hematolojik bulgular (beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı (MNS), trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV) açısından değerlendirildiğinde beyaz küre sayısı dışındaki diğer tüm parametreler hem 0. saatte hem de 24. saatte sepsis grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0.05) (**Tablo 2**). Sepsis grubunun 0., 12., 24. ve 48. saatlerdeki beyaz küre, MNS, trombosit ve MPV düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p<0.05) (**Tablo 2**).

Sepsis ve kontrol grubundaki hastalar 0. ve 24. saatlerde ölçülen serum CRP (0. Saat: 53.42±61.94 vs 3.2±0.53 mg/dl, p<0.001; 24. saat: 49.26±64.11 vs 3.14±0.32 mg/dl, p<0.001), PCT (0. Saat: 11.53±18.68 vs 0.44±0.66 ng/ml, p<0.001; 24. saat: 6.96±10.86 vs 0.32±0.52 ng/ml, p<0.001) ve IL-18 (0. Saat: 18.62±15.64 vs 13.00±11.83 ng/L, p=0.027; 24. saat: 25.06±24.35 vs 13.95±11.95 ng/L, p=0.005) düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, tüm parametreler hem 0. saatte hem de 24. saatte sepsis grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (**Tablo 2**). Sepsis grubunun 0., 12., 24. ve 48. saatlerdeki serum CRP (53.42±61.94, 58.08±62.49, 49.26±64.11, 42.20±59.47 mg/dl, p=0.001), PCT (11.53±18.68, 10.83±18.00, 6.96±10.86, 4.24±9.19 ng/ml, p<0.001) ve IL-18 (18.62±15.64, 33.53±25.68, 25.06±24.35, 36.49±31.15 ng/L, sırasıyla, p<0.001) düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (**Tablo 2**).

ROC eğrisi analizi sonuçlarına göre 0. ve 24. saatlerdeki CRP, PCT ve IL-18 düzeyleri neonatal sepsis tanı ve takibi için anlamlı parametreler olarak saptandı (**Tablo 3**). 0. saatte; CRP için eşik değer 5.54 mg/dl (duyarlılık %85.5, özgüllük %97.9, AUC:0.976, p<0.001), PCT için eşik değer 0.76 ng/ml (duyarlılık %77.8, özgüllük %85.4, AUC:0.903, p<0.001), IL-18 için eşik değer 11.35 ng/L

Tablo 1. Sepsis ve kontrol grubundaki hastaların demografik, neonatal ve maternal özellikleri ve risk faktörlerinin dağılımı

Özellik	Sepsis Grubu (n=55)	Kontrol Grubu (n=48)	p
Cinsiyet. n (%)			
Erkek	34 (61.8)	17 (35.4)	0.008
Kız	21 (38.2)	31 (64.6)	
Yaş (gün). n (%)			
<7	24 (43.7)	17 (35.4)	0.595
7-30	23 (41.8)	21 (43.8)	
>30	8 (14.5)	10 (20.8)	
Postnatal yaş (gün)	17.6±21.6 (0.0-75.0)	20.2±20.5 (0.0-82.0)	0.222
Gestasyonel yaş (hafta)	32.09±4.91 (23-40)	32.21±3.80 (26-40)	0.842
<37 hafta n (%)	36 (65.0)	40 (83.0)	
Doğum şekli. n (%)			
Sezaryen	49 (89.1)	40 (83.3)	0.395
Normal vajinal doğum	6 (10.9)	8 (16.7)	
Doğum ağırlığı (gram)	1821.91±998.50 (635-4670)	1647.08±824.30 (605-4240)	0.561
Apgar 1. dakika	7.0±1.6 (3.0-9.0)	7.4±1.3 (4.0-9.0)	0.318
Apgar 5. dakika	8.3±1.4 (5.0-10.0)	8.7±1.0 (6.0-10.0)	0.242
Anne yaşı (yıl)	28.7±6.9 (17.0-41.0)	29.2±6.4 (18.0-42.0)	0.669
Gravida	2.85±1.61 (1.0-9.0)	2.35±1.44 (1.0-5.0)	0.096
Parite	2.25±1.22 (1.0-6.0)	1.88±1.00 (1.0-4.0)	0.121
Erken membran rüptürü n (%)	8 (14.5)	0 (0)	0.006
İdrar yolu enfeksiyonu n (%)	2 (3.6)	0 (0)	0.182
Preeklampsi n (%)	5 (9.1)	11 (22.9)	0.053
Koryoamniyonit n (%)	4 (7.3)	0 (0)	0.057
Gestasyonel diyabetes mellitus n (%)	2 (3.6)	1 (2.1)	0.640
Plesenta patolojisi n (%)	7 (12.7)	2 (4.2)	0.125

(duyarlılık %63.6 özgüllük %68.7, AUC:0.627, p=0.027) idi. 24. saatte: CRP için eşik değer 4.64 mg/dl (duyarlılık %83.3, özgüllük %97.9, AUC:0.982, p<0.001), PCT için eşik değer 0.44 ng/ml (duyarlılık %77.8, özgüllük %87.5, AUC: 0.911, p<0.001), IL-18 için eşik değer 12.56 ng/L (duyarlılık %63.6, özgüllük %70.8, AUC: 0.662, p=0.005) (**Tablo 3**) idi.

TARTIŞMA

Neonatal sepsis neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (2). Neonatal sepsiste karşılaşılan en büyük zorluklardan biri doğru tanı koymaktır. Kan

kültürü, neonatal sepsis tanısı için altın standarttır ancak pozitiflik oranı düşüktür. Neonatal sepsisin doğru teşhisi için klinik ve laboratuvar bulguların bir kombinasyonu gereklidir (3). Neonatal sepsisin erken tanı ve takibinde CRP, PCT ve IL-18 düzeylerini değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonucunda; neonatal sepsisli hastalarda 0. saatte ve 24.saatte CRP, PCT ve IL-18 düzeylerinin yüksek olduğunu tespit ettik. Ek olarak, 0. ve 24. saatteki ROC eğrisi analizi sonuçlarına göre CRP, PCT ve IL-18 düzeylerinin neonatal sepsis tanısı ve takibi için anlamlı parametreler olduğunu saptadık.

CRP, neonatal sepsisin tanısı için en sık kullanılan ve en kapsamlı incelenen laboratuvar testlerinden biridir;

Tablo 2. Sepsis ve kontrol grubundaki hastaların hematolojik bulgularının, CRP, PCT ve IL-18 düzeylerinin değerlendirilmesi

Laboratuvar bulguları	Numune alım zamanı	Sepsis grubu	Kontrol grubu	P1	P2
Beyaz küre sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0. saat	13.89 \pm 8.31 (28.50-47.12)	11.30 \pm 3.76 (19.70-22.71)	0.317	0.427
	12. saat	13.03 \pm 68.29 (29.20-36.58)			
	24. saat	14.09 \pm 71.05 (47.50-33.80)	11.63 \pm 2.75 (5.74-17.35)	0.290	
	48. saat	15.95 \pm 13.03 (25.70-97.00)			
MNS ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0. saat	7.94 \pm 6.79 (1.54-3.86)	4.19 \pm 2.72 (0.93-11.00)	<0.001	0.532
	12. saat	7.21 \pm 5.92 (0.58-30.40)			
	24. saat	7.72 \pm 6.18 (1.55-28.47)	3.97 \pm 2.18 (0.69-11.12)	<0.001	
	48. saat	7.62 \pm 5.77 (1.00-24.55)			
Trombosit sayısı ($\times 10^3//\text{mm}^3$)	0. saat	225.89 \pm 141.61 (130.00-628.0)	319.31 \pm 125.30 (128.00-552.0)	0.001	0.075
	12. saat	205.35 \pm 135.01 (15.00-564.00)			
	24. saat	207.76 \pm 152.74 (13.00-773.00)	348.02 \pm 132.09 (111.00-684.0)	<0.001	
	48. saat	235.43 \pm 167.76 (7.0-818.00)			
MPV (fL)	0. saat	10.1 \pm 2.5 (6.0-16.8)	10.8 \pm 0.9 (9.0-13.1)	0.011	0.219
	12. saat	10.0 \pm 2.4 (6.0-16.8)			
	24. saat	10.1 \pm 2.3 (6.0-16.8)	10.9 \pm 0.9 (9.0-13.0)	0.003	
	48. saat	9.9 \pm 2.2 (6.0-16.2)			
CRP (mg/dl)	0. saat	53.42 \pm 61.94 (3.10-250.00)	3.2 \pm 0.53 (3.03-6.08)	<0.001	0.001
	12. saat	58.08 \pm 62.49 (3.10-238.00)			
	24. saat	49.26 \pm 64.11 (3.10-282.00)	3.14 \pm 0.32 (3.03-4.87)	<0.001	
	48. saat	42.20 \pm 59.47 (3.10-281.00)			
PCT (ng/ml)	0. saat	11.53 \pm 18.68 (0.15-85.00)	0.44 \pm 0.66 (0.05-2.68)	<0.001	<0.001
	12. saat	10.83 \pm 18.00 (0.15-85.00)			
	24. saat	6.96 \pm 10.86 (0.14-46.59)	0.32 \pm 0.52 (0.04-2.72)	<0.001	
	48. saat	4.24 \pm 9.19 (0.08-44.66)			
IL-18 (ng/L)	0. saat	18.62 \pm 15.64 (2.38-74.90)	13.00 \pm 11.83 (4.13-63.79)	0.027	<0.001
	12. saat	33.53 \pm 25.68 (3.15-120.51)			
	24. saat	25.06 \pm 24.35 (5.01-113.31)	13.95 \pm 11.95 (4.28-62.17)	0.005	
	48. saat	36.49 \pm 31.15 (1.18-144.75)			

P1: Sepsis grubu-kontrol grubu karşılaştırması. P2: Sepsis grubunun 0.-12.-24.-48. saatlerdeki değerlerinin karşılaştırılması, MNS: Mutlak Nötrofil Sayısı, PCT: Prokalsitonin, CRP: C-Reaktif Protein, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, İL-18: İnterlökin 18

Tablo 3: CRP, PCT ve IL-18 için ROC analizi sonuçları

Parametre	AUC	SE	95% CI	Eşik değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p
CRP 0.saat	0.976	0.013	0.950-1.001	5.54	85.5	97.9	<0.001
CRP 24.saat	0.982	0.011	0.961-1.004	4.64	83.3	97.9	<0.001
PCT 0.saat	0.903	0.028	0.848-0.959	0.76	77.8	85.4	<0.001
PCT 24.saat	0.911	0.027	0.857-0.965	0.44	77.8	87.5	<0.001
IL-18 0.saat	0.627	0.056	0.517-0.736	11.35	63.6	68.7	0.027
IL-18 24.saat	0.662	0.054	0.557-0.767	12.56	63.6	70.8	0.005

ROC: Receiver Operating Characteristic; CRP: C-Reaktif Protein; PCT: Prokalsitonin; IL-18: İnterlökin 18.
AUC: Area Under Curve, SE: Standart error

CRP'nin özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri %93-100 arasında değişmektedir (4). PCT, CRP'den daha hızlı artar ve bu da onu daha dikkat çekici bir biyobelirteç yapmaktadır; PCT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83-100 ve %70-100 arasında değişmektedir (4). Bizim çalışmamızda yenidoğan sepsisi tanısında CRP'nin duyarlılığı %85.5, özgüllüğü %97.9; PCT'nin ise duyarlılığı %77.8; özgüllüğü %85.4 olarak bulunmuştur.

Neonatal sepsis için erkek cinsiyetin risk faktörü olduğu bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da neonatal sepsis grubunda erkek/kız oranı 1.6/1 olarak bulunmuştur.

Sitokinler potent inflamatuvar mediatörlerdir ve enfeksiyonlar sırasında serum seviyeleri artar (2). IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF alfa gibi birçok sitokin neonatal sepsis tanısı için incelenmiştir (5). Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Tip-1 diyabet, Crohn hastalığı, sedef hastalığı ve graft versus host hastalığı gibi otoimmün hastalıkların kısmen IL-18 aracılı olduğu düşünülmektedir (7). Kanai ve arkadaşları IL-18'in Crohn hastalığı olanlarda yüksek olduğunu ve kronik bağırsak enflamasyonuna katkıda bulunabileceğini bildirmiştir (9). IL-18'in deneysel nekrotizan enterokolit patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (10).

Grobmyer ve arkadaşları serum IL-18 düzeyinin yetişkin sepsisli hastalarda sağlıklı yetişkinlere kıyasla yüksek olduğunu ve ölçülen diğer inflamatuvar mediatörlerle, yani tümör nekroz faktörü, IL-6, IL-10 veya sekretuar lökosit proteaz inhibitörü ile korelasyon göstermediğini belirtmiştir (11). Ayrıca yetişkin sepsisli hastalarda yüksek IL-18 düzeyinin Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II skoru ile ilişkili olduğu, IL-18 değerleri ile hastaların inflamatuvar sitokin seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu ve IL-18'in sepsis patogenezinde güçlü bir rol oynadığı bildirilmiştir (12). Eidt ve arkadaşları yoğun bakım ünitesine girişten 24 saat sonra sepsis-şiddetli sepsis (n=23)

ve septik şok (n=25) tanısı konan kritik yetişkin hastaları ve kontrol grubunu (n=17) değerlendirerek inflamatuvar mediatörlerin (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-18 ve nitrik oksit) serum seviyelerini ölçmüşler ve sonuç olarak IL-18'in insanlarda hem ciddi sepsis hem de septik şoklu hastalarda IL-1 β 'dan bağımsız olarak mortalitenin önemli bir belirteci olduğunu göstermişlerdir (13). Cui ve arkadaşları trombositopenisi olan şiddetli sepsis hastalarında plazma IL-18 konsantrasyonunun, trombositopenisi olmayan sepsis hastalarına göre daha yüksek olduğunu göstermişler ve IL-18'in, şiddetli sepsis hastalarında trombositopeni gelişiminde rol oynadığını bildirmişlerdir (14). Ayrıca, gram pozitif ve gram negatif ilişkili sepsis arasındaki ayırmda IL-18'in kullanılabileceği söylenmiştir (15). Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada ise IL-18'in, sepsis ve septik şok durumunu PCT, CRP ve WBC'den daha iyi ayırt eden, ancak prognostik etkisi olmayan bir biyobelirteç olduğu iddia edilmiştir (16).

Literatürde yetişkin sepsisli hastalarda IL-18 düzeyini değerlendiren çok sayıda çalışma olmasına karşın neonatal sepsiste IL-18 düzeyini değerlendiren çok az çalışma bulunmaktadır. Literatürde neonatal sepsis tanısında IL-18 kullanımı ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Bender ve arkadaşları IL-18'in erken başlangıçlı neonatal sepsisin tanısında kullanılamayacağını söylemişlerdir (17). Sood ve arkadaşları ise aşırı düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanlarda IL-18'in, fungal sepsisi bakteriyel sepsisten ve sepsissiz gruptan ayırmak için potansiyel bir biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir (18). Zasad ve arkadaşları geç başlangıçlı sepsisi olan 28 haftanın altında doğan ve 28-32 gebelik haftası arasında doğan yenidoğanlarda IL-18 seviyesini değerlendirdikleri çalışmalarında; 28 haftanın altında doğan geç başlangıçlı sepsisi olan yenidoğanların IL-18 seviyesinin, 28-32 gebelik haftası arasında doğan geç başlangıçlı

sepsisi olan yenidoğanlardan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (19). Wynn ve arkadaşları ise neonatal sepsiste serum IL-18 seviyelerinin arttığını göstermişler ve IL-18/IL-1R1/IL-17A ekseninin bozulmasının, sepsisli yenidoğanlar için yeni bir terapötik yaklaşımı temsil ettiğini öne sürmüşlerdir (20).

Biz de çalışmamızda neonatal sepsis grubunda serum IL-18 düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğunu tespit ettik. Sepsis grubunda numune alım zamanına göre IL-18 ortalama değerleri 0.saat için 18.62 ± 15.64 ng/L, 12.saat için 33.53 ± 25.68 ng/L, 24. saat için 25.06 ± 24.35 ng/L, 48.saat için ise 36.49 ± 31.15 ng/L olarak saptadık. Kontrol grubunda ise numune alım zamanına göre IL-18 ortalama değerleri 0.saat 13.00 ± 11.83 ng/L, 24. saat ortalama değeri 13.95 ± 11.95 ng/L idi. Neonatal sepsiste 0. ve 24. saatlerde IL-18'in kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulduk. Ayrıca çalışmamızda neonatal sepsis tanısında IL-18'in duyarlılığının %63.6; özgüllüğünün %68.7 takibinde ise IL-18'in duyarlılığının %63.6, özgüllüğünün %70.8 olduğunu bulduk.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden birisi IL-18'in ilk 12. saatteki kan düzeyinin kontrol grubunda değerlendirilememesi ve sepsis grubunun değeri ile karşılaştırılamamasıdır. Yarılanma ömrü ve hızlı klirensi değerlendirildiğinde sepsis tanı anında veya tanıyı takip eden 12 saat içindeki IL-18 kan düzeyinin değerlendirilmesi yönünde ileri çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

Sonuç olarak, duyarlılık ve özgüllüğü CRP ve PCT'den düşük olmasına rağmen; IL-18 yenidoğan sepsisi tanı ve takibine katkıda bulunan yardımcı veri olarak kabul edilebilir.

Finansal açıklama: Bu çalışma KSÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir (2017/2-44D).

Etik Onam: Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje Oturum No: 2016/15, Karar No:06 Tarih:31.08.2016). Çalışmaya katılan gönüllülerin imza li onamları alınmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkı Oranı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Stefanovic IM. Neonatal sepsis. *Biochemia Medica* 2011;21(3):276–281.
2. Machado JR, Soave DF, da Silva MV, de Menezes LB, Etchebhere RM, Monteiro ML et al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm* 2014;2014:269681.
3. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 2015;61(1):1–13.
4. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence* 2014;5(1):170–178.
5. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* 2013;60 (2):367–389.
6. Kingsmore SF, Kennedy N, Halliday HL. Identification of diagnostic biomarkers for infection in premature neonates. *Mol Cell Proteomics* 2008;7(10):1863–1875.
7. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol* 2013;4:289.
8. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F et al. Early and late infections in newborns: Where do we stand? A review. *Pediatrics Neonatol* 2016;57(4):265–273.
9. Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, Nakamaru K, Okamoto M, Naganuma M et al. Interleukin 18 is a potent proliferative factor for intestinal mucosal lymphocytes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119(6):1514–1523.
10. Halpern MD, Khailova L, Molla-Hosseini D, Arganbright K, Reynolds C, Yajima M et al. Decreased development of necrotizing enterocolitis in il-18-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294 (1):20–26.
11. Grobmyer SR, Lin E, Lowry SF, Rivadeneira DE, Potter S, Barie PS et al. Elevation of IL-18 in human sepsis. *J Clin Immunol* 2000;20(3):212–215.
12. Endo S, Inada K, Yamada Y, Wakabayashi G, Ishikura H, Tanaka T et al. Interleukin 18 (IL-18) levels in patients with sepsis. *Journal of Medicine* 2000;31(1-2):15–20.
13. Eidt MV, Nunes FB, Pedrazza L, Caeran G, Pellegrin G, Melo DAS et al. Biochemical and inflammatory aspects in patients with severe sepsis and septic shock: The predictive role of IL-18 in mortality. *Clin Chim Acta* 2016;453:100–106.
14. Cui YL, Wang B, Gao HM, Xing YH, Li J, Li HJ et al. Interleukin-18 and miR-130a in severe sepsis patients with thrombocytopenia. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:313–319.
15. Tschoeke SK, Oberholzer A, Moldawer LL. Interleukin-18: A novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. *Crit Care Med* 2006;34(4):1225–1233.
16. Mierzchala-Pasierb M, Krzystek-Korpacka M, Lesnik P, Adamik B, Placzowska S, Serek P et al. Interleukin-18 serum levels in sepsis: Correlation with disease severity and inflammatory markers. *Cytokine* 2019;120:22–27.
17. Bender J, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann-Eriksen S, Ebbesen F. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. *Dan Med Bull* 2008;55(4):219–223.
18. Sood BG, Shankaran S, Schelonka RL, Saha S, Benjamin DK, Jr, Sánchez PJ et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Cytokine profiles of preterm neonates with fungal and bacterial sepsis. *Pediatr Res* 2012;72(2):212–220.
19. Zasada M, Lenart M, Rutkowska-Zapala M, Stec M, Mol N, Czyz O et al. Analysis of selected aspects of inflammasome function in the monocytes from neonates born extremely and very prematurely. *Immunobiology* 2018;223(1):18–24.
20. Wynn JL, Wilson CS, Hawiger J, Scumpia PO, Marshall AF, Liu JH, et al. Targeting IL-17A attenuates neonatal sepsis mortality induced by IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(19):2627–2635.