

Yenidoğan Sepsisinde Serum C-Reaktif Protein Negatifliği ile Mortalitenin İlişkisi

Dr.Davut ALBAYRAK, Dr. İsmail İŞLEK, Dr. Nezih AKGÖN,
Dr. Nuran GÜRSES.

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

- ✓ Serum C-reaktif protein (CRP) seviyesinin yenidoğan sepsisinde tanı kriteri olarak değeri hakkında bir çok çalışma yapılmakla birlikte negatifliğinin prognozla ilişkisi olduğunu belirten çok az çalışma yayınlanmıştır. Araştırmamız bu ilişkiyi açıklığa kavuşturmak üzere planlanmıştır. Çalışmamıza yaşları bir ile 28 gün arasında değişen ve kan kültürü pozitif olan 81 sepsisli yenidoğan alındı. Hastaların 36'sında CRP negatif, 45'inde pozitif idi. CRP pozitif olan hastaların 24'ü taburcu edildi, 21'i (%46,6) exitus oldu. CRP negatif olan hastaların 15'i taburcu edilirken, 21'inin (58,3) exitus olduğu gözlemlendi. CRP negatif hastalarla pozitif hastalar arasındaki mortalite farkı Ki-kare testi ile anlamsız bulundu ($p=0.1$)
- Çalışmamızın sonuçları, CRP negatifliğinde yenidoğan sepsisinde ölüm oranında artışa istatistik olarak anlamlı olmayan bir meyil olduğunu ve böyle hastalarda dikkatli olmak gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: C-reaktif protein, Sepsis, Yenidoğan, Mortalite.

The relationship between CRP negativity and mortality in newborn sepsis.

- ✓ The relationship between CRP and prognosis in 81 newborn sepsis with blood culture positivity were evaluated. The exitus ratios were 21/45 (46.6%) in CRP positive newborn and 21/36 (58.3 %) in CRP negative newborn. The difference between CRP positive and negative newborn was not important statistically ($p=0.1$). Our results suggest that there is a tendency to the increase of mortality in CRP negativity, not significant statistically and it is required to take care in such cases.

Key words: C-reaktive protein, Sepsis, Newborn, Mortality.

Yenidoğan sepsisinde erken bulgular genellikle belirgin değildir. Bulgular belirginleştğinde ise mortalite artar ve bu artış erken tanı ve tedavi ile önlenir. Bu sebeple erken ve güvenilir tanı yöntemlerinin geliştirilmesi klinik önemini korumakta ve ilgi çekmeye devam etmektedir. Akut faz cevabının parametreleri (ateş, lökositoz ve akut faz proteinleri) yenidoğan sepsisinin erken tanısında tek tek ve birlikte kullanılmaktadır^{1,2}. Akut faz proteinlerinden CRP, normal seviyesinin çok düşük olması ve akut bakteriyel enfeksiyon ile uyarıldığında hızla ve 1000 kata kadar artabilmesi sebebiyle yenidoğan sepsisinin erken tanısında diğer tanı yöntemlerine yardımcı bir metod olarak kullanılmaktadır⁽¹⁻⁶⁾.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda

CRP yenidoğan sepsisinin erken tanısında bir gösterge olarak kullanılmıştır. Fakat sepsisin prognozu ile ilişkisi olabileceğini düşündüren deneysel ve teorik iki tür sebep vardır. Birincisi, CRP özellikle pnömokoklar olmak üzere bazı bakterilere yapıştıktan sonra komplementi aktive ederek bakterilerin opsonizasyonuna yol açmaktadır^{7,8}. Ayrıca sıçan modelinin kullanıldığı bir deneysel çalışmada CRP infüzyonunun sıçanların sepsise direncini artırdığı gösterilmiştir⁹. Teorik olarak, CRP akut faz cevabının son ürünlerinden birisi olduğundan, bakteriyel ve endotoksik uyarım olduğu halde CRP'nin artmaması, negatif kalması makrofaj-interlökin zincirinden başlayarak akut faz proteinlerinin sentezine kadar geçen kademelerdeki yetersizliklerinin işa-

reti olması beklenir⁽¹⁰⁾. Bu durumda CRP dışında C₃ ve fibronektin gibi akut faz proteinlerinin eksikliği de vücut savunmasının zayıflamasına yol açabilecektir.

CRP'nin negatif oluşunun kötü prognoza işaret edebileceği Philip ve arkadaşlarının çalışmalarında belirtilmiş^(1,11), fakat daha sonraki çalışmalarda konu incelenmemiştir. Çalışmamız, CRP'nin pozitif veya negatif oluşunun yenidoğan sepsisinde mortaliteyi etkileyip etkilemediğini açıklığa kavuşturmak üzere planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan ve çocuk enfeksiyon servislerine sepsis tanısı ile yatan, kan kültürleri pozitif ve yaşları 1 ile 28 gün arasında olan 81 yenidoğan sepsisli vaka alındı. Hastalar exitus olmalarına veya taburcu edilmiş olmalarına göre retrospektif olarak değerlendirildi. Genel durum bozukluğu, ateş, hipotermi, emmeme, hipoaktivite, solunum sıkıntısı, siyanotik spel, dolaşım bozukluğu, apne, kusma, peteşi ve purpura bulgularından bir veya daha fazlası olan hastalarda klinik olarak sepsis düşünüldü⁽²⁾. Sepsis şüphelenilen yenidoğanlardan, kan kültürü, lökosit sayısı, total nötrofil sayısı, CRP tayini için kan alındı. Kan kültürü pozitif olan vakalar yenidoğan sepsisi olarak çalışmaya alındı. Sepsis tanısı alan kültür negatif vakalar ile, anoksik doğum, intrauterin enfeksiyon, intrakraniyal kanama, mekonyum aspirasyonu ve konjenital kalp hastalığı ek tanıları almış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

CRP immunonephelometrik (turbox) yöntemle bakıldı. CRP değeri için 10 mg/dl ve yukarısı pozitif kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan bebeklerin cinsiyetleri, doğum ağırlıkları ve yaşları arasında fark yoktu.

Tablo-I : Sepsisli yenidoğanların bazı demografik özellikleri

	CRP (+)	CRP (-)
n	45	36
Doğum ağırlığı	2911±952	2559±4859
erkek/kız	28/17	22/14
incelemenin yapıldığı yaş(gün)	8±4	5±4
Miadında (eksitus/taburcu)	36 (14/22)	17 (9/8)
prematüre (eksitus/taburcu)	9 (7/2)	19(12/7)

Tablo-II : Hastaların beyaz küre değerleri

	CRP (+)	CRP (-)
Lökosit sayımı(mm ³)	13632±9618	9519±4859
Total parçalı	9470±7521	5750±2838
Lökosit<5000 (eksitus)	7 (4)	8(6)

Çalışmaya alınan 81 kan kültürü pozitif yenidoğan sepsisinden 45'inin CRP'si pozitif, 36'sının CRP'si negatif idi. CRP pozitif hastaların 28'i erkek, 17'si kızdı. Yaşları 8±4 gün, ortalama ağırlıkları 2911±952 g olup 1200 g ile 4000 g arasında değişiyordu. CRP negatif hastaların 22'si erkek ve 14'ü kız idi. Yaşları 5±4 gün idi. Ağırlıkları ortalama 2559±731 g olup 1200 ile 4000 arasında değişiyordu. CRP hastaların %55,5'inde pozitif idi. Genel mortalite % 51,8 idi. CRP pozitif hastaların 24'ü (%53,3) taburcu edildi. 21'i (%46,6) exitus oldu. CRP negatif hastalarda ise 21'i (%58,3) exitus oldu, 15'i (%41,6) taburcu edildi. CRP negatif ve CRP pozitif hastalar arasındaki ölüm oranları arasındaki fark istatistik olarak anlamsızdı (p=0.1). Toplam 15 hastanın beyaz küresi 5000/mm³'in altında idi. Lökopenik hastalarda mortalite %66,6 idi. Lökopenik olan ve olmayan hastalar arasındaki fark istatistik olarak anlamsızdı (p=0.1). CRP negatif ve pozitif gruplara eşit dağıldığından, beyaz küre sayısı 500'den küçük olanların veya total nötrofil sayısı 1500'den küçük olan vakaların çıkarılmasıyla CRP için istatistik sonuç değişmedi.

Tablo-III : Yenidoğan sepsisinde üretilen bakterilerin CRP ile ilişkisi

	CRP (+) Hasta sayısı	CRP (-) (eksitus)
Enterobakter	21(9)	17(10)
Pseudomonas	11(7)	5(0)
Stafilokokus aureus	10(5)	11(6)
E coli	2(1)	2(0)
Sitrobakter proteus	1(0)	1(0)

Üreyen bakteri cinsleri açısından değerlendirildiğinde pseudomonas aeruginosa haricindeki bakterilerde CRP mortalite ilişkisinin bakteri cinsine bağlı olmadığı, pseudomonas aeruginosa üreyen yenidoğan sepsislerinde hem CRP müsbetliğine bir meylin olduğu (Tablo III), hem de CRP müsbet olanlar ile kıyaslandığında CRP negatiflerde mortalitenin artışının daha belirgin olduğu görülmüştür. (Exitus/taburcu oranı (E/T) sırasıyla 7/4 ve 5/0).

Vaka gruplarının azlığı sebebiyle günlerine göre ve prematürelere göre alt gruplara ayrılarak multivaryant analiz yapılmamıştır.

TARTIŞMA

CRP karaciğerden sentezlenen ve enfeksiyon halinde konsantrasyonu hızla normalin 1000 katına kadar artabilen akut faz proteinlerinden olup, sepsisin erken tanısında değerli bir yardımcı tanı yöntemi olduğu gösterilmiştir^(5,6). CRP, vücudun enfeksiyona karşı bir cevabıdır, ayrıca lökosit fonksiyonları üzerindeki etkisi antienfeksiyöz savunmaya katkıda bulunmaktadır. Kesin sepsisli yenidoğanlarda enfeksiyona rağmen CRP'nin artırılmaması, hem vücudun enfeksiyona cevabındaki genel zayıflığı gösterebilir, hem de CRP'nin lökosit fonksiyonları üzerine katkısının eksikliği enfeksiyona direnci azaltabilir.

Yenidoğan sepsisinde CRP negatifliği kötü risk kriteri ise, bu hastaların daha yoğun bir tedaviye alınması ve daha etkili tedavi protokollerinin hazırlanması gerektiğinden konunun açıklığa kavuşturulma-

sının önemi açıktır.

Kültür pozitif 81 yenidoğan sepsisinde yapılan çalışmamız CRP pozitifliğinin yenidoğan sepsisinde prognoz üzerinde etkisinin olmadığını, CRP negatif hastalarda ise ölüm oranında artışa bir meyil olduğunu, fakat CRP pozitif ve negatif hastalar arasındaki ölüm oranı farkının istatistik olarak anlamlı olmadığını göstermiştir.

Hastanemizdeki yenidoğan sepsislerinde üreyen etkenler arasında birinci sırayı enterobakter, ikinci sırayı stafilokokus aureus ve üçüncü sırayı da pseudomonas aeruginosa almıştır. CRP negatifliği ile mortalitenin ilişkisi açısından değerlendirildiğinde Pseudomonas üreyen vakalarda ilişkinin daha belirgin olabileceği, diğer bakteri cinsleri arasında fark olmadığı anlaşılmıştır. Yenidoğan sepsisinde CRP pozitifliği oranının mikroorganizma cinsine göre değişebileceği bildirilmiştir^(6,13). Bizim çalışmamızda da pseudomonas üreyen vakalarda CRP pozitifliğinin daha fazla olduğu görülmektedir.

Lökopenide mortalitenin artabileceği bildirilmiştir^(1,12). Bizim sonuçlarımızda beyaz küre düşüklüğünde mortalitenin artışına meyil olduğunu (E/T=10/5 (%66,6)) göstermektedir. Fakat lökopenik hastalar, CRP pozitif ve negatif grupta eşit dağıldığından sonucu etkilememiştir. CRP negatif grupta lökosit sayısının ve total parçalı sayısının pozitif gruptan az olması CRP ile birlikte başka artamayan faktörlerin mortalite artışına katkıda bulunabileceği düşüncemizi desteklemektedir. Hem CRP negatifliğinin hem de lökopeninin mortalite ile ilişkisinin vaka sayılarının daha fazla artırılması ile anlamlı hale gelmesi mümkündür. Lökopenide mortalite artışını istatistik olarak anlamlı olarak rapor eden makaleler vardır^(1,12).

Çalışmamızın sonuçları, CRP negatifliğinin ve lökopeninin yenidoğan sepsisinde tek başlarına risk kriteri olarak kullanılmayacaklarını, fakat yenidoğan sepsisi vakalarında klinisyenlerin mortalitedeki artış meylini dikkate alarak daha dikkatli olmaları gerektiğini düşündürmektedir. Pseudomonasın hastane enfeksiyonu etkeni

olduğu kliniklerde ise, CRP negatif yenidoğan sepsisleri için daha etkili tedavi protokollerine ihtiyaç olduğu ve sepsis alt grubunda daha geniş ve çok merkezli çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Geliş Tarihi: 17.5.1993

Yayına Kabul Tarihi: 24.6.1993

KAYNAKLAR

1. Philips AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65: 1036-41.
2. Gerdes Js and Polin RA. Sepsis screen in neonates with evaluation of fibronectin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 443-6.
3. Philips AGS. Acute phase proteins in neonatal infections *J Pediatr* 1984; 105: 940-42.
4. Shortland DB., MacFadyen U, Elston A., Harrison G. Evaluation of C-reactive protein values in neonatal sepsis. *J Perinat Med* 1990; 18: 157-9.
5. Pepsy MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1980; i: 653-5.
6. Yurdakök M., Erdem G., Tekinalp G. Prematüre bebeklerde neonatal sepsisin erken tanısında Serum C-reaktif proteinin değeri. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 1992; 35: 289-93.
7. Kindmark C O. Stimulating effect of C-reactive protein on phagocytosis of various species of phagocytic bacteria. *Clin Exp Immunol* 1971; 8: 941-3.
8. Holzer TJ., Edwards KM., Gewurz H and Mold C. Binding of C-reactive protein to the pneumococcal capsule or cell wall results in differential localization of C₃ and stimulation of phagocytosis. *J Immunol* 1984; 133: 1424-30.
9. Mold C., Nakayama S., Holzer TS., Fe-wurz H., Du Clos TW. C-reactive protein is protective against streptococcus pneumonia infection in mice. *J Exp Med* 1981; 154: 1703-6.
10. Saez-Llorens X and Lagrutta F. The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 83-7.
11. Philip AGS. The protective effect of acute phase reactants in neonatal sepsis. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 481-3.
12. Jahnke S., Bartiromo G., Maisels MJ. The peripheral white blood cell count in the diagnosis of neonatal infection. *J Perinatol* 1985; 5: 50-6.
13. Mathers NJ., Pohlandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 51-3.