

## Yenidoğan sepsisin erken tanısında prokalsitonin

Canan Yıldız<sup>1</sup>, Hayrettin Yıldız<sup>1</sup>, Sultan Kavuncuoğlu<sup>2</sup>, Rengin Şiraneci<sup>2</sup>

SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Klinik Şefi

**SUMMARY:** Yıldız C, Yıldız H, Kavuncuoğlu S, Şiraneci R. (Department of Pediatrics, Bakırköy Social Security Maternity and Children's Hospital, İstanbul, Turkey). Procalcitonin levels in the diagnosis of early neonatal sepsis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 90-97.

The value of procalcitonin levels in the sepsis-suspected term newborns for the early diagnosis of newborn sepsis, was evaluated in the beginning of the illness, taking into account as well correlation of procalcitonin with other clinical and laboratory findings. In this study 97 term newborns (n=97) with the diagnosis of suspected sepsis admitted to our hospital. They were classified in two groups: sepsis proven by clinical or blood culture [sepsis positive group (n=47)], and whose sepsis excluded [sepsis negative group (n=50)]. The culture results of each group, white blood cell and platelet counts, immature/total neutrophil ratio, C-reactive protein and procalcitonin values were investigated. The negative and positive predictive values, sensitivity, and specificity of these parameters were calculated, and the statistical correlation between the two groups was assessed using Student's t test. The value of procalcitonin was measured using immunoluminometric assay. The level of procalcitonin was found high in 43 cases among the sepsis positive group and in the 3 cases among the sepsis negative group. When a comparison was made between the two groups, it was calculated that specificity of the value of plasma procalcitonin was 94.3%, sensitivity 92.1%, the negative predictive value 92.5%, and the positive predictive value 94.0%. As a result, in addition to the other parameters, it would be useful to use procalcitonin as an indication of an infection in the early diagnosis of newborn sepsis.

*Key words:* newborn, sepsis, procalcitonin.

**ÖZET:** Yenidoğan sepsisi erken tanısında prokalsitoninin sepsis şüpheli zamanında doğan bebeklerde hastalığın başlangıcındaki düzeyleri araştırılmış, diğer klinik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya hastanemize sepsis ön tanısı ile yatırılan 97 yenidoğan bebek (n=97) alındı. Bunlar sepsisi klinik olarak veya kültür pozitifliği ile kanıtlanan sepsis pozitif grup (n=47) ve sepsis tanısı ayırt edilen sepsis negatif grup (n=50) olmak üzere iki grup altında ele alındı. Her iki grubun kültür sonuçları, lökosit ve trombosit sayıları, immatür/total nötrofil oranları, C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri incelendi. Bu parametrelerin özgüllük, duyarlılık, negatif ve pozitif tahmin değerleri hesaplandı ve Student t testi ile iki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık incelendi. Prokalsitonin düzeyleri immünoluminometrik yöntemle ölçüldü. Sepsis pozitif vaka grubunda 43 vakada (%91), sepsis negatif vaka grubunda ise üç vakada (%6) prokalsitonin değerleri yüksek bulundu. Her iki grup karşılaştırıldığında plazma prokalsitonin düzeyinin özgünlüğü %94.3, duyarlılığı %92.1, negatif tahmin değeri %92.5, pozitif tahmin değeri %94.0 olarak hesaplandı. Sonuç olarak; prokalsitoninin bir enfeksiyon göstergesi olarak yenidoğan sepsisi erken tanısında diğer parametrelere ek olarak kullanımı yararlı olacaktır.

*Anahtar kelimeler:* yenidoğan, sepsis, prokalsitonin.

Neonatal bakteriyel sepsisin erken ve doğru tanısı halen güçlüklerle doludur. Sepsisin semptom ve bulguları belirgin olana kadar

tedavinin geciktirilmesi beraberinde önlenebilir bir mortalite riskini getirmektedir. Sorun, neonatal sepsisin çok hafif veya spesifik

olmayan semptomlarla başlayabilen, göreceli olarak düşük insidanslı ve yüksek mortalite riskli bir hastalık olmasından kaynaklanmaktadır. Gecikmiş tedavinin üzücü sonuçları nedeniyle pratikte, gerçek sepsisli bebekten çok daha fazlasının sepsis olarak değerlendirilip, tedavi edilme durumu ortaya çıkmıştır. Sepsisli her hastaya karşılık 11-23 arası sepsisi olmayan yenidoğan, yoğun bakım ünitelerinde sepsis olarak tedavi edilmektedir<sup>1,2</sup>. Her ne kadar bu yaklaşım atlanmış bir vakanın istenmeyen sonuçlarına karşı akılcı olsa da, hastalıkta tanısız doğruluğun artmasıyla gereksiz antibiyotik kullanımı, floranın değişmesi, ailenin ekonomik ve duygusal yüküyle karşılaşması önlenmiş olacaktır. Tanıda hemokültür en değerli yöntemdir, ancak kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflik olduğu gibi, yaygın fatal bakteriyel enfeksiyona rağmen kan kültürü negatif olarak kalabilir<sup>3,4</sup>.

Tanıyı destekleyen diğer laboratuvar yöntemleri; vücut sıvı kültürleri, bakteriyel antijenlerin saptanması, lökosit oranları, akut faz proteinleri (C-reaktif protein, haptoglobin, fibrinojen,  $\alpha_1$ -antitripsin,  $\alpha_2$ -makroglobulin), serum IgM, fibronektin, interlökin ve prokalsitonin düzeyleridir<sup>1,5,6</sup>.

Prokalsitonin, 116 aminoasitlik bir proteindir. Yapısındaki 32 aminoasitlik bir dizilim, prohormonu olduğu kalsitonin ile eşdeğerdir<sup>7,8</sup>. Normal metabolik şartlar altında hormonal olarak aktif kalsitonin, prohormon olan prokalsitoninin spesifik hücre içi proteolitik süreçten geçmesi sonrasında tiroid bezinin C-hücrelerinde üretilir ve salgılanır. Bununla birlikte, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsiste, kanda intakt prokalsitonin bulunur. Günümüzdeki araştırmalar bu gibi durumlarda saptanan prokalsitoninin ekstratiroidal kaynaklı olduğunu göstermiştir.

Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis, septik şok ve multiorgan disfonksiyonu gibi sistemik enflamasyon durumlarına yanıt olarak beraberinde kalsitonin salgılanımında artış olmaksızın kanda yüksek konsantrasyonlarda stabil kalsitonin prekürsör peptidleri saptanabilir. Prokalsitonin bu prekürsör peptidlerinin en önemlisidir ve plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 20-24 saat arasındadır<sup>9</sup>.

Bu çalışmada, neonatal sepsis erken tanısında prokalsitoninin zamanında doğan bebeklerde sepsisin başlangıcındaki düzeyleri araştırılmış,

diğer klinik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisi incelenmiştir.

### Materyal ve Metot

Çalışma, Ocak 2001 ve Haziran 2001 tarihleri arasında SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği Yenidoğan Servisi'ne sepsis ön tanısı ile yatan hastalar arasında yapılmıştır.

Çalışmaya gebelik yaşı  $\geq 38$  ile  $\leq 42$  hafta arasında olan, Postnatal ilk 48 saatini doldurmuş olan, servise alınma nedeni olarak fizik muayene ve/veya laboratuvar incelemelerinde sepsis lehine en az bir bulgu gösteren, yatışından sonraki ilk 24 saat içinde plazma örneği alınan yenidoğanlar çalışmaya alındı.

Emmede azalma, hipotoni, kusma, letarji, huzursuzluk, konvülsiyon, karında distansiyon, vücut ısısında düzensizlik (hipotermi, hipertermi), deride solukluk veya toksik bir görünüm, hepatomegali ( $> 2$  cm), periferik dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, bradikardi (kalp tepe atımı  $< 80$ /dk), taşikardi (kalp tepe atımı  $> 160$ /dk), siyanoz, takipne, dispne, vücuttaki yerel enfeksiyonlar (abse, selülit, omfalit) gibi bulgular enfeksiyon lehine değerlendirildi.

Antibiyotik tedavisi verilmeden önce tüm hastalara lomber ponksiyon yapıldı. Kan, beyin-omurilik sıvısı ve idrar kültürleri alındı. Tüm kültürler hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarında değerlendirildi.

Beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde lökosit sayısının  $30/\text{mm}^3$ 'den fazla olması, gram boyamada bakteri görülmesi ve/veya BOS kültüründe üreme olması menenjit tanı kriteri olarak kullanıldı. BOS proteininin  $150 \text{ mg/dl}$ 'nin üzerinde olması ve BOS glukozunun eş zamanlı kan glukozunun üçte ikisinin altında olması da destekleyici bulgu olarak değerlendirildi.

Deri alanı iyod-alkol ile temizlendikten sonra periferik venden alınan  $0.5-2 \text{ ml}$  kanın Oxoid Signal Blood Culture System besiyerine ekildi. Bir haftadan sonra üreme yoksa negatif olarak kabul edildi. Kan kültüründe üreme olanlarda mikroorganizma cinsi saptandı ve disk difüzyon yöntemine göre antibiyogramları yapıldı.

Sysmex SE-9000 marka otomatik hemogram cihazı ile yapılan sayımlarda lökosit sayısı  $25.000/\text{mm}^3$  ve üstü değerler lökositoz,  $5000/\text{mm}^3$ 'ün altındaki değerler ise lökopeni olarak

değerlendirildi. Trombosit sayısı için 100.000/mm<sup>3</sup>'ün altındaki değerler trombositopeni olarak kabul edildi. May-Grünwald ve Giemsa ile hazırlanmış periferik kan yaymalarından hesaplanan band, metamiyelosit ve miyelositler immatür şekil olarak alındı. İmmatür/total (İ/T) nötrofil oranı 0.2 ve üzerinde olanlar patolojik olarak değerlendirildi.

C-reaktif protein (CRP) düzeyi latex aglütinasyon yöntemi ile ölçüm yapılan Behring firmasının RapiTex® CRP kiti ile semi-kantitatif olarak değerlendirildi.

Prokalsitonin düzeyi immünoluminometri (ILMA) yöntemi ile çalışıldı; 2 ng/ml'nin üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edildi.

Kültür pozitifliği saptanarak sepsisi kanıtlanan hasta grubu "kültür pozitif sepsis grubu" olarak değerlendirildi. Fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinde sepsis dışı nedenlerle (metabolik, kardiyolojik, nörolojik, cerrahi, hematolojik gibi) durumu açıklananlar "sepsis negatif hasta grubu"; bunun dışında kalan ve izlem sonucunda kan kültürü ve BOS bulguları ile sepsisi kanıtlanamasa da "klinik sepsis pozitif hasta grubu" olarak ele alındı.

Kriterlerimize uyan 97 yenidoğan (n=97) çalışmaya alındı. Bunlardan yapılan ileri inceleme sonucu sepsis tanısı ayırt edilenler (n=50) ile sepsisi klinik (n=16) veya hemokültür sonucu ile kanıtlananlar (n=31) iki grup altında incelendi. Bu şekilde 47 vaka sepsisi kanıtlanan grup (n=47), geriye kalan 50 vaka (n=50) ise sepsis tanısı ayırt edilen grup olarak sınıflandırıldı.

### Bulgular

Sepsis pozitif grupta 47 vaka (n=47)'nin 26'sı erkek (%55.8) ve 21'i kız (%44.2) idi. Postnatal

yaşları ortalaması 7.0 ± 5.3 gün, gebelik yaşları 39.8 ± 0.8 hafta ve doğum ağırlıkları ise 3149 ± 456 gr olarak bulundu. Sepsis negatif grupta ise 50 vaka (n=50)'nin 26'sı erkek (%52.0) ve 24'ü kız (%48.0) idi. Postnatal yaşları ortalaması 8.8 ± 6.8 gün, gebelik yaşları 38.9 ± 0.7 hafta ve doğum ağırlıkları ise 3179 ± 465 gr olarak bulundu (Tablo I).

Sıklık sırasına göre klinik bulgular; ateş %40.2, emmede azalma %38.1, hipotoni %31.9, solunum sıkıntısı %25.7, kusma %22.6, sarılık %20.6, siyanoz %16.5, huzursuzluk %14.4, apne %10.3, karın distansiyon %9.2, hipotermi %8.2, ishal %6.2, hepatomegali %5.1, letarji %4.1, konvülsiyon %3.1, dolaşım bozukluğu %3.1 olarak bulundu (Tablo II).

Sepsis grubunda saptanabilen enfeksiyon odakları ise sıklık sırasına göre şöyle sıralanmaktaydı; üriner enfeksiyon 14 (%29.7), alt solunum yolu enfeksiyonu 13 (%27.6), menenjit 10 (%21.2), gastroenterit altı (%12.7), deri enfeksiyonu üç (%6.3), omfalit iki (%4.2) (Tablo III).

Kan kültüründe üreyen bakteriler ise sıklık sırasına göre; koagülaz negatif stafilokoklardan Staphylococcus epidermidis dokuz (%29.0) ve Staphylococcus haemolyticus altı (%19.4), Klebsiella pneumoniae altı (%19.4), Staphylococcus aureus beş (%16.1), Escherichia coli dört (%12.9) ve Pseudomonas aeruginosa bir (%3.2) vakada saptandı (Tablo IV).

Sepsisli gruptaki vakaların 10'unda (%21.2) menenjit saptandı. Bunların dördünde BOS kültüründe üreme saptandı. Menenjitli vakaların ise altısında kan kültüründe üreme vardı. Menenjitli vakaların birinde prokalsitonin, ikisinde de CRP normal düzeylerde bulundu (Tablo V).

Tablo I. Çalışma grubunun özellikleri

	Sepsis pozitif vakalar (n=47)	Sepsis negatif vakalar (n=50)
Cins		
Erkek	26 (%55.8)	26 (%52.0)
Kız	21 (%44.2)	24 (%48.0)
Gebelik yaşı (hafta)	39.83 ± 0.84 (38-42)	38.86 ± 0.70 (38-42)
Doğum ağırlığı (gram)	3149 ± 456 (2500-4200)	3179 ± 465 (2500-4300)
Doğum yeri		
Ev	7 (%14.9)	6 (%12.0)
Hastane	40 (%85.1)	44 (%88.0)
Çalışmaya alındığı yaş (gün)	7.0 ± 5.3 (3-27)	8.8 ± 6.8 (3-28)

**Tablo II.** Vakaların klinik bulgularının dağılımı

Klinik bulgular	n	%
Ateş	39	%40.2
Emmede azalma	37	%38.1
Hipotoni	31	%31.9
Solunum sıkıntısı	25	%25.7
Kusma	22	%22.6
Sarılık	20	%20.6
Siyanoz	16	%16.5
Huzursuzluk	14	%14.4
Apne	10	%10.3
Karında distansiyon	9	%9.2
Hipotermi	8	%8.2
İshal	6	%6.2
Hepatomegali	5	%5.1
Letarji	4	%4.1
Konvülsiyon	3	%3.1
Dolaşım bozukluğu	3	%3.1

**Tablo III.** Sepsis grubunda saptanan enfeksiyon odakları

	n	%
Üriner enfeksiyon	14	%29.7
Alt solunum yolu enfeksiyonu	13	%27.6
Menenjit	10	%21.2
Gastroenterit	6	%12.7
Deri enfeksiyonu	3	%6.3
Omfalit	2	%4.2

**Tablo IV.** İzole edilen bakterilerin dağılımı

Bakteri cinsi	n	%
Koagülaz negatif stafilokoklar	15	%48.4
Staphylococcus epidermidis	9	%29.0
Staphylococcus haemolyticus	6	%19.4
Klebsiella pneumoniae	6	%19.4
Staphylococcus aureus	5	%16.1
Escherichia coli	4	%12.9
Pseudomonas aeruginosa	1	%3.2

**Tablo V.** Menenjitli vakalara ait veriler

No.	BOS Kültürü	Hemokültür	Prokalsitonin (ng/ml)	C-reaktif protein (mg/l)
1	K. pneumoniae	—	22.6	6
2	S. epidermidis	S. epidermidis	2.4	24
3	E. coli	—	4.9	12
4	K. pneumoniae	K. pneumoniae	41.4	96
5	—	—	15.9	48
6	—	S. epidermidis	1.7	6
7	—	S. aureus	5.0	48
8	—	—	18.4	96
9	—	E. coli	16.7	12
10	—	S. haemolyticus	7.6	12

Sepsis saptanan hasta grubu ile sepsis tanısı ayırt edilen vakaların oluşturduğu gruba ait veriler Tablo VI'da sıralandı. Her iki gruba ait vakaların, lökosit ve trombosit sayıları, periferik yaymadaki immatür/total nötrofil oranları, plazma C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri ölçüldü ve ortalamaları ile standart sapmaları hesaplandı. Her iki gruba ait verilerin, Student t testi ile istatistiksel anlamlılıkları (p) araştırıldı.

Prokalsitonin değerleri, sepsis grubundaki dört vakada normal (< 2 ng/ml) düzeylerde saptanırken, sepsis saptanmayan gruptaki üç vakada yüksek düzeylerde saptandı. Sepsis grubunda CRP değerleri yedi vakada normal (< 8 mg/l) bulunurken, sepsis saptanmayan gruptaki sekiz vakada CRP yüksek bulundu. Lökosit sayısı ise sepsis grubundaki 31 vakada normal (5000-25000/mm<sup>3</sup>) bulunurken, sepsis saptanmayan grupta sekiz vakada patolojik değerlerde gözlemlendi (Tablo VII).

Bu veriler doğrultusunda, plazma prokalsitonin değerlerinin duyarlılığı %92.15, özgünlüğü %94.33, pozitif tahmin değeri %94.0 ve negatif tahmin değeri %92.59 olarak hesaplandı. Student t testine göre p<0.001 olarak bulundu (Tablo VIII).

### Tartışma

Sepsisin erken tanısında dikkatli bir klinik gözlemin yanı sıra, yardımcı laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır. Önceleri tanıda sadece mikrosedimentasyon, periferik kan yayması ve lökosit sayısı gibi parametrelerden yararlanılırken günümüzde geliştirilmiş laboratuvar yöntemleriyle erken tanı koyma hedeflenmiştir.

Yardımcı parametrelerden mikroeritrosit sedimentasyon hızı (mikro-ESH), 1970'li

**Tablo VI.** Sepsis pozitif ve sepsis negatif vaka gruplarındaki laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Sepsis pozitif vakalar	Sepsis negatif vakalar	t	p
Lökosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	17,650 ± 9,178 (2,800-43,200)	16,569 ± 95,922 (3,900-30,000)	-0.693	0.005**
Trombosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	188,489 ± 9104,280 (11,000-439,000)	220,920 ± 979,503 (89,000-390,000)	1.729	0.211*
I/T (%)	0.23 ± 0.08(0.08-0.45)	0.13 ± 0.05(0.05-0.28)	-6.862	0.001**
C-reaktif protein (mg/l)	24.64 ± 923.28 (0-96)	4.08 ± 96.46 (0-24)	-5.663	0.000**
Prokalsitonin (ng/ml)	9.53 ± 98.96 (0.7-41.4)	1.08 ± 90.70 (0.1-3.8)	-6.645	0.000**

\* Anlamsız istatistiksel veri (p&gt;0.05).

\*\* Anlamlı istatistiksel veri (p&lt;0.01).

**Tablo VII.** Laboratuvar bulgularının dağılımı

Parametreler	Sepsisli vakalar (n=47)		Sepsis saptanmayan vakalar (n=50)
	Kültür pozitif sepsis (n=31)	Klinik sepsis (n=16)	
Prokalsitonin artmış	29 (%93.5)	14 (%87.5)	3 (%6.0)
C-reaktif protein artmış	27 (%87.0)	13 (%81.2)	8 (%16.0)
İmmatür/Total oranı artmış	19 (%61.3)	11 (%68.7)	5 (%10.0)
Lökositöz veya lökopeni	10 (%32.2)	6 (%37.5)	8 (%16.0)
Trombositopeni	9 (%29.0)	4 (%25.0)	7 (%14.0)

**Tablo VIII.** Laboratuvar bulgularının istatistiksel değerlendirilmesi

	Özgünlük	Duyarlılık	Negatif tahmin değeri	Pozitif tahmin değeri
Artmış prokalsitonin	%94.33	%92.15	%92.59	%94.00
Artmış C-reaktif protein	%86.20	%87.03	%87.71	%85.45
Artmış İ/T	%90.90	%73.43	%74.62	%90.38
Lökositöz veya lökopeni	%86.20	%60.25	%61.72	%85.45
Trombositopeni	%87.71	%58.02	%59.52	%87.03

yılların başlarında ortaya konmuş bir laboratuvar yöntemidir. Ucuzluk, kolay uygulanabilirlik gibi avantajlara sahip olmakla birlikte, normal değerleri postnatal yaşamla birlikte artmakta, özellikle ilk 15 günde anlamlı bulunmamaktadır. Ayrıca hemoliz ve anemi durumlarında yalancı pozitiflik, yaygın damar içi pıhtılaşma durumunda da yalancı negatiflik görülebilir. Bunun dışında enfeksiyona yanıt olarak yükselmede ve enfeksiyon ortadan kalktıktan sonra normal düzeylere dönüşte gecikme gibi bazı olumsuz yönleri de bulunmaktadır. Mikro-ESH, C-reaktif protein ve İ/T'den daha az duyarlı olmakla birlikte özgüllüğü iyidir<sup>10</sup>.

Sepsis erken tanısında, 1980'li yıllarda total lökosit sayısı, İ/T oranı ve mutlak nötrofil sayısı gibi parametreler kullanılmaya başlanmıştır. Bu parametrelerin özgüllük ve negatif tahmin değerleri yüksek olmakla birlikte, duyarlılık ve pozitif tahmin değerlerinin oldukça düşük olması, sepsis tanısında tek başlarına kullanımlarını engellemektedir<sup>11</sup>.

C-reaktif protein de sepsis erken tanısında 1980'li yılların başlarında klinik kullanıma girmiş bir akut faz reaktanıdır<sup>1</sup>. Özgüllük ve pozitif tahmin değerleri yüksek olmakla birlikte, travma, cerrahi müdahale, yanıklar gibi spesifik olmayan birçok durumda yalancı pozitiflik gelişebilmektedir. Duyarlılık ve negatif tahmin

değerlerinin yüksek olmaması nedeniyle, CRP kesin tanıda tek başına yeterli değildir<sup>11,12</sup>.

Fibronektin, orosomukoid, haptoglobin ve diğer akut faz reaktanları da 1980'li yıllarda sepsis erken tanısında dikkati çekmiştir. Ancak enfeksiyon yanıtları CRP'ye oranla daha yavaş olduğundan klinik kullanımları sınırlıdır. Fibronektin düzeyleri, yenidoğan sepsisinde azalmakla birlikte, respiratuar distres sendromu, perinatal asfiksi ve intrauterin büyüme geriliği gibi durumlardan da etkilenmesi nedeniyle pratik kullanımı tartışmalıdır<sup>13</sup>. Haptoglobin ise bir akut faz reaktanı olarak sepsise ek olarak travma, yanık, steroid kullanımı gibi birçok durumda yükselmekte, karaciğer hastalıkları ve hemolitik anemiler gibi bazı durumlarda da düşmektedir<sup>13</sup>.

Yakın zamanlarda hücre biyolojisinde gerçekleşen ilerlemeler sayesinde sepsisin patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilir hale gelmiş, olayda rol alan mediatörler ve sitokinler tanımlanarak bunların etki mekanizmaları ve vücutta zincirleme gelişen fizyolojik, metabolik değişimler belirlenmiştir<sup>2</sup>. Bu çalışmaların sonucu olarak, klinik bulgulardan salıverilen sitokinlerin büyük oranda sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Bunlardan sepsis tanısında en önemlileri interlökin (IL)-6, IL-8 ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$ 'dır. Ancak viral enfeksiyonlar, steroid tedavisi, otoimmün hastalıklar, sistemik enflamatuar hastalıklar, cerrahi girişimler, transplantasyon reddi gibi durumlarda da yükselmeleri, tanısal değerlerini düşürmektedir<sup>14</sup>.

Hemokültür, sepsis tanısında altın standarttır. Ancak etkenin üretilmesi için alınışından itibaren en az 24-48 saat geçmesinin gerekliliği, bazı mikroorganizmaların (grup B streptokok, H. influenza, L. monocytogenes, anaeroblar gibi) üretilmesindeki güçlükler, kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflik gibi bazı olumsuzlukları da taşımaktadır<sup>1,2</sup>. Ayrıca pozitif BOS kültürlü yenidoğanların %15'inde kan kültüründe üreme olmamaktadır. Yaygın fatal bakteriyel enfeksiyonlara rağmen hemokültürler negatif kalabilmektedir<sup>5</sup>. En iyi şartlarda bile pozitif kültürlerin %80'inde etken gösterilebilmektedir<sup>15</sup>. Bu nedenle sepsis erken tanısında mutlaka diğer klinik ve laboratuvar parametreleriyle desteklenmelidir.

Prokalsitonin, kalsitoninin prohormonu olan bir protein olup yaygın bakteriyel enfeksiyonlarda

yükselmektedir<sup>9</sup>. Prokalsitonin 1990'lı yılların ortasında klinik kullanıma girmiş olup, başlangıçta daha çok erişkin yaş grubunda; nötropenik veya transplantasyon yapılan hastaların enfeksiyon açısından izleminde, sepsis ve septik şok erken tanısında, viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısında kullanılmıştır. Yenidoğan sepsisi de sistemik bakteriyel enfeksiyon olması nedeniyle prokalsitonin düzeyi yüksek olan bir hastalıktır. Bunun dışında; viral enfeksiyonlar, bakteriyel olmayan akut enflamatuar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, travma (politravma veya operatif travma) gibi durumlarda konsantrasyonları etkilenmemektedir<sup>16</sup>.

Prokalsitonin değerleri, hayatın ilk iki gününde fizyolojik olarak yükselmektedir. Bu dönemde ilk 24 saatin sonunda zirve değere (~21 ng/ml) ulaşıldıktan sonra sağlıklı yenidoğanlarda 48 saatin sonunda 2 ng/ml'nin altına inmektedir. Bu dönemdeki sepsis tanısında saatlik değer aralıklarına göre değerlendirme yapılmalıdır<sup>9</sup>.

Çalışmamızda zamanında doğan sepsisli bebeklerde hastalığın başlangıcındaki plazma prokalsitonin düzeyleri ile diğer laboratuvar parametreleri araştırıldı ve prokalsitonin düzeyinin erken tanıdaki rolü incelendi. Kesin sepsis ve klinik sepsisli vakalarda prokalsitonin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Sepsis saptanmayan vakalardan oluşan grupta ise üç vakadaki hafif yükselme dışında prokalsitonin düzeyleri normal olarak bulundu.

Chiesa ve arkadaşlarının<sup>17</sup> yaptığı çalışmada ise sepsis şüpheli 120 yenidoğan yoğun bakım hastası ile kontrol grubundaki 92 sağlıklı zamanında doğan bebekte prokalsitonin düzeyi açısından kıyaslanmış, hasta grubunda duyarlılık %92.6 ve özgünlük %97.5 olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki hiçbir hastada prokalsitonin düzeylerinde bir anormallik saptanmamıştır (duyarlılık %100, özgünlük %100).

Sepsisli vakalardan oluşan grubumuzda 47 vakadan 10'unda (%21) menenjit saptandı. Bu değer, çalışmalarda bildirilen %10-25 oranı ile uyumlu bulundu<sup>1,2,20</sup>. Menenjitli 10 vakanın dördünde (%40) BOS kültüründen mikroorganizma izole edildi; ikisinde K. pneumoniae birer tanesinde de E. coli ile S. epidermidis saptandı. Literatürde menenjitli yenidoğanların %15'inde negatif kan kültürü saptanabileceği belirtilmiş olmasına rağmen, bizim çalış-

mamızda bu oran %40 olarak bulunmuştur<sup>20</sup>. Bu oranın da yetersiz kan örneği alınımından veya laboratuvar koşullarındaki yetersizlikten kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Menenjitli vakaların altısında hemokültürde üreme saptanmıştır. Bu 10 menenjit vakasının dokuzunda prokalsitonin, sekizinde de CRP yüksek düzeylerde bulunmuştur.

Sepsis grubundaki 47 vakadan (n=47), 43'ünde (%91.4) yüksek prokalsitonin düzeyleri, 40'ında (%85.1) yüksek CRP düzeyleri, 30'unda (%63.8) artmış İ/T oranları, 16'sında (%34.0) lökositoz veya lökopeni, 13'ünde (%27.6) trombositopeni saptanmıştır.

Sepsis saptanmayan gruptaki 50 vakadan (n=50), üçünde (%6.0) yüksek prokalsitonin düzeyleri, beşinde (%10.0) yüksek İ/T oranları, yedisinde (%14.0) trombositopeni, sekizinde (%16.0) yüksek C-reaktif protein düzeyi, sekizinde (%16.0) de lökositoz veya lökopeniye rastlanmıştır.

Yaptığımız çalışmada sepsisli vaka grubunda, akut faz proteinlerinden CRP yine anlamlı düzeyde yüksek sonuçlar vermiştir. Ancak CRP'nin yüksek bulunmadığı dört vakada prokalsitonin değerleri yüksek düzeyde bulunmuştur. Prokalsitoninin yükselmediği sadece bir vakada ise yüksek CRP düzeyi saptanmıştır. Üç vakada ise CRP ve prokalsitoninin her ikisi de normal düzeylerde bulunmuştur. Sepsis saptanmayan grupta ise sekiz vakada (%16) CRP düzeyleri yüksek bulunurken, üç vakada (%6) yüksek prokalsitonin değerleri bulunmuştur. Bu da prokalsitoninin yalancı pozitiflik oranının CRP'ye göre daha düşük olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde Akagündüz ve arkadaşlarının<sup>18</sup> yaptıkları bir çalışmada; yenidoğan sepsisinde prokalsitoninin şüpheli sepsis ile kesin sepsis ayırımında iyi bir gösterge olabileceği saptanmıştır. Sepsisli grupta prokalsitonin düzeyi  $4.31 \pm 3.66$  ng/ml iken sepsisi olmayan grupta  $0.71 \pm 0.5$  ng/ml olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise sepsisli grupta prokalsitonin düzeyi  $9.53 \pm 8.96$  ng/ml, sepsisi olmayan grupta  $1.08 \pm 0.70$  ng/ml olarak saptanmıştır.

Sepsis grubunda, İ/T oranı 30 vakada (%63.8) yüksek bulunurken, literatürde tek başına I/T oranının özgüllüğünün düşük olduğuna (%50-78) dair çalışmalar bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %90.9 olarak bulun-

muştur. Ancak İ/T oranının duyarlılığının (%73.43) ve negatif tahmin değerlerinin (%74.62) düşüklüğü, güvenilirliğini gölgelemektedir<sup>1,2</sup>.

Çalışmamızda sepsis saptanan (n=47) ve saptanmayan (n=50) gruplar incelendiğinde; plazma prokalsitonin değerlerinin duyarlılığı %92.15, özgüllüğü %94.33, pozitif tahmin değeri %94.0 ve negatif tahmin değeri %92.59 olarak saptanmıştır. CRP için ise bu oranlar sırasıyla; duyarlılık %87.03, özgüllük %86.20, pozitif tahmin değeri %85.45 ve negatif tahmin değeri %87.71 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler literatürle uyumlu bulunmuştur<sup>17-19</sup>.

Çalışmamızda, enfeksiyon göstergeleri arasında duyarlılık, özgüllük negatif ve pozitif tahmin değerlerine en yüksek oranda prokalsitonin sahip bulunmuştur. Ancak yine de bu oranlar %90'lar düzeyinde bulunduğundan, sepsisi %100 doğrulama veya ayırt etme başarısını tek başına gösterememektedir. Bu yüzden diğer sepsis göstergeleri ile birlikte kullanıldığında, sepsis kesin tanısında daha iyi sonuçlar alınabilecektir. Ayrıca prokalsitoninin hızlı bir kinetiğe sahip olması, yaygın bakteriyel enfeksiyonlara özgüllüğü, travma, yanık ve operasyon gibi enfeksiyon dışı durumlarda yükselmemesi de CRP'ye göre üstünlükleridir.

Elde edilen verilerin sonucunda; prokalsitoninin bir enfeksiyon göstergesi olarak yenidoğan sepsisi tanısındaki skorlama sistemleri içine girmesi gerektiği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980; 65: 1036-1041.
2. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-469.
3. Bennet R, Eriksson M, Nord CE, Zetterstrom R. Fecal bacterial microflora of newborn infants during intensive care management and treatment with five antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 533-539.
4. Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. Medication error prevention by clinical pharmacists in two pediatric hospitals. *Pediatrics* 1987; 79:718.
5. Pourcyrous M, Bada US, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 431-435.
6. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112: 761-767.

7. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. FEBS Lett 1984; 167: 93-97.
8. Petitjean S, Assicot M. Etude de l'immunoreactivite calcitonine-like au cours des processus infectieux. Diplome d'etudes approfondies de biotechnologie Université Paris 1993; V: 1-29.
9. Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3296-3301.
10. Adler SM, Denton RL. The erythrocyte sedimentation rate in the newborn period. J Pediatr 1975; 86: 942-948.
11. Krediet T, Gerards L, Fleer A, Van Stekellenburg G. The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. J Perinat Med 1992; 20: 479-485.
12. Ainbender E, Cabatu EE, Guzman DM, Sweet AY. Serum C-reactive protein and problems of newborn infants. J Pediatr 1982; 101: 438-440.
13. Putterman C. Modern approaches to the therapy of septic shock. Am J Emerg Med 1990; 8: 152-161.
14. Beutler B. Endotoxin, tumor necrosis factor, and related mediators: new approaches to shock. New Horizons 1993; 1: 3-12.
15. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and non-fatal cases. Pediatrics 1979; 64: 60-64.
16. Whang KT, Vath SD, Nylen ES, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. Shock 1999; 4: 268-273.
17. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis 1998; 26: 664-672.
18. Akagündüz B, Atlıhan F, Genel F, Bak M, Can D, Targan Ş. Yenidoğan sepsisinin tanısında ve prognozunun belirlenmesinde prokalsitonin düzeyleri. IX. Ulusal Neonatoloji Kongresi 1998. Kongre Kitabı s. 41.
19. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. J Pediatr 1996; 128: 570-573.
20. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. J Pediatr 1980; 96: 1063-1067.