NEONATAL SEPSİS TANISINDA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

Doç. Dr. Erdinç DEVRİM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

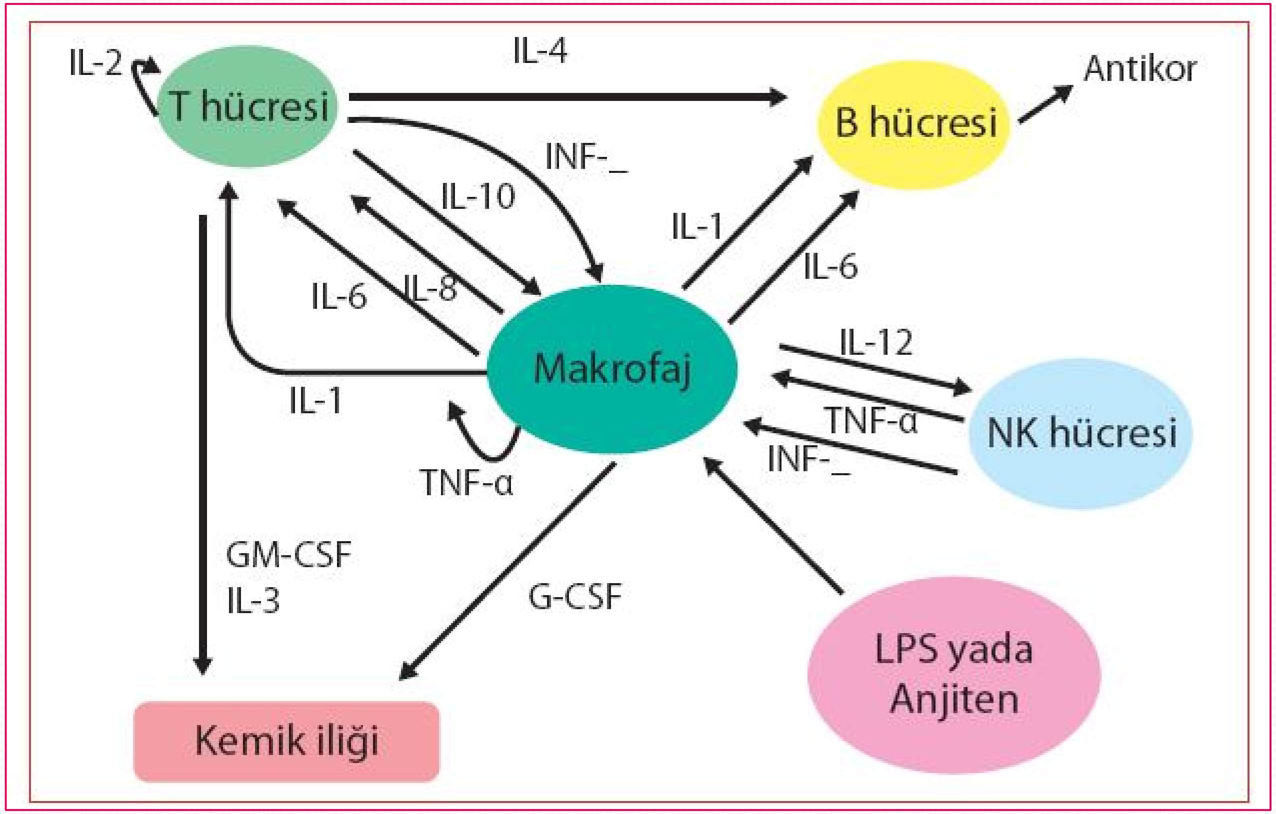
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Sunum Planı

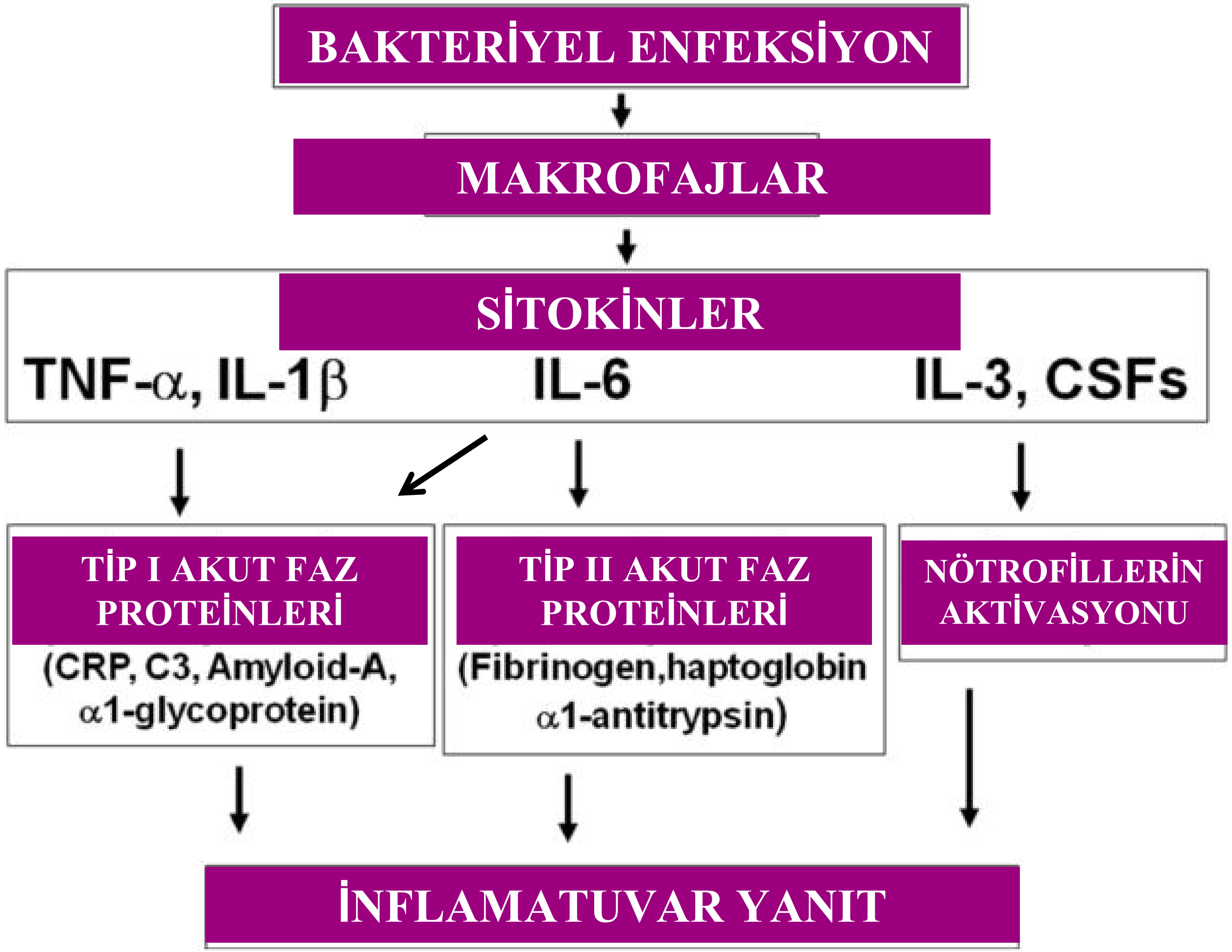
- Tanımlar
  - Sepsis
  - Neonatal sepsis
  - Biyobelirteç
- Neonatal sepsiste
  - Mekanizmalar ve rutin tanı yöntemleri
  - Potansiyel tanısal biyobelirteçler
- Literatürden örnekler
- Öneriler
- Sonsöz

SEPSİS

- Enfeksiyöz sürece sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanabilen klinik bir durumdur
- Bu genel klinik tanım aslında heterojen süreci ve bu sürecin dayandığı altta yatan nedenleri maskelemektedir
- Her septik hasta sürece farklı tepkiler verebilmektedir
- Tanısı ve tedavisi zor
- Ancak hızlı karar verebilmek şart



Karaali ve Tabak, Klinik Gelişim 2009; 22: 71-6



Sepsiste inflamatuvar reaksiyonlar

Chirico & Loda; Pediatric Reports 2011; 3:e1

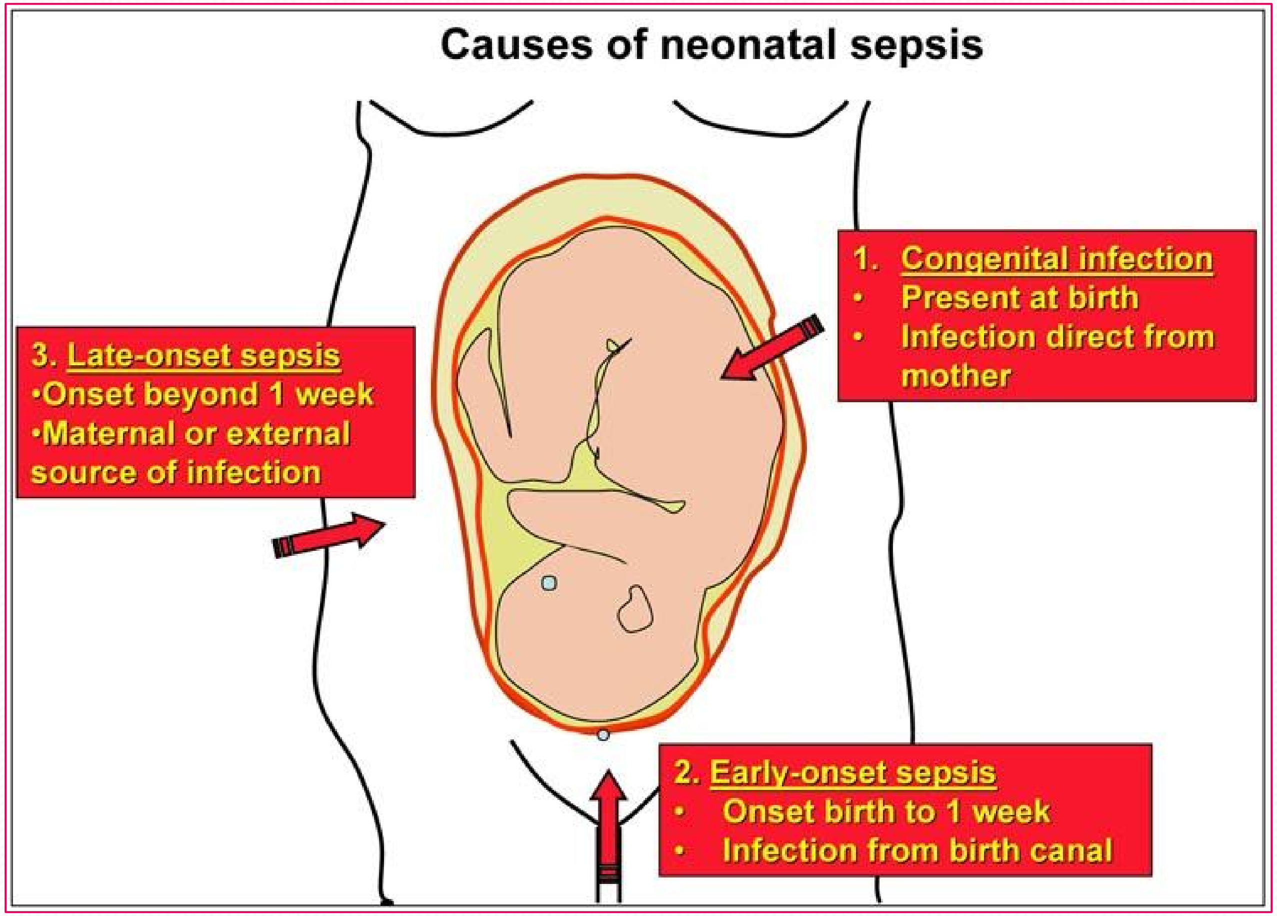
Sitokinler TNF-a, IL-1, IL-6, IL-18, IL-12, IL-15, MIF, HMGB-1	→	Nötrofil, lenfosit, endotel aktivasyonu, koagülasyon/kompleman sistemi aktivasyonu, adezyon molekülleri, prostaglandin, nitrik oksid sentetaz, akut faz proteinleri, ateş
Kemokinler IL-8, MIP-1_, MIP-1_, MCP-1, MCP-3	→	İnflamatuar hücrelerin mobilizasyonu ve aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu
Lipid Mediyatörler Tromboksan A2, PAF, Prostaglandinler, Lökotrienler Doku faktörü (TF)	→	Vasküler endotel ve ekstrensek koagülasyon yolunun aktivasyonu, vazokonstriksiyon/vazodilatasyon
Oksijen Radikalleri Süperoksid ve hidroksil radikaller NO	→	Antimikrobik etki, vazokonstriksiyon/vazodilatasyon

Şekil 1: *Sepsis patogenezindeki mediatörler.*[3]

Karaali ve Tabak, Klinik Gelişim 2009; 22: 71-6

NEONATAL SEPSİS

- Neonatal dönem (yenidoğan dönemi) yaşamın ilk 1 ayıdır
- Neonatal sepsis;
  - Erken neonatal sepsis (0 gün - 1 hafta; genellikle < 72 saat)
  - Geç neonatal sepsis (1 hafta – 1 ay)
  - Gelişmiş ülkelerdeki insidansı 1000 doğumda 1–4
  - Dünya genelinde insidans 1-21/1000
  - Zamanında doğan bebeklerde erkeklerde kızlara oranla 2 kat sık
  - Prematürelik önemli bir risk faktörü


Causes of neonatal sepsis
1. Congenital infection
• Present at birth
• Infection direct from mother
3. Late-onset sepsis
•Onset beyond 1 week
•Maternal or external source of infection
2. Early-onset sepsis
• Onset birth to 1 week
• Infection from birth canal

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (*SIRS*)

- *Vücut sıcaklığı >38,5 C^o veya < 36 C^o*
- *Taşikardi veya bradikardi*
- *Takipne veya mekanik ventilasyon*
- *Artmış veya azalmış lökosit sayısı veya > % 10 immatür nötrofil/total nötrofil (I/T) oranı*

Yukarıdaki bulgulardan, bir tanesi anormal vücut sıcaklığı veya lökosit sayısı olmak üzere, en az 2 tanesinin varlığı → *SIRS*

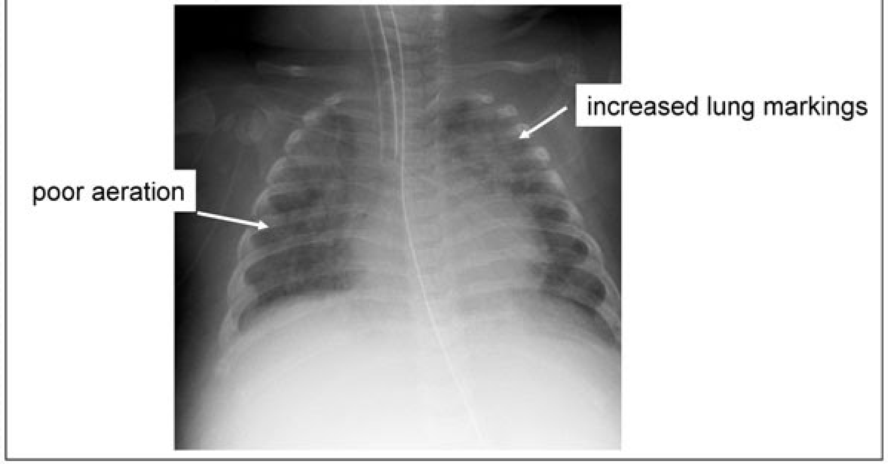
SIRS + Enfeksiyon (veya şüphesi) = ***SEPSİS***

Standage & Wong. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9: 71-9

Neonatal sepsiste rutin tanı yöntemleri

- Kan, BOS ve idrar kültürleri
- Görüntüleme yöntemleri (Akciğer grafisi)
- Laboratuvar testleri

Figure 2. CXR of a septic neonate



Erken neonatal dönemde sepsise yaklaşım – Akış şeması

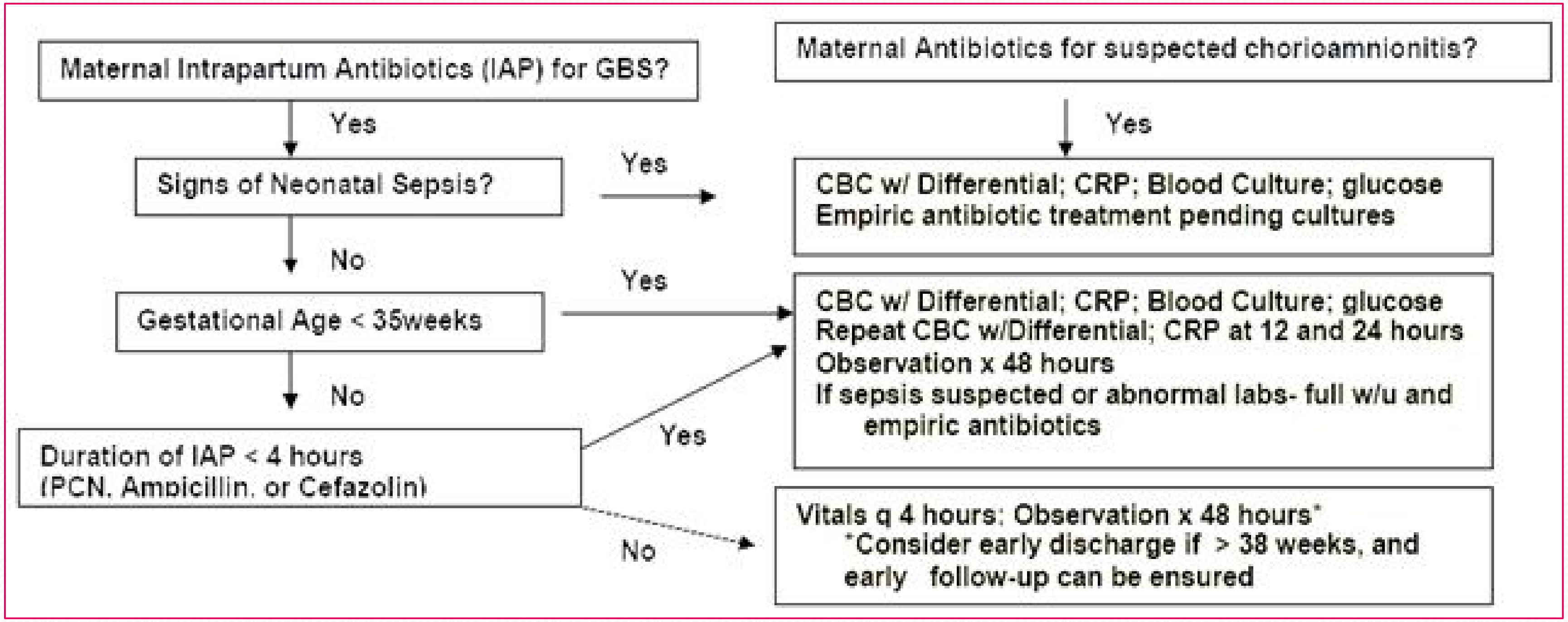
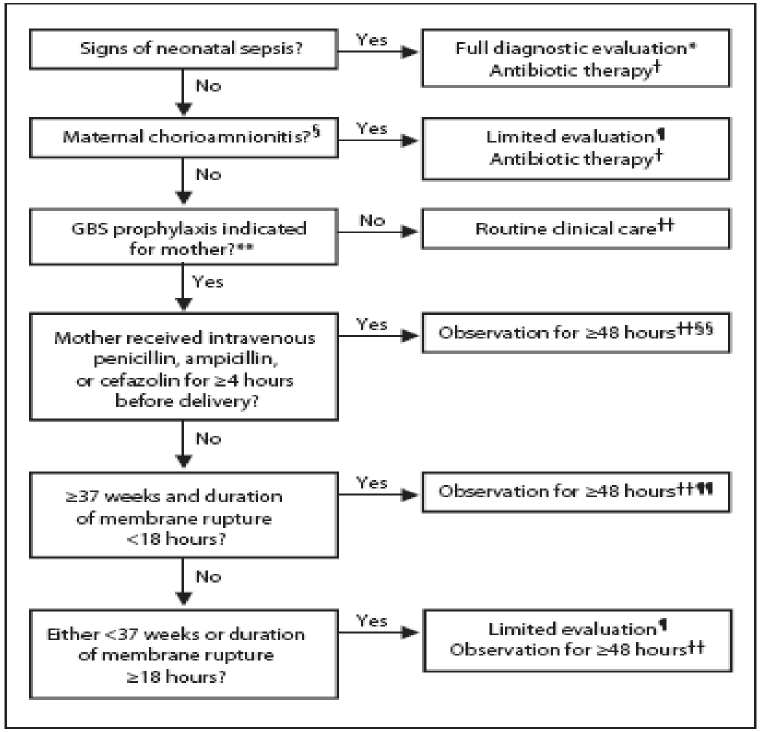


FIGURE 9. Algorithm for secondary prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) disease among newborns



* Full diagnostic evaluation includes a blood culture, a complete blood count (CBC) including white blood cell differential and platelet counts, chest radiograph (if respiratory abnormalities are present), and lumbar puncture (if patient is stable enough to tolerate procedure and sepsis is suspected).

† Antibiotic therapy should be directed toward the most common causes of neonatal sepsis, including intravenous ampicillin for GBS and coverage for other organisms (including *Escherichia coli* and other gram-negative pathogens) and should take into account local antibiotic resistance patterns.

§ Consultation with obstetric providers is important to determine the level of clinical suspicion for chorioamnionitis. Chorioamnionitis is diagnosed clinically and some of the signs are nonspecific.

¶ Limited evaluation includes blood culture (at birth) and CBC with differential and platelets (at birth and/or at 6–12 hours of life).

** See table 3 for indications for intrapartum GBS prophylaxis.

†† If signs of sepsis develop, a full diagnostic evaluation should be conducted and antibiotic therapy initiated.

§§ If ≥37 weeks' gestation, observation may occur at home after 24 hours if other discharge criteria have been met, access to medical care is readily available, and a person who is able to comply fully with instructions for home observation will be present. If any of these conditions is not met, the infant should be observed in the hospital for at least 48 hours and until discharge criteria are achieved.

¶¶ Some experts recommend a CBC with differential and platelets at age 6–12 hours.

BİYOBELİRTEÇ

- Kan veya diğer vücut sıvılarında bulunan, doğru bir biçimde ölçülen ve biyolojik veya patolojik süreçleri ya da tedaviye farmakolojik yanıtların değerlendirilmesini sağlayan moleküllerdir
- Sepsis tanısında kullanılan biyobelirteçler de sistemik inflamasyonun enfeksiyöz nedenlerini diğer inflamatuvar durumlardan ayırt etmeye yardımcı olan, tanı konulmasında ve tedaviye yanıtta yararlanılan moleküllerdir

BİYOBELİRTEÇLERİN KULLANIMI

- Tarama
- Tanı
- Risk gruplaması
- İzlem
- Klinik sonuç yerine

Tanısal Testlerin Genel Değerlendirmesi

- Duyarlılık (*Pozitif test/pozitif tanı*)
- Özgüllük (*Negatif test/negatif tanı*)
- Pozitif tahmin değeri – PTD (*Pozitif tanı/pozitif test*)
- Negatif tahmin değeri – NTD (*Negatif tanı/negatif test*)
- Pozitif olasılık oranı (*Duyarlılık/(1-Özgüllük)*)
- Negatif olasılık oranı (*(1-Duyarlılık)/Özgüllük*)

- Neonatal sepsiste kullanılacak biyobelirteçler için:
  - Yüksek duyarlılık
  - Yüksek NTD
  - Özgüllük (?)
  - PTD (?)

% 100

> % 85

İdeal Sepsis Biyobelirteci

- Biyokimyasal olarak stabil
- Küçük kan hacmi
- Geniş örnekleme zamanı (> 48 saat)
- Hızlı, basit ve otomatize analiz yöntemi
- Laboratuvarlar arası karşılaştırılabilir
- Ucuz
- Eşik değeri iyi belirlenmiş
- Duyarlılık ve NTD ≈ % 100
- Özgüllük ve PTD > % 85
- Erken evrede belirleyici
- Patojeni ayırt edici (bakteriyel – viral)
- Antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi
- Tedaviye yanıt
- Prognozu öngören

Neonatal Sepsis Tanısında Laboratuvar Testleri

- Özgün testler
  - Kan, BOS ve idrar kültürleri
  - Bakterinin boyanmış preparatta mikroskobik olarak gözlenmesi
  - Bakteriyel antijenlerin saptanması
  - PCR
- Hematolojik ve biyokimyasal testler
  - Lökosit ve platelet sayıları (I/T oranı, trombositopeni)
  - Akut faz reaktanları
  - Eritrosit Sedimantasyon Hızı
  - Koagülasyon testleri
- Sitokinler ve reseptörleri
- Hücre yüzey antijenleri
- Proteomik ve genomik çalışmaları

NEONATAL SEPSİSTE POTANSİYEL TANISAL BİYOBELİRTEÇLER

- *Proinflamatuvar sitokinler*
  - IL-6
  - IL-1β
  - IFN-γ
  - TNF-α
  - *Antiinflamatuvar sitokinler*
  - IL-4
  - IL-10
  - TGF-β
- *Kemokinler*
  - MCP-1
  - GRO-α
  - IL-8
  - IP-10
  - MIG

NEONATAL SEPSİSTE POTANSİYEL TANISAL BİYOBELİRTEÇLER

- *Akut faz reaktanları*
  - CRP
  - PCT
  - SAA
  - IαIp
  - Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP)
- *Lökosit yüzey antijenleri*
  - CD11b
  - CD64
- *Diğerleri*
  - Laktat
  - Mannoz bağlayıcı lektin
  - Pro-adrenomedullin
  - Pro-endotelin
  - Pro-ANP

Accuracy of diagnostic tests at the time of sepsis evaluation

Diagnostic test	No. of patients	No. of infected patients	EOS/LOS	Cutoff value	Sensitivity (%)	Positive LR	NPV (%)
Clinical+CBC+CRP+ mESR	220	60	LOS	NA	95	1.61	91
IL-6+CRP	92	37	LOS	60 pg/ml, 1.4 mg/dl	92	1.56	80
PCT+CRP	85	28	LOS	0.5 μg/l, 1 mg/dl	93	1.18	80
PCT	100	61	LOS	0.59 μg/l	81	4.26	72
SAA	104	23	EOS	0.8 mg/dl	96	19	99
CRP	116	42	LOS	1 mg/dl	32	10.6	74
SAA	116	42	LOS	1 mg/dl	95	13.5	97
CRP	25	8	EOS	2.1 mg/dl	88	99.9	96
LPB	25	8	EOS	21.5 mg/l	100	16.6	100
LPB	22	8	LOS	17.1 mg/l	92	8.3	97
CD64	338	115	EOS	6136 antibody PE molecules bound/cell	79	7.18	89
CD64	110	32	LOS	4000 antibody PE molecules bound/cell	95	12	97
IL-8	249	61	EOS	18.000 pg/ml	97	19.4	99
IL-8+CRP	1291	13	EOS	70 pg/ml, 1mg/dl	80	6.15	93
PCR, 16S rRNA	172	8	LOS	NA	100	50	98

Arnon & Litmanowitz, Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 223-7

C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

- Yenidoğan döneminde de en çok çalışılan akut faz proteinidir
- Enfeksiyon veya doku hasarına yanıt olarak hepatositlerde sentezlenir
- Üretimi sitokin aracılıdır ve kan düzeyleri 4-6 saatte artmaya başlar yaklaşık 24-36 saatte zirveye ulaşır
- Yarı ömrü ≈ 19 saattir

CRP

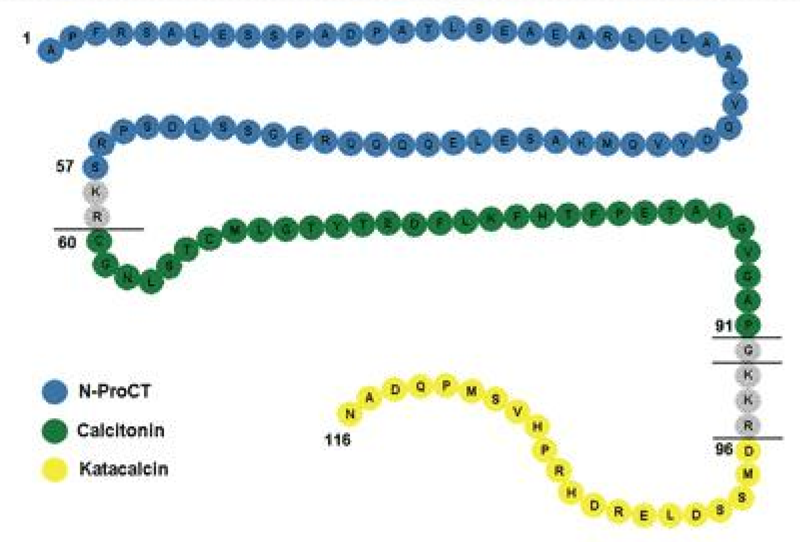
- Enfeksiyona yanıtta sentez dönemi olması nedeniyle neonatal sepsisin erken döneminde duyarlılığı düşük
- Erken neonatal sepsiste özgüllüğü de düşük
- Özellikle neonatal sepsisin geç evresinde yararlıdır
  - Enfeksiyon şüphesi varlığında 0. saatte duyarlılığı ve negatif tahmin değeri % 14 ve 75
  - 24. saatte duyarlılığı ve negatif tahmin değerinin % 100'lere ulaştığı gözlenmiştir

Orlikowsky et al., Pediatr Res 2004; 56: 804-9

CRP

- Eşik değer ne olmalı?
  - 1 mg/dL (?)
- Eşik değere göre duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif tahmin değerleri ???
- Eşik değerin yükseltilmesi enfeksiyonun kanıtı olmaması halinde antibiyotik kullanım süresini kısaltabilir
- Diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanımı ve **seri ölçümlerinin yapılması** uygun görünüyor
- Neonatal sepsiste en önemli kullanım alanı tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Neonatal enfeksiyonun özgün, ancak "geç" belirteci

PROKALSİTONİN (PCT)



- Ön hormondur
- Tüm hücreler PCT sentezleme kapasitesine sahip, ancak sadece tiroit bezi C hücreleri ön hormonu kalsitonine çevirebilir
- Normal koşullar altında sadece tiroit bezi PCT üretmektedir ve kan düzeyi düşüktür

PCT

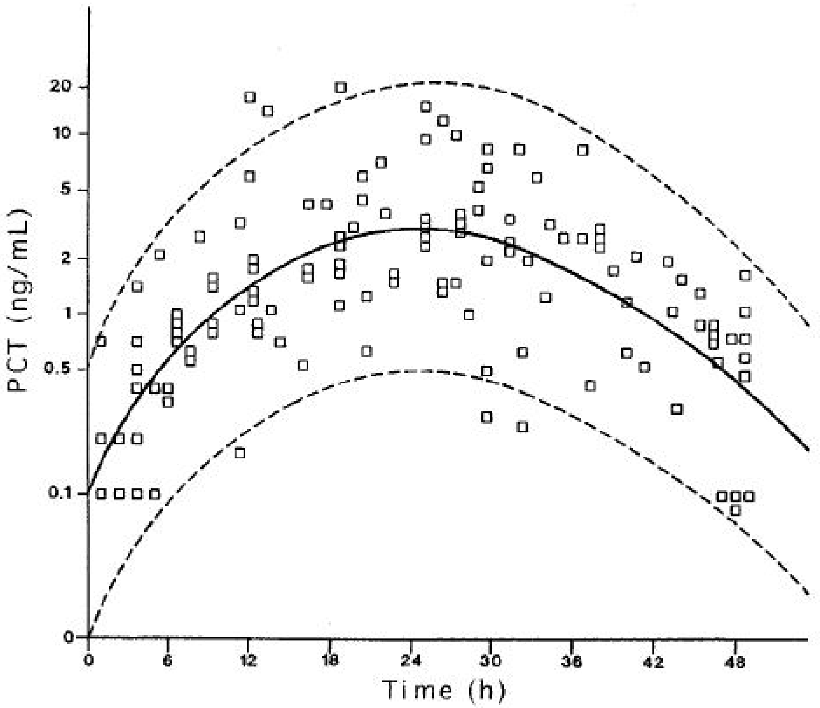


Figure 1. Age-specific 95% reference range for procalcitonin (PCT) in healthy neonates (group 0; see text) from birth to 48 hours of life. The squares represent single values; the dotted lines represent lower and upper limits; the bold line represents the geometric mean.

Chiesa et al., Clin Inf Dis 1998; 26: 664-72

- Enfeksiyonla karşılaşıldığında tiroit dışı dokularda (özellikle monosit ve hepatositlerde) üretimi önemli miktarda artar
- Enfeksiyonu takiben 2 saat içinde kan düzeyi artmaya başlar
- Ancak, enfeksiyon dışı perinatal nedenlerle de kan düzeyi artabilir
- Ayrıca, yaşamın ilk 2 günü fizyolojik olarak yüksektir

PCT

- Artışı ve zirveye ulaşması (6-8 saat) CRP'den öncedir
- Tedaviye yanıt durumunda normale dönüşü de CRP'den hızlıdır
- Erken neonatal sepsiste iyi bir perinatal öykü ve yaşa özgü nomogram eşliğinde kullanılabilir
- Geç neonatal sepsiste duyarlılığı CRP'den yüksek görünse de negatif tahmin değeri ve olasılık oranları düşük
- Erken ve geç neonatal sepsiste CRP ile birlikte ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli yarar sağlayabilir

Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Petros Kopterides, MD; Ilias I. Siempos, MD; Iraklis Tsangaris, MD; Argirios Tsantes, MD; Apostolos Armaganidis, MD

Objective: There is increasing interest for strategies that could curtail antibiotic resistance in the critical care setting. We sought to determine the effectiveness and safety of procalcitonin-guided algorithms in the management of septic patients in the intensive care unit.

Data Sources: MEDLINE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (through April 2010), reference lists of retrieved publications, and queries of corresponding authors. No language restrictions were applied.

Study Selection: We included only randomized controlled studies reporting on antibiotic use and clinical outcomes of intensive care unit patients managed with a procalcitonin-guided algorithm or according to routine practice.

Data Extraction: Data on study characteristics, interventions, and outcomes were retrieved by two independent reviewers. Pooled odds ratios, weighted mean differences, and 95% confidence intervals were calculated by implementing both the Mantel-Haenszel fixed effect model and the DerSimonian-Laird random effects model.

Data Synthesis: Seven randomized controlled studies involving 1131 intensive care unit patients (adults = 1010; neonates = 121) were included. In comparison with routine practice, the implementation of procalcitonin-guided algorithms decreased the duration of antibiotic therapy for the first episode of infection by approximately 2 days (weighted mean difference = −2.36 days; 95% confidence interval, −3.11 to −1.61) and the total duration of antibiotic treatment by 4 days (fixed effect model: weighted mean difference: −4.19 days; 95% confidence interval, −4.98 to −3.39). The comparison between the procalcitonin and the routine practice group was not associated with any apparent adverse clinical outcome: 28-day mortality (fixed effect model: odds ratio = 0.93; 95% confidence interval, 0.69 to 1.26), intensive care unit length of stay (fixed effect model: pooled weighted mean difference = −0.49 days, 95% confidence interval, −1.55 to 0.57), and relapsed/persistent infection rate (fixed effect model: odds ratio = 0.97; 95% confidence interval, 0.56 to 1.69).

Conclusions: The implementation of a procalcitonin-based algorithm may reduce antibiotic exposure in critically ill, septic patients without compromising clinical outcomes, but further research is necessary before the wide adoption of this strategy. (Crit Care Med 2010; 38:2229–2241)

Key Words: biomarker; critically ill; procalcitonin; protocol; resistance; sepsis

Intensive Care Med (2011) 37:747–762
DOI 10.1007/s00134-011-2174-8

REVIEW

Evridiki K. Vouloumanou
Eleni Plessa
Drosos E. Karageorgopoulos
Elpis Mantadakis
Matthew E. Falagas

Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis

Received: 23 June 2010
Accepted: 9 December 2010
Published online: 5 March 2011

E. K. Vouloumanou · E. Plessa ·
D. E. Karageorgopoulos ·
M. E. Falagas (✉)
Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 9 Neapoleos Street,
151 23 Marousi, Athens, Greece
e-mail: m.falagas@aibs.gr
Tel.: +30-210-6839604
Fax: +30-210-6839605

E. Mantadakis
Department of Pediatrics, Democritus University of Thrace and University General Hospital of Alexandroupolis, Thrace, Greece

M. E. Falagas
Department of Medicine, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece

M. E. Falagas
Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Abstract *Purpose:* To assess the value of serum procalcitonin (PCT) for the differentiation between patients with and without neonatal sepsis. *Methods:* We systematically searched PubMed, Scopus, and the Cochrane Library for studies evaluating PCT in neonatal sepsis. PCT had to be measured in neonatal blood samples, at the initial presentation of patients with suspected sepsis, before the administration of antibiotics. We performed a bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity, and constructed a hierarchical summary receiver-operating characteristic (HSROC) curve. *Results:* Overall, 29 studies eligible for inclusion were identified. We analyzed the 16 studies (involving 1,959 neonates) that evaluated PCT in neonates with culture-proven or clinically diagnosed sepsis in comparison with ill neonates with other conditions. The pooled (95% confidence interval) sensitivity and specificity were 81% (74–87%) and 79% (69–87%), respectively. The area under the HSROC curve (AUC) was 0.87. The diagnostic accuracy of PCT seemed higher for neonates with late-onset sepsis (>72 h of life) than for those with early onset sepsis; the AUC for these analyses was 0.95 and 0.78, respectively. However, fewer data were available for late-onset sepsis. High statistical heterogeneity was observed for all analyses. *Conclusion:* Our findings suggest that serum PCT at presentation has very good diagnostic accuracy (AUC = 0.87) for the diagnosis of neonatal sepsis. However, in view of the marked observed statistical heterogeneity, along with the lack of a uniform definition for neonatal sepsis, the interpretation of these findings should be done with appropriate caution.

Keywords Biological markers · Diagnostic tests · Inflammatory markers · Neonatal sepsis · Neonatal infections · Procalcitonin

Sepsis Tanısı Konulmuş Hastalarda Serum Prokalsitonin Düzeyi ve C-Reaktif Protein İle Olan İlişkisi

Erdinç DEVRİM[1,2], **Oğuz Han EDEBAL**[1,2], Esra ELMALI[2], Zihni KARAEREN[2], Hüseyin TUTKAK[2,3]

[1] Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara; [2] Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Ankara; [3] Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

oguzhanedebal@gmail.com

GİRİŞ

Prokalsitonin (PCT) 116 aminoasitten oluşan bir ön hormon olup enfeksiyon hastalıklarında serum düzeyi artmaktadır. Sağlıklı insanların serumunda ölçülemeyecek kadar düşük seviyede bulunurken, özellikle enfeksiyon hastalıklarında serum düzeyi yükselmektedir. Serum PCT düzeyinin sepsis tanısı konulmasında ve tedavisinin takibinde taşıdığı önem hakkında farklı görüşler bildiren çalışmalar vardır (1, 2).

AMAÇ

Bu çalışmada serum PCT düzeyinin sepsis tanısı konulmasında taşıdığı klinik anlamlılığın değerlendirilmesi ve C-reaktif protein (CRP) ile olan ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

YÖNTEMLER

15 Kasım 2009 – 31 Mayıs 2010 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında serum PCT düzeyi çalışılmış 18 yaş üstündeki hastalar tarandı.

***Tablo.1 :** Sepsis ve kontrol grubu hastalarının belirlenmesi*

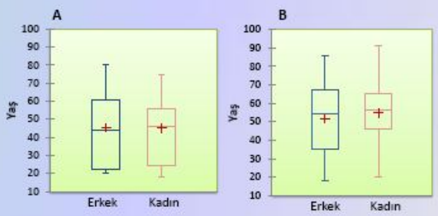
15.11.2009 – 31.05.2010 tarihleri arasında
serum PCT düzeyi çalışılmış 18 yaş üstündeki hastalar
n = 821

SEPSİS GRUBU
Sepsis tanısı konulmuş
PCT < 25 ng/mL
Eş zamanlı olarak CRP ve tam kan sayımı çalışılmış
n = 99 (58 erkek 41 kadın)

KONTROL GRUBU
PCT < 25 ng/mL
Enfeksiyöz, inflamatuvar veya neoplastik bir hastalık tanısı konulmamış
n = 215 (96 erkek, 109 kadın)

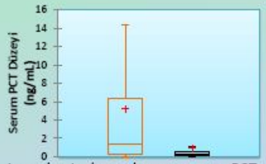
Sepsis ve kontrol gruplarının serum PCT düzeyleri elde edildi. Ayrıca sepsis grubunun serum CRP düzeyi ve tam kan sayımı parametreleri elde edildi. İstatistiksel değerlendirme için Student t-testi, Spearman korelasyon analizi ve Receiver Operation Charasteristic (ROC) eğrisi analizi uygulandı. Sonuçlar ortalama   ortalamanın standart hatası olarak belirtildi. p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR



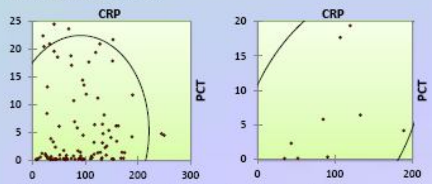
***Şekil.1:** Sepsis ve Kontrol Grubunun Cinsiyet ve Yaş Dağılımı*

A: Sepsis Grubu, Erkek: 45   2 Kadın: 45   2 B: Kontrol Grubu, Erkek: 52   2 Kadın: 55   2.



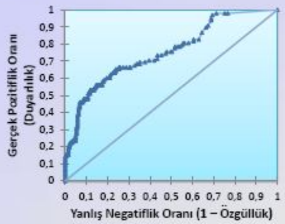
***Şekil.2:** Sepsis ve kontrol gruplarının serum PCT düzeylerinin karşılaştırılması*

Sepsis grubu, PCT: 5,19   0,71 ng/mL; kontrol grubu, PCT: 0,92   0,16 ng/mL, p < 0,001.



***Şekil.3:** Sepsis grubu ve lökopenik sepsis grubu serum PCT ve CRP düzeyleri arasındaki korelasyon*

Sepsis grubunda (sol) PCT – CRP düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı (r = 0,198, p = 0,05). Lökopenik sepsis grubunda ise (Beyaz Küre < 4000/µL; n = 9; sağ) PCT ve CRP arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon gözlendi (r = 0,683, p = 0,042).



***Şekil.4:** Serum PCT düzeyi için hesaplanan ROC eğrisi*

Sepsis tanısı konulmasında Serum PCT düzeyi eğri altındaki alan 0,76 (% 95 CI 0,70 – 0,81; p < 0,0001) olarak bulundu. Serum PCT düzeyi eşik değeri 0,14 ng/mL olarak hesaplandı [duyarlılık: 0,87 (0,78 – 0,92); özgüllük: 0,36 (0,29 – 0,42)].

SONUÇ

Serum PCT düzeyi sepsis tanısı konulmasında klinik ve diğer laboratuvar bulgularına yardımcı bir laboratuvar verisi olarak kullanılabilir. Sepsis tanısı konulmasında sahip olduğu ortalamanın üzerindeki duyarlılık düzeyi ve lökopenik sepsis hastalarında PCT ile CRP arasındaki olumlu ilişki de bu bulgumuzu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Fioretto JR *et. al.*, Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock, Inflamm Res, 59(8):581-586, 2010.

2. Carrol ED *et. al.*, Procalcitonin as a marker of sepsis, Int J Antimicrob Agents, 20(1),:1-9, 2002.

Devrim ve ark., Türk Biyokimya Dergisi 2010; 35 (Özel Sayı): P-219.

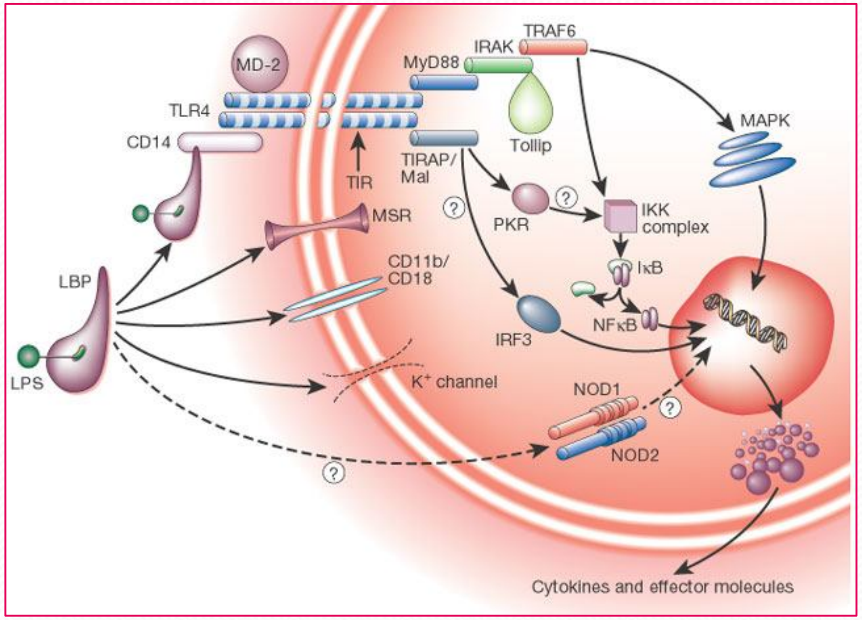
SERUM AMİLOİD A (SAA)

- Enfeksiyona yanıt olarak hepatosit, düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve monositlerden salınır
- Dolaşımdaki miktarı yaşla artar
- Normal vajinal yolla doğum sonrası kan düzeyinde eşik değeri aşan geçici artış gözlenir
- Bu nedenle erken neonatal sepsisteki tanısal değerine dikkatli yaklaşılmalı
- Geç neonatal sepsiste CRP ile karşılaştırılabilecek düzeyde değerli
- Özellikle enfeksiyonun ilk 24 saatinde önemli bir belirteç
- İlk 24 saatteki SAA konsantrasyonlarının mortaliteyle ters ilişkili olduğu da gösterilmiş (prognostik belirteç)

Arnon et al., J Perinat Med, 2004;32: 176-80

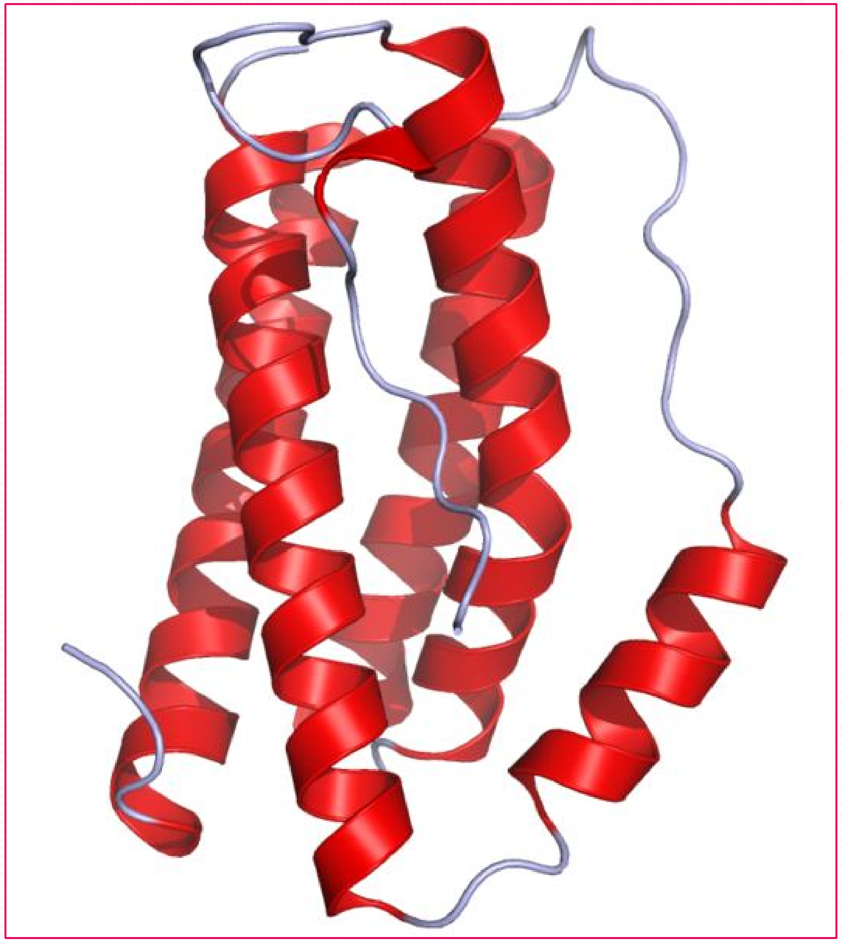
LBP

- Karaciğerde sentezlenir
- Bakteri lipopolisakkaritiyle kompleks oluşturarak makrofaj reseptörleriyle etkileşime girer
- Proinflamatuvar yanıtı başlatır
- Enfeksiyonu takiben 6-12 saatte kan düzeyleri artar
- Neonatal sepsiste erken dönemde kullanımı yararlı olabilir



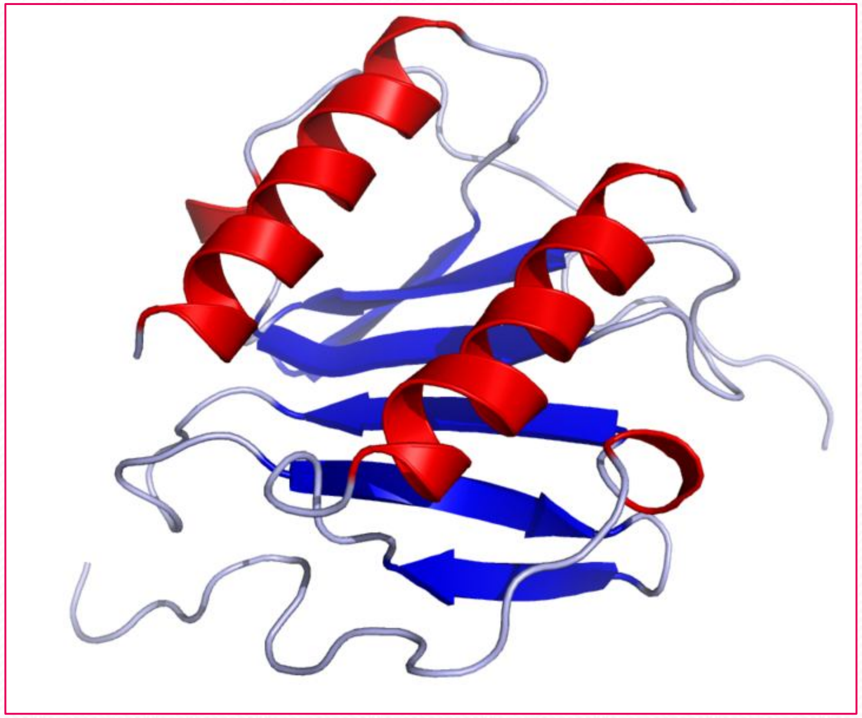
İNTERLÖKİN -6 (IL-6)

- İnflamatuvar yanıtı düzenleyici proinflamatuvar sitokinlerdendir
- Enfeksiyona veya travmaya yanıt olarak T lenfosit ve makrofajlardan salınır
- Makrofajları uyararak CRP üretimini artırıcı rol oynar
- Erken ve geç neonatal sepsisin başlangıç evrelerinde duyarlılık ve negatif tahmin değerleri yüksek
- Yarı ömrü kısadır, başarılı bir tedaviyi takiben kan düzeyleri 24 saatte ölçülemeyecek düzeylere geriler
- Tedavi izleminde yararlı, ancak örnekleme zamanı kısıtlı, geç evrede duyarlılığı azalıyor



İNTERLÖKİN-8 (IL-8)

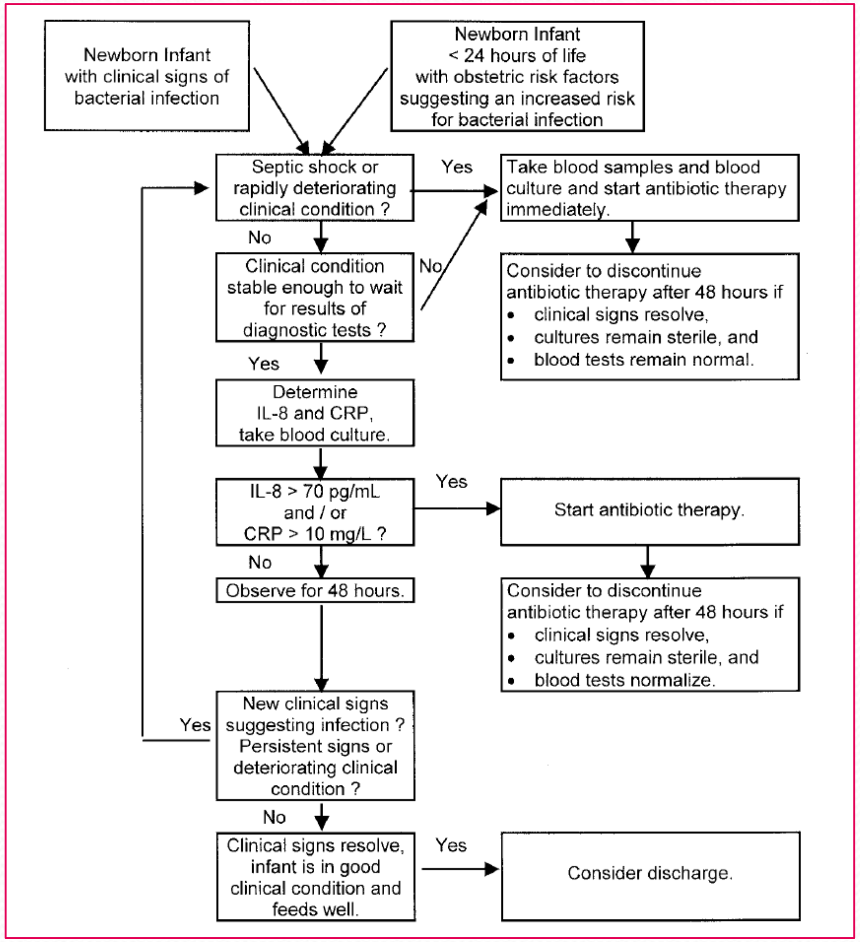
- Kemokinler ailesindendir
- Enfeksiyonu izleyen 1-3 saat içinde hızla artar ve yarı ömrü 4 saatten azdır
- Erken evrede yararlıdır
- Deterjanla muamele edilmiş tam kan örneğinde çalışılması total IL-8 miktarının bulunmasını sağlar



IL-8

- Çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada
- 1291 erken neonatal sepsis ön tanılı bebekte tanı amaçlı
  - IL-8 > 70 pg/mL
    ve/veya
  - CRP > 10 mg/L
- Antibiyotik tedavi oranı normal protokolle izlenen bebeklere göre % 49,6'dan %36,1'e gerilemiş (p<0,05)

Franz et al., Pediatrics 2004; 114:1-8



CD64

- Monosit ve makrofajların yüzeyinde bulunan bir antijen
- Enfeksiyonla birlikte ekspresyonu ciddi artış gösterir
- Erken evrede yararlanılabilecek bir belirteç
- Örnek alınabilecek süre diğer erken evre belirteçlerinden uzun (>24 saat)
- Erken ve geç neonatal sepsisin erken evresinde yüksek duyarlılık ve negatif tahmin değerlerine sahip
- Ancak, rutin kullanımı teknik nedenlerle kısıtlı

The Turkish Journal of Pediatrics 2007; 49: 7-20 Original

Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-α in the diagnosis of neonatal sepsis

Emine Kocabaş[1], Aysun Sarıkçıoğlu[1], Necmi Aksaray[1], Gülşah Seydaoğlu[2]
Yalçın Seyhun[3], Akgün Yaman[4]

Departments of [1]Pediatrics, [2]Biostatistics, and [4]Microbiology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, and [3]Department of Medical Biology, Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

SUMMARY: Kocabaş E, Sarıkçıoğlu A, Aksaray N, Seydaoğlu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-α in the diagnosis of neonatal sepsis. Turk J Pediatr 2007; 49: 7-20.

Diagnosis of neonatal sepsis may be difficult because clinical presentations are often nonspecific, bacterial cultures are time-consuming and other laboratory tests lack sensitivity and specificity. In this study, we aimed to investigate the role of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-8 and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in establishing the diagnosis and evaluating the prognosis of neonatal sepsis. Twenty-six neonates with blood-culture positivity and clinical sepsis, hospitalized for clinical suspicion of neonatal sepsis in neonatal intensive care units of Balcalı Hospital, Çukurova University and Adana State Hospital between May 2000 and January 2001 (Group I) and 29 healthy neonates followed at the neonatal units and outpatient clinics of these hospitals (Group II) in the same period were studied. Among the septic neonates, 13 had early-onset (Group Ia) and 13 had late-onset (Group Ib) neonatal sepsis, while 14 of the healthy neonates had perinatal risk factors (Group IIa) and 15 of them had no risk factors (Group IIb). The demographic and clinical characteristics of the septic and healthy neonates were recorded, blood samples for determining serum PCT, CRP, IL-6, IL-8 and TNF-α were collected from the healthy and the septic neonates before starting treatment, and these investigations were repeated on the 3rd and 7th days of treatment. In this study, it was found that: (a) pre-treatment mean serum PCT, CRP, IL-6, IL-8 and TNF-α levels were significantly higher in the septic neonates than in the healthy ones, (b) compared with the pre-treatment values, serum PCT, IL-6 and TNF-α had progressively decreased on the 3rd and 7th days of the treatment in the 17 recovered patients, though they progressively increased in nine patients who died during treatment, (c) the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) for PCT, TNF-α, IL-6, CRP, and IL-8 were 1.00, 1.00, 0.97, 0.90 and 0.68, respectively. For the cut-off value of PCT ≥0.34 ng/ml, the test was found to have a sensitivity of 100%, specificity of 96.5%, positive predictive value of 96.2%, negative predictive value of 100% and diagnostic efficacy of 98.3% for bacterial sepsis in neonates. For the cut-off value of TNF-α ≥7.5 pg/ml, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic efficacy were found to be 100%, 96.6%, 96.2%, 96.5% and 98.3%, respectively. It was detected that sensitivity, specificity and diagnostic efficacy values were lower for IL-6, CRP and IL-8. We conclude that PCT and TNF-α are the best markers in the diagnosis of neonatal sepsis, and these markers are also valuable in following the effectiveness of treatment and determining the prognosis of the disease.

Key words: neonatal sepsis, procalcitonin, C-reactive protein, interleukins, cytokines.

- PCT ≥ 0,34 ng/mL
  - Duyarlılık % 100
  - NTD % 100
- TNF-α ≥ 7,5 pg/mL
  - Duyarlılık % 100
  - NTD % 96,5

- ❑ **Tanı**
- ❑ **Tedaviye yanıt**
- ❑ **Prognoz tayini**

ÖNERİ

- Sepsis semptomları ortaya çıkmadan önce
  - IL-6, IL1ra
- Sepsis semptomları ortaya çıktığı gün
  - IL6, CD64, CRP, PCT, Hematolojik belirteçler
- Tedaviye yanıtın izlenmesinde
  - CRP, PCT, Hematolojik belirteçler

SONSÖZ

- Neonatal sepsiste biyobelirteçlerin hiçbiri henüz tanı koyduracak veya ekarte ettirecek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değil
- Ancak, yüksek negatif tahmin değerlerine sahip olmaları durumunda standart tanı yöntemlerinin yanında seçilmiş biyobelirteçlerden yararlanılması **antibiyotik kullanımını olumlu yönde etkileyebilir**
- **SEPSİS TANISINDA HALEN EN DEĞERLİ BULGU HASTANIN KLİNİK DURUMUDUR!**

KAYNAKLAR

- *Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. Crit Care Med 2009; 37: 2290-8*
- *Lam HS, Pak CN. Biochemical markers of neonatal sepsis. Pathology 2008; 40: 141-8*
- *Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. Pediatric Reports 2011; 3: e1-5*
- *Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9: 71-9*
- *Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 223-7*
- *Ng PC, Lam H. Diagnostic markers for neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr 2006; 18: 125-31*
- *Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: F229-35*

İLGİNİZ

İÇİN

TEŞEKKÜRLER!..