

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİNİN YENİDOĞAN SEPSİSİNİN TANI VE  
İZLEMİNDEKİ DEĞERİ**

**Yan Dal Uzmanlık Tezi**

**Dr. Berna SAYGIN**

**TRABZON - 2011**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİNİN YENİDOĞAN SEPSİSİNİN TANI VE  
İZLEMİNDEKİ DEĞERİ**

**Yan Dal Uzmanlık Tezi**

**Dr. Berna SAYGIN**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Yakup ASLAN**

**TRABZON - 2011**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR .....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Neonatal Sepsis .....	2
2.1.1. Sıklık ve Mortalite.....	2
2.1.2. Sınıflama .....	3
2.1.2.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis (EBNS).....	3
2.1.2.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis (GBNS) .....	4
2.1.3. Risk Faktörleri.....	5
2.1.3.1. Maternal Risk Faktörleri .....	5
2.1.3.2. Neonatal Risk Faktörleri .....	6
2.1.4. Patogenez .....	7
2.1.4.1. İntrauterin Enfeksiyonlar (Transplasantal Geçiş) .....	7
2.1.4.2. İntrapartum Enfeksiyonlar.....	7
2.1.4.3. Postnatal Enfeksiyonlar.....	7
2.1.5. Fiziopatoloji.....	8
2.1.6. Klinik.....	11
2.1.7. Tanı.....	12
2.1.8. Ayırıcı Tanı .....	18
2.1.9. Tedavi.....	18
2.1.10. Prognoz.....	22
2.1.11. Korunma.....	22
2.2. İskemi Modifiye Albümin (İMA) .....	22
3. MATERYAL VE METOD .....	27
3.1. Laboratuvar İncelemeleri .....	28
3.2. İstatistiksel İncelemeler.....	29
4. BULGULAR .....	31

5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR.....	53
7. ÖZET .....	55
8. SUMMARY .....	56
9. KAYNAKLAR.....	57

## TABLOLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Yenidoğan sepsisinin başlangıç zamanına ve özelliklerine göre sınıflandırılması .....	5
Tablo 2. Enzimatik ve nonenzimatik antioksidan sistemler .....	9
Tablo 3. Töllner sepsis skorlama sistemi .....	12
Tablo 4. Akut faz cevabında rol alan plazma proteinleri .....	15
Tablo 5. Neonatal sepsisin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar .....	18
Tablo 6. Neonatal sepsiste ampirik antimikrobiyal tedavi uygulamaları.....	20
Tablo 7. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri .....	32
Tablo 8. Çalışma grubunun barındırdığı sepsise ait risk faktörleri.....	32
Tablo 9. Çalışma grubundaki olguların sepsis dışındaki hastalıkları.....	33
Tablo 10. Çalışma grubunun klinik bulguları .....	33
Tablo 11. Çalışma grubu vakalarında İMA ölçümü yapılan saatlerde ölçülen nabız, sistolik ve diastolik kan basıncı, kapiller geri dolun zamanı (KDZ) ve oksijen satürasyonu değerleri.....	34
Tablo 12. Çalışma grubunda kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar .....	35
Tablo 13. Çalışma ve kontrol gruplarının hematolojik parametreleri.....	35
Tablo 14. Çalışma grubu vakalarında başlangıçta ve tedavinin 10. gününde ölçülen CRP ve PCT düzeyleri .....	36
Tablo 15. Çalışma ve kontrol gruplarının başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri.....	36
Tablo 16. Tüm vakalarda ölçülen İMA ve dİMA düzeyleri .....	36
Tablo 17. Çalışma grubu vakalarında başlangıçta ve tedavinin 10. gününde ölçülen İMA ve dİMA düzeyleri .....	37
Tablo 18. Çalışma grubunda belirlenen tüm zamanlarda ölçüm yapılan 19 vakanın İMA ve dİMA değerleri.....	37
Tablo 19. Çalışma grubunda gebelik yaşına göre başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri .....	38
Tablo 20. Çalışma ve kontrol gruplarında cinsiyete göre başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri .....	39
Tablo 21. Çalışma grubunun Töllner sepsis skorlamasına göre başlangıç ve tedavinin 10. günündeki İMA ve dİMA düzeyleri .....	39
Tablo 22. Çalışma grubunda ölçülen İMA ve dİMA düzeylerinin sepsis tipine göre karşılaştırması .....	40

Tablo 23.	Kan kültüründe üreme olan ve olmayan sepsis vakalarının başlangıç ve 10 gün İMA ve dİMA düzeyleri .....	40
Tablo 24.	Çalışma grubunda exitus olan vakalar ile yaşayan vakaların başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri .....	41
Tablo 25.	Çalışma grubunda vakaların bilirubin düzeyine göre İMA ve dİMA ölçümlerinin karşılaştırılması .....	42

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Normal insan serum albüminin biyokimyasal yapısı.....	23
Şekil 2. Serbest radikal oluşumu.....	24
Şekil 3. İMA'nın oluşum mekanizması .....	25
Şekil 4. Çalışma grubunda tüm zamanlarda ölçüm yapılabilen 19 vakanın İMA değerlerinin zamana göre değişimi .....	38
Şekil 5. Çalışma grubunun İMA düzeyleri ile albümin düzeyi arasındaki ilişki.....	42
Şekil 6. Çalışma grubunun İMA düzeyleri ile total bilirubin düzeyi arasındaki ilişki .....	43
Şekil 7. Çalışma grubunun dİMA düzeyleri ile total bilirubin düzeyi arasındaki ilişki .....	43

## KISALTMALAR

<b>ABSU</b>	: Absorbans ünitesi
<b>ACB</b>	: Albümin kobalt bağlama testi
<b>ASD</b>	: Atrial septal defekt
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BOS</b>	: Beyin omirilik sıvısı
<b>C</b>	: Kompleman
<b>Co</b>	: Kobalt
<b>CIE</b>	: Counter immünoelektroforez
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>ÇGBNS</b>	: Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis
<b>DİK</b>	: Dissemine intravasküler koagülasyon
<b>DTT</b>	: Dithiothreitol
<b>dİMA</b>	: Düzeltilmiş iskemi modifiye albümin
<b>EBS</b>	: Erken başlangıçlı neonatal sepsis
<b>EMR</b>	: Erken membran rüptürü
<b>GBS</b>	: Grup B streptokok
<b>GBNS</b>	: Geç başlangıçlı neonatal sepsis
<b>Gr</b>	: Gram
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>I/T</b>	: İmmatür nötrofillerin total nötrofillere oranı
<b>Ig</b>	: İmmunglobin
<b>İL</b>	: İnterlökin
<b>İMA</b>	: İskemi modifiye albümin
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immunglobin
<b>KDZ</b>	: Kapiller geri dolun zamanı
<b>KNS</b>	: Koagülaz negatif stafilokok



<b>NEK</b>	: Nekrotizan enterokolit
<b>Ni</b>	: Nikel
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süper oksit anyonu
<b>PAF</b>	: Trombosit aktive eden faktör
<b>PCT</b>	: Prokalsitonin
<b>PDA</b>	: Patent duktus arteriozus
<b>RDS</b>	: Respiratuar distres sendromu
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikalleri
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal sepsis, hayatın ilk 28 gününde enfeksiyona ait klinik belirtilerin saptanması ve kan kültüründe özgül bir patojenin izole edilmesi olarak tanımlanır (1). Antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere ve neonatal yaşam desteğindeki gelişmelere rağmen yenidoğan sepsisi hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Neonatal sepsisin klinik bulguları belirsiz olduğu için tanısını koymak zordur. Oysa, kliniğinin hızlı ve fatal seyretmesinden dolayı tanının erken konulması ve tedaviye erken başlanması gerekir. Kan kültürü, sepsis tanısında altın standarttır. Ancak, etkenin üretilmesi için kanın alınışından itibaren en az 24-48 saatlik bir sürenin geçmesinin gerekliliği, bazı mikroorganizmaların üretilmesindeki güçlükler ve kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflik gibi olumsuzlukları bulunmaktadır (2,3). Bu nedenle sepsisin erken tanısının mutlaka diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile desteklenmesi gereklidir. Kan kültürü dışındaki tanısal testler; lökosit sayımı, immatür nötrofillerin total nötrofillere oranı (I/T), trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat, fibronektin ve haptoglobülin düzeyleri gibi laboratuvar testleridir. Ancak, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek erken tanı testi henüz bulunamamıştır.

Neonatal sepsisli hastaların en hızlı şekilde doğru tanı ve tedaviyi alabilmelerini sağlamak ve hastanede yatış sürelerini kısaltmak amacıyla yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu çalışmada, iskemiye özgül bir belirteç olan iskemi modifiye albümin (İMA)'in yenidoğan sepsisinde diagnostik ve prognostik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırıldı. Çalışma grubunun başlangıç İMA düzeyleri ile kontrol grubunun İMA düzeyleri karşılaştırılarak İMA'nın sepsisteki tanısal değeri, izlemdeki İMA düzeyleri ile Töllner sepsis skoru, CRP, PCT ve laktat değerleri karşılaştırılarak İMA'nın sepsisin izlemindeki rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Neonatal Sepsis

Sepsis; birçok organ sisteminde hemodinamik değişiklikler yaparak fonksiyon bozukluğu veya yetmezliğine yol açan öldürücü bir infeksiyon hastalığıdır. Septik şok ise; ağır sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) bulunmasıdır. Destekleyici tedaviye rağmen birden fazla organda yetmezlik gelişmesi hali ise multipl organ disfonksiyon sendromudur (4-6).

Sepsis tanısında altın standart yöntem kan kültüründen etken patojenin izole edilmesidir. Ancak doğumdan önce anneye antibiyotik verilmiş olması, kan kültürü alınmadan önce bebeğe antibiyotik başlanmış olması, kültür için alınan kanın yeterli miktarda olmaması, bakteri yoğunluğunun düşük olması ve yenidoğanlarda bakteriyeminin özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde geçici ve kısa süreli olabilmesi gibi nedenlerden dolayı her sepsis vakasında kültürde üreme olmamaktadır. Ayrıca kan kültüründe etkenin üretilebilmesi için kanın alınışından itibaren en az 24-48 saatlik bir sürenin gerekliliği, bazı mikroorganizmaların üretilmesinde güçlükler olması ve kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflikler gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bu nedenle sepsisin erken tanısının mutlaka diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile desteklenmesi gerekmektedir (7-9).

#### 2.1.1. Sıklık ve Mortalite

Yenidoğan sepsisinin görülme sıklığı, gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-10'dur (2,10,11). Son yıllarda yaşam destek ünitelerinde küçük prematürelere ve diğer riskli bebeklerin yaşam olasılığının artmasına paralel olarak neonatal sepsisin sıklığı da artmıştır. Ancak görülme oranı perinatal risk faktörlerine, prenatal bakımın kalitesine ve

ekonomik standartlara göre değişmektedir. Ayrıca sepsis sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır (12). Mortalitesi enfeksiyon etkenlerine göre değişmektedir. Bu oran Gram negatif bakteriler ve fungal enfeksiyonlarda %30'ların üzerine çıkarken, Gram pozitif bakterilerin neden olduğu sepsiste ise %10 civarındadır (13).

## **2.1.2. Sınıflama**

Yenidoğan sepsisi başlangıç zamanına göre iki ana gruba ayrılır. Yaşamın 4-7. gününden önce başlayan sepsise erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS); yaşamın 7-30 günleri arasında ortaya çıkan sepsise ise geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS) denilmektedir (10,13). Otuzuncu günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişen sepsise de son yıllarda çok geç başlangıçlı sepsis (ÇGBNS) denilmektedir (10).

### **2.1.2.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis (EBNS)**

Etyolojisinde genellikle maternal obstetrik komplikasyonlar rol oynar. Fulminan seyreder ve multisistemik tutulum görülür. Mikroorganizmalar fetusa transplasental veya asendan yolla bulaşabileceği gibi doğum sırasında fetusun annenin genital sekresyonları veya kanı ile teması sonucu da bulaşabilir. Pnömoni EBNS'e sıklıkla eşlik eder (14).

Erken başlangıçlı sepsise en sık neden olan patojenler Grup B streptokoklar (GBS) ve *Escherichia coli* (*E. coli*)'dir. Grup A, C ve G streptokoklar, *Streptococcus viridans*, Enterokoklar, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella* ve Enterobakter türleri ve Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) EBNS'nin diğer etkenlerindedir (2).

Geri kalmış ülkelerde EBNS etkeni olarak Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakterilere göre iki kat daha sık görüldüğü ve en sık görülen etkenlerin *Klebsiella* suşları, *S. aureus* ve *E. coli*'nin olduğu bildirilmiştir (15). Ülkemizde de EBNS etkeni olarak en sık *Klebsiella* suşları ve *S. epidermidis* görülmektedir (16).

### 2.1.2.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis (GBNS)

Etyolojisinde EBNS'e göre maternal obstetrik komplikasyonlar daha nadir rol oynar. Multisistemik veya fokal tutulum görülebilir. Mikroorganizma doğum kanalından, hastaneden veya toplumdaki edinilebilir. Doğum sonrasında edinilen etkenler sıklıkla insanlarla (anne, sağlık personeli vs.) ve kontamine aletlerle alınır. GBNS'in en sık görülen etkeni KNS olup S.aureus ve Enterokoklar diğer sık görülen patojenlerdir. Ayrıca Gram negatif bakteriler, GBS, L. monocytogenes, Kandida ve Aspergillus da GBNS'e neden olabilir (2,10,11).

Geç başlangıçlı neonatal sepsis içinde önemli bir grubu nozokomiyal sepsis oluşturmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyonlar hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Hastaların hastaneye yatışından 48 saat sonra veya taburcu olduktan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar nozokomiyal enfeksiyonlar olarak değerlendirilir (17). Bu enfeksiyonun sıklığı, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan bütün bebeklerde nozokomiyal sepsis sıklığının % 2.1-17 (ortalama %6.1); doğum ağırlığı 1500 gramın (gr) altında olanlarda % 22, 1500-2500 gr arasındakilerde % 6 ve 2500 gr'dan büyük olanlarda % 3 olduğu rapor edilmiştir (18). Doğum ağırlığı ve prematürite dışındaki diğer risk faktörleri arasında hastanede kalma süresi, ünitenin hasta yoğunluğu, ünitedeki personel sayısının yetersizliği, uzun süre ventilatörde kalma, invazif girişimlerin sık yapılması, santral kateter kullanımı ve parenteral beslenme (zellikle lipid emülsiyonlarının kullanılması) sayılabilir. Hastanede kalış süresi uzadıķa yoğun bakımda yatan bebekler nozokomiyal flora ile kolonize olmaktadır (12, 18). Başlangıç zamanına ve özelliklerine göre yenidoğan sepsisinin sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Yenidoğan sepsisinin başlangıç zamanına ve özelliklerine göre sınıflandırılması**

Özellik	EBNS	GBNS	ÇGBNS
<b>Başlangıç</b>	7. günden önce	7-30. günler arası	30. günden sonra
<b>Gebelik süresi</b>	% 25'i < 37.hafta	Sıklıkla matür	Sıklıkla <30.hafta
<b>Risk faktörleri</b>	Maternal, intrapartum komplikasyonlar sık	Sıklıkla yok	Prematürelilik
<b>Etkenin kaynağı</b>	Doğum kanalı	Doğum kanalı, nozokomiyal, toplum	Nozokomiyal, toplum
<b>Sık görülen bulgular</b>	Multisistemik	Multisistemik veya fokal	Maternal veya fokal
<b>Sık görülen etkenler</b>	GBS, E. coli, Klebsiella, S. epidermitis	KNS, S.aureus, Enterokoklar	Yoğun bakım florası

EBNS: Erken başlangıçlı sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı sepsis, ÇGBNS: Çok geç başlangıçlı sepsis, GBS: Grup B streptokok, KNS: Koagülaz negatif stafilokok

### 2.1.3. Risk Faktörleri

Perinatal enfeksiyon için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Yenidoğan sepsisinde tanı koymak zor olduğundan bu risk faktörlerinin önceden belirlenmesi tanıya yaklaşımda önemlidir. Bu risk faktörleri maternal ve neonatal olarak iki ana başlık altında sınıflandırılmaktadır.

#### 2.1.3.1. Maternal Risk Faktörleri

Kuzey Amerika'da gebe kadınların % 15-40'ında vajinal, rektal veya rektovajinal GBS ile kolonize olduğu bildirilmiştir (11,19). Ülkemizde ise bu oranın % 2-7 olduğu saptanmıştır (20). GBS ile maternal kolonizasyonda sepsis riski % 0.5-1 arasındadır. Buna prematürite, maternal ateş, erken membran rüptürü (EMR) gibi komplikasyonlar eklendiğinde risk % 4-7'ye, korioamnionit varlığında ise % 20'ye çıkmaktadır (21).

Membranın açılmasından sonra doğuma kadar geçen sürenin 18-24 saatten daha fazla olması, neonatal sepsis için önemli bir risk faktörüdür. Yenidoğanda enfeksiyon riski EMR'de % 1, prematüre doğumlarda % 4-6, korioamnionitte % 3-8, 5. dakika APGAR skorunun düşüklüğünde (<6) % 3-4 kat artmaktadır. EMR ile birlikte 2 farklı risk faktörünün bulunması durumunda sepsis riski 25 kat artmaktadır (21).

Annede idrar yolu enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriüri varlığı, prematüre doğum ve/veya korioamnionit ve neonatal sepsis riskini artırmaktadır (22).

Asya kökenli annelerin bebeklerinde sepsis olasılığı siyah ırktan annelerin bebeklerine göre daha yüksektir. Bunların dışında gebelik öncesi annenin kronik bir hastalığı, annenin multipar veya nullipar oluşu, çoğul gebelik, polihidroamnioz ve düşük sosyoekonomik düzey maternal risk faktörleri arasındadır (21).

### 2.1.3.2. Neonatal Risk Faktörleri

Sepsis için en önemli risk faktörü düşük doğum ağırlığı ve prematürelidir. Gebelik haftası 37 haftanın altında olan bebeklerde sepsis riski term yenidoğanlara göre 3-10 kat daha fazladır (23). Doğum tartısı düştükçe sepsis riski ve mortalitesi artmaktadır. Yapılan bir çalışmada doğum kilosu 1500 gr altındaki bebeklerde sepsise bağlı mortalitenin, doğum kilosu 1500-2500 gr arasında olanlara göre iki kat, doğum tartısı 2500 gr üzerinde olanlara göre ise yedi kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (14).

Term erkek bebeklerde sepsis sıklığı kız bebeklere göre dört kat daha fazladır (8). Nedeni çok açık olmamakla beraber X'e bağlı immunregülatör genlerle ilgili olabileceği öne sürülmektedir (21).

Metabolik hastalıklarda enfeksiyon gelişme riski yüksektir. Galaktozemili yenidoğanlarda bozulmuş nötrofil fonksiyonlarına bağlı olarak E. coli sepsisi görülme oranı yüksektir (21).

Perinatal asfiksi, konjenital immün yetmezlik, aspleni, invazif girişim ve uzun süreli mekanik ventilasyon uygulanması, enteral beslenmeye geç başlanması, yenidoğana uygulanan steroid veya demir tedavisi, yenidoğanın bazı anatomik defektleri (obstrüktif üropati, gastroşizis, meningomyelosele vs.) sepsis riskini artıran diğer faktörlerdendir. Antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı yoğun bakım ünitelerinde yatan yenidoğanlarda dirençli mikroorganizmaların kolonize olması kolaylaşmaktadır. Personel yetersizliği ve bakım eksikliği de diğer önemli risk faktörleri arasındadır (21).

Sepsisin klinik gidişi bebekten bebeğe ciddi farklılıklar göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar insanlarda genetik faktörlerin konağın enfeksiyon hastalıklarına karşı duyarlılığını belirlediğini göstermiştir. Sitokin genlerindeki polimorfizm, Fc reseptörleri,

toll-benzeri reseptörler ve mannoz bağlayan proteindeki mutasyonların ağır enfeksiyonlara ve septik şoka yol açtığı saptanmıştır (24).

#### **2.1.4. Patogenez**

Yenidoğan sepsisinin patogenezi multifaktöriyel olup intrauterin çevre, konağa ait faktörler, çevresel faktörler ve patojene ait özellikler patogeneze rol oynar. Çeşitli savunma mekanizmalarına rağmen yenidoğana patojen mikroorganizmalar başlıca üç yolla ulaşarak enfeksiyona neden olmaktadır.

##### **2.1.4.1. İntrauterin Enfeksiyonlar (Transplasental Geçiş)**

Maternal enfeksiyona yol açan mikroorganizmalar, hematojen transplasental geçişle fetusu gebeliğin herhangi bir döneminde enfekte edebilir. Genellikle viral ajanlar bu yolla enfeksiyona yol açarlar. Bakteriyel ajanlardan ise *Listeria*, *Trepanema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *E.coli* ve *Camphylobacter* de bu yolla enfeksiyona yol açabilir (13,25).

##### **2.1.4.2. İntrapartum Enfeksiyonlar**

Doğumdan hemen önce veya doğum sırasında mikroorganizmaların anneden yenidoğana geçişi ile gerçekleşir. Amniotik sıvı içinde bulunan lizozim, transferin, immunglobin (Ig) A ve Ig G fetüsü enfeksiyonlara karşı korur ve bakteriyostatik etki gösterir. Amniotik sıvının boşalması ile fetüs doğum kanalının mikroflorası ile karşılaşır. Annenin genital traktusunda kolonize olan mikroorganizmalar rüptüre membranlar yoluyla asendan olarak amniyona ve fetusa ulaşarak enfeksiyona yol açabilir. Enfekte amniyotik sıvının aspirasyonu ya da yutulmasıyla da fetus enfekte olabilir (13,21,25).

##### **2.1.4.3. Postnatal Enfeksiyonlar**

Mikroorganizma ile bulaş anne, aile üyeleri, hastane personeli ya da kontamine olmuş malzemelerin kullanılması ile olabilir. Steril olmayan ortamlarda doğan



yenidoğanlarda enfeksiyon gelişmesinde immün sistemdeki hem kalitatif hem de kantitatif eksiklik önemli rol oynar. Ayrıca hipoksi, asidoz ve metabolik dengesizlikler neonatal konakçı savunmasını bozar.

Özellikle prematüre bebeklerde daha ağır olmak üzere yenidoğanlarda hem nonspesifik hem de spesifik bağışıklıkta eksiklikler söz konusudur. Lökositlerin fagositoz fonksiyonu her safhada azalmıştır (26). Retiküloendotelial sistemdeki makrofaj kitlesi ve fonksiyonu azalmıştır. T lenfositlerin sayısal yetersizliğinin yanında, B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşümünde ve Ig üretiminde yetersizlikler mevcuttur. Kompleman düzeyi annedeki düzeyin yaklaşık yarısı kadardır (13,14,27). Enflamasyon ve savunma mekanizmalarında rol oynayan fibronektin yenidoğanlarda düşüktür (28). Kemik iliği nötrofil miktarı erişkinlerin %20-30'u kadardır. Neonatal enfeksiyonlarda nötrofiller hızla tükenirler bu nedenle ağır sepsiste nötrofil depoları kolayca tükenerek nötropeni gelişebilir (13).

### **2.1.5. Fizyopatoloji**

Sepsis fizyopatolojisinde mikrobiyal patojenler ve inflamatuvar yanıt yer almaktadır. Sepsis triadı sistemik inflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinolizistir. Yapılan çalışmalarda dokularda oluşan enfeksiyon ve mikrotravmatik hasar sonucu vücutta humoral sistemin aktive olduğu ve çeşitli sitokinlerin salındığı gösterilmiştir. Sonuç, sistemik inflamatuvar yanıt, hemostatik değişiklikler ve organ hasarının ortaya çıkmasıdır (29-31).

Sepsiste hedef organ damar endotelidir (6). İskemi dokunun oksijen ve diğer metabolitlere olan gereksiniminin dolaşım tarafından sağlanamaması ve bu süreçte oluşan atık ürünlerin yine dolaşım tarafından uzaklaştırılamaması olarak tanımlanmaktadır. İskemik hasarın derecesi hipoksinin derinliğine ve şiddetine bağlıdır (32).

Hipoksinin ilk etkisi hücrenin aerobik solunumu yani mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyonu üzerinedir. Plazma membranının adenozin trifosfat (ATP) enerjili sodyum pompası'nın aktivitesi azalmakta ve bunu sodyumun hücre içinde birikimi ve potasyumun hücre dışına geçisi izlemektedir. Sodyum artışı suyun izoosmotik artışı ile birlikte olup akut hücresel şişmeye neden olmaktadır. Hücresel ATP'de azalma ile birlikte hücrenin enerjisini temin amacıyla gelişen anaerobik glikoliz hızı artmaktadır. Sonuç olarak;

glikojen hızla tükenmekte ve artan glikoliz de fosfat esterlerinin hidrolizi ile laktik asit ve inorganik fosfatların birikimine neden olarak hücre içi pH'nın düşmesine yol açmaktadır. Sonraki olay ribozomların granüllü endoplazmik retikulumdan ayrılması ve protein sentezinde azalma olmasıdır. Eğer oksijen eski seviyesine dönerse tüm bu değişimler geriye dönüşebilir, bununla beraber eğer iskemi devam ederse geri dönüşümsüz bir zedelenme gelişir (32-34).

İskemi durumunda aerobik oksidatif fosforilasyon dengesinin etkilenmesi sonucunda elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olmakta ve serbest oksijen radikallerinin (SOR) düzeyi artmaktadır. Ayrıca mikrobiyal patojenler ve lökotrienler, prostaglandinler gibi mediatör maddeler nötrofil, eozinofil ve makrofajları aktive ederek membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla SOR salgılanmasına yol açarlar. Bu enzim normalde inaktif haldedir. Bakteriler, mitojenler ya da sitokinlerce aktive edildiklerinde oksijenin hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve süperoksit anyonuna ( $O_2^-$ ) dönüşmesine yol açar.  $O_2^-$  oluşumunda nötrofil kemotaksisinin de önemli rolü bulunmaktadır (35).

Organizma sürekli olarak serbest radikal ataklarıyla karşı karşıyadır. SOR oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarları önleyen veya geciktiren maddelere antioksidan ve bu olaya antioksidan savunma denilmektedir. Vücutta serbest radikaller ile bu moleküllere karşı koruyucu olarak bulunan antioksidan aktivite arasında bir denge söz konusudur. Bu dengenin serbest radikaller lehine bozulması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Bir reaktif oksijen türü olan  $O_2^-$  radikali ve onun reaktif ürünlerinin aşırı üretimi sepsis ve septik şok sırasında oluşan doku hasarı ve organ yetmezliğinin patogenezinde rol oynamaktadır (35,36). Tablo 2'de enzimatik ve nonenzimatik antioksidan sistemler gösterilmiştir (35).

**Tablo 2. Enzimatik ve nonenzimatik antioksidan sistemler**

Nonenzimatik antioksidanlar		Enzimatik antioksidanlar
E vitamini	Albümin	Glutasyon peroksidaz
C vitamini	Bilirubin	Katalaz
Seruloplazmin	Piruvat	Süperoksit dismutaz
Transferrin	Taurin	
Ürik asit	$\beta$ -karoten	
Melatonin	Glutasyon	
Sistein		

Mikroorganizmaların bazı antijenik yapıları ve toksinleri inflamasyonu başlatmaktadır. Antijenik yapı ve toksinler dolaşımdaki mononükleer fagositik hücreleri, CD14 reseptörüne bağlanarak uyarırlar. Sepsisli bebeklerde TNF- $\alpha$  (tümör nekroz faktörü) monositlerden salınan ilk proinflamatuvar sitokindir. Ardından interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve trombosit aktive eden faktör (PAF) salınır. TNF lökosit yüzeyindeki adhezyon moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olmakta, aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri de endotel hücrelerinin zedelenmesini kolaylaştırmaktadır. Endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması kapiller permeabilite artışına neden olmaktadır. Araşidonik asit metabolitleri ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve laktik asidoz oluşumunda da rol almaktadır. Endotoksin ayrıca kompleman (C) sistemini de aktive eder. Açığa çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyararak histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaktif bazı mediatörlerin salgılanmasına neden olmaktadır. Endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması sonucu şok ve organ yetersizliği gelişmektedir (29,30).

Sepsiste salınan sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Özellikle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler güçlü bir şekilde koagülasyonu tetikler. Koagülasyonu tetikleyen diğer etkenler ise antitrombin, protein C ve doku faktörü gibi doğal olarak vücutta bulunan antikoagülanların azalmasıdır. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetersizlik söz konusudur. Bunun en önemli nedeni plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1'in artmasıdır. Sonuçta fibrin yapımında net bir artış ve yıkımında da bir azalma söz konusudur. Böylece küçük kan damarlarında fibrin tıkaçları oluşmakta, doku perfüzyonu bozulmakta ve sonuçta organ yetersizliği gelişmektedir. Genellikle şok ile beraber kontrol edilemeyen koagülasyon aktivasyonu, tromboz, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, V ve VII) tüketimi ile hastaların %30-50'sinde dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) tablosu ortaya çıkmaktadır (30,37,38).

Septik şok sırasında endotoksin, PAF, IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'ya yanıt olarak endotel tarafından aşırı nitrik oksit (NO) salınması sepsisteki yaygın vazodilatasyondan ve miyokard depresyonundan sorumludur. Gram negatif infeksiyonların patogeneğinde TNF-

$\alpha$ , IL-6 ve NO kritik öneme sahipken, Gram pozitif infeksiyonlarda sitokin yanıtı ve NO üretimi daha azdır (38,39).

### 2.1.6. Klinik

Yenidoğan sepsisinin klinik bulguları oldukça değişkendir. Genel durumu iyi olan bir bebekte saptanan anormal her bulgu sepsisin bir belirtisi olabilir (2,10). Bazen bir sistemle ilgili klinik bulgular görülebilirken çoğunlukla multisistemik tutulumla karşımıza çıkmaktadır.

**Genel:** Dolaşım bozukluğu, hipoaktivite, beslenme güçlüğü, ısı düzensizliği (hipo veya hipertermi) sepsis belirtisi olabilir (21).

**Deri:** Siyanoz, kutis marmoratus, solukluk, peteşi, purpura ve açıklanamayan sarılık gibi bulgular ortaya çıkabilir. Sarılık sepsis kliniği ile başvuran hastaların yaklaşık 1/3'ünde ve özellikle de üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda sık görülür. Deri üzerinde abse, selülit, sklerem ve omfalit benzeri lezyonlar görülebilir (19,21).

**Solunum sistemi:** Düzensiz solunum, siyanoz, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler, takipne ve apne görülebilir. Özellikle ilk bir haftadan sonra ortaya çıkan apnelerde sepsis düşünülmelidir. Respiratuar distres septik yenidoğanların %90'ında görülen en önemli semptomdur (21,40).

**Kardiovasküler sistem:** Taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolun zamanında (KDZ) uzama (>3 sn), aritmiler, hipotansiyon ve şok görülebilir (21,40).

**Gastrointestinal sistem bulguları:** Beslenme intoleransı, emmede zayıflık, gastrik rezidü, distansiyon, kusma, ishal, hepatomegali ve nekrotizan enterokolit (NEK) görülebilir (40).

**Santral sinir sistemi:** Huzursuzluk, letarji, hipotoni, tiz sesle ağlama, irritabilite ve konvülsiyon saptanabilir. Fontanel gerginliği ve ense sertliği yenidoğanlarda nadiren rastlanan bulgulardandır. Menenjitin erken dönemdeki bulguları sepsis ile aynıdır. Konvülsiyonlar % 40 vakada menenjit tablosuna eşlik etmektedir (21).

**Hematolojik sistem:** Solukluk, sarılık, peteşi, purpura ve kanamalar görülebilir. Hem eritrosit yıkımına hem de bakteriyel endotoksinlere, karaciğer disfonksiyonuna bağlı direkt ve indirekt hiperbilirubinemi görülebilir (19). Peteşi varlığı sepsisin erken belirtisi

olarak kabul edilirken purpura, trombositopeni ve DIK geç dönemde ortaya çıkmaktadır (21,40) .

**Metabolik belirtiler:** Metabolik asidoz, hiperglisemi veya hipoglisemi saptanabilir.

### 2.1.7. Tamı

Yenidoğan bir bebekte sepsis tanısını koymak oldukça güçtür. Teşhis için kullanılan testlerin hiçbiri tek başına yeterli derecede özgün, duyarlı ve güvenilir değildir. Bu nedenle çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları kullanılarak sepsis skorlama sistemleri ve tarama testleri geliştirilmiştir (21).

Şüpheli sepsis olgularına klinik yaklaşım sağlayan bir yöntem olan ‘Töllner sepsis skorlama sistemi’ Tablo 3’te gösterilmiştir. Bu skorlama sistemine göre; toplam değer 5 puan altı (0-4) olması sepsis olmadığını, 5-10 puan arası olması şüpheli sepsisi, 10 puan üzeri olması ise olası sepsisi işaret eder (41).

**Tablo 3. Töllner sepsis skorlama sistemi**

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin**
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Bradikardi	Yok	Var		
Apne	Yok	Var		
Respiratuar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4 cm		
GIS bulgusu	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz (pH)	Yok	>7.2	<7.2	

\*\* 4 puan verilir.

Klinik bulguları açısından sepsis düşündürülen, kültür pozitifliği olmayan ancak yardımcı laboratuvar teknikleri bakımından pozitif olan bebekler ‘Klinik Sepsis’ olarak kabul edilir. Klinik ve laboratuvar bulgularının varlığına ilave olarak kan, beyin omirilik sıvısı (BOS), plevra, periton gibi anlamlı bölgelerde pozitif kültür saptanmış bebekler ise ‘kültür pozitif kanıtlanmış sepsis’ olarak kabul edilir (14).

**Spesifik tanı testleri:**

**Kan kültürü:** Neonatal sepsis tanısında altın standart yöntem bir veya daha fazla kan kültüründe etken patojenin izole edilmesidir (9). Kan kültürleri steril koşullarda periferik venlerden alınmalıdır. Yenidoğanda kültür için alınması gereken kan miktarı en az 0,5-1 ml'dir. Yenidoğanlarda kan kültüründeki üremelerin %90'dan fazlası 48 saat sonunda tespit edilir (2,10,11,19). Bu nedenle kültür vasatlarında üreme olup olmadığı bir hafta süreyle takip edilmelidir. Bir kültürde çoklu üreme olması veya eş zamanlı alınan iki kültürde farklı bakterilerin üremesi kontaminasyonu düşündürür (3). Yenidoğan sepsisini tanımlamada kan kültürü sensitivitesinin en fazla %50–80 olduğu rapor edilmiştir (2).

**BOS kültürü:** Sepsisli bebeklerin %20-25'de menenjit vardır. Ancak bu olguların üçte birinde kan kültüründe etken üretilmez. Bu nedenle sepsis düşünülen her hastaya lomber ponksiyon yapılmalıdır. Solunum sıkıntısı olan, uzun süre entübe kalan ve işlemi tolere edemeyecek kadar genel durumu kötü olan hastalarda lomber ponksiyon yapılmayabilir. BOS'ta hücre sayımı, hücre tipi tayini, biyokimyasal incelemeler, Gram ve Wright boyama yapılmalı ve kültür alınmalıdır. Kültür negatif menenjit; antibiyotik tedavisi alanlarda, beyin absesinde veya Mycobacterium hominis, Ureaplasma Urealyticum gibi atipik etkenlerin varlığında ve virüs (Enterovirus, Herpes simpleks virüs) enfeksiyonlarında görülebilir (11,26).

**İdrar kültürü:** Geç ve nozokomiyal sepsis tanılı tüm hastalarda idrar kültürü alınmalıdır. Yaşamın ilk üç gününde üreme olasılığı düşük olduğundan hastada şayet ürogenital sistem anomalisi yoksa alınması önerilmemektedir (2,10).

**Trakeal aspirat kültürü:** Sepsisten şüphelenilen ve pnömoni veya solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon ve ventilasyon gereken bebeklerde trakeal aspirat kültürleri alınması tanı şansını artırır. Yapılan bir çalışmada pnömoni saptanmış ancak kan kültürü negatif olan yenidoğanların %44'ünde trakeal aspirat kültürü pozitif bulunmuştur(8).

**Diğer kültürler:** Hastanın klinik bulguları ve yapılan fizik muayenesine göre kültür alınmalıdır. Deri ve yumuşak dokulardaki enfeksiyon odaklarından sürüntü kültürü veya biyopsi alınabilir. Eklem enfeksiyonu şüphesi varsa eklem aspirasyonu yapılabilir.

**Antijen saptama testleri:** Kültür sonuçları çıkmadan önce sepsis tanısını koymada yardımcı olurlar. Belirli antijenlere karşı geliştirilmiş antikor ile Counter Immünoelektroforez (CIE) kullanılarak bazı ajanlar saptanabilir. Bu yöntem ile

saptanabilen ajanlar GBS, E.coli, S.pneumoniae ve Neisseria meningitis (N. meningitis)'tir. Ancak sonuçları kültürler kadar duyarlı değildir. Lateks aglütinasyon testi ise GBS tanısında kullanılan hızlı, ucuz ve kolay bir testtir. CIE'ye göre duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür (21,42).

#### **Nonspesifik yardımcı testler:**

**Lökosit sayısı:** Erişkinler ve çocuklardaki sepsisin tanısında lökosit sayısı ve oranları sık kullanılan yöntemlerden biri olmasına rağmen yenidoğanda kullanımı sınırlıdır. Yapılan birçok çalışma yenidoğan sepsisinde total lökosit sayısının üst sınırını 30000-40000/mm<sup>3</sup> kabul etmesine rağmen literatürde lökosit sayısının değerli olduğuna dair çok az kanıt mevcuttur (2).

Total nötrofil sayısı lökosit sayısına göre daha değerlidir. Doğumda total nötrofil sayısının alt sınırı 1800/mm<sup>3</sup>, 12.saatte 7200/mm<sup>3</sup>, 72. saatte de 1800/mm<sup>3</sup>'dür. İlk 48 saatte sepsis tanısında nötropeni önemli iken daha sonraki dönemde hem nötrofil hem de nötropeni enfeksiyon için önemlidir (21,43).

Diğer önemli bir parametre total immatür nötrofil (band) sayısıdır. Enfeksiyona sekonder olarak kemik iliğinde yapım arttığı için periferde genç hücre sayısında artış beklenir. Ancak bu cevap gecikmeli olarak oluştuğu için sepsisin erken tanısında kullanılmaz (21).

Sepsis tanısında I/T' da kullanılmaktadır. Bu oran enfekte olmayan yenidoğanda ilk gün 0.16 olup 60. saatte 0.12'ye düşer. Genel olarak I/T oranı 0.2'nin üstü anormal olarak değerlendirilir (2). Sepsis için duyarlılığı %60-90'dır (26). Oksitosinle doğumun indüklenmiş olması, zor doğum, perinatal asfiksi ve uzun süreli ağlama gibi enfeksiyon dışı durumlarda da I/T oranı yüksek bulunabilir (21,44). Kemik iliği yetersizliği gelişen durumlarda immatür nötrofil sayısının azalması ise I/T oranının yanlış olarak düşük hesaplanmasına neden olur. Sepsis tanısını koymak için yukardaki parametrelere ek olarak lökositlerde dejeneratif değişiklikler (toksik granülasyon, vakuolizasyon, döhle cisimcikleri) görülebilir. Toksik granülasyon normal bebeklerin ancak %11'inde görülürken, sepsisli bebeklerin %60'dan fazlasında görülür (21).

**Trombosit sayısı:** Yenidoğan sepsisinin özgün olmayan ve geç bir bulgusudur. Trombositopeni (ilk 10 günde trombosit sayısının 100000/mm<sup>3</sup>, daha sonraki günlerde ise 150000/mm<sup>3</sup> altında olması) sepsis olduğu düşünülen yenidoğanların %10-60'da

saptanmıştır. Trombositopeninin nedeni bakteri ve bakteri ürünlerinin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adhezyonunun artırmasıdır (21,43,45).

**Akut Faz Reaktanları:** Enfeksiyon, travma veya hücrel hasar sonucu IL-1 aracılığıyla karaciğerden sentezlenen proteinlerdir. İnflamasyon olayındaki gerçek rolleri henüz tam olarak bilinmemekte olup, çoğunlukla primitif özgün olmayan savunma mekanizması olarak işlev görürler. Akut faz cevabının plazma proteinleri Tablo 4'te gösterilmiştir (21,27).

**Tablo 4. Akut faz cevabında rol alan plazma proteinleri**

IL-1, IL-6 veya TNF tarafından indüklenenler;	Yalnız IL-6 tarafından indüklenenler;
C <sub>3</sub>	Albümin
Haptoglobin	Prealbümin
CRP	Fibrinojen
$\alpha_1$ – asid glikoprotein	Hemopeksin
Faktör B	$\alpha_1$ – antikimotripsin
Serum amiloid proteinler A ve P	$\alpha_2$ – makroglobulin

CRP: C- Reaktif protein, C: Kompleman

Enfeksiyon ve inflamasyon olayları sırasında albümin, prealbümin, retinol bağlayıcı protein ve transferin gibi bazı proteinlerin serum konsantrasyonları azalır ve bunlar negatif akut faz proteinleri olarak bilinirler (46).

**C-Reaktif protein (CRP):** *S. pneumoniae*'nin C polisakariti ile birleştiğinde çöken ve inflamasyona yanıt olarak karaciğerden sentezlenen bir glikoproteindir. Enfeksiyon sonrası yaklaşık 6-8 saat içinde salgılanmaya başlar, 24-48 saat sonra en yüksek seviyesine ulaşır. Yarılanma ömrü 4-7 saattir. Yenidoğanda normal düzeyi 1 mg/dl altındadır (47). Plasantadan geçmez ve konsantrasyonu gestasyonel yaşa göre değişmez (48). CRP üretimi için major uyaran IL-6'dır. Başta enfeksiyon olmak üzere yaralanma, cerrahi, travma, tümör, doku nekrozu, hipoksi ve kolestaz gibi inflamasyon ve ateş durumlarına yanıt olarak karaciğerden sentezlenir. Yapılan çalışmalar yenidoğan sepsisinde CRP duyarlılığının %75-93, özgüllüğünün ise %62-95 arasında değiştiğini göstermektedir (2,49,50). CRP düzeyi tek başına neonatal bakteriyel enfeksiyonların tanısında erken belirleyici olarak tavsiye edilmemektedir. CRP daha çok antimikrobiyal tedaviye yanıtın ve tedavi süresinin değerlendirilmesinde faydalı ve güvenilir bir testtir (21,51).



**Prokalsitonin (PCT):** Moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton olan, 116 aminoasit içeren polipeptid yapıda bir hormondur. Biyolojik etkinliği ve enflamasyonda diğer sitokinlerle birlikte nasıl görev yaptığı kesin olarak bilinmemektedir. PCT üretiminin en güçlü uyarıcısı endotoksin ve TNF- $\alpha$ 'dır (52). Esas üretim yeri tam olarak bilinmemekle birlikte septik hastalarda tiroid haricinde, karaciğerden veya akciğerdeki nöroendokrin hücrelerden başta olmak üzere birçok dokuda üretildiği sanılmaktadır (53, 54). Düzeyi endotoksin verilmesinden 4-6 saat sonra yükselmeye başlamakta, 6-8. saatte de pik yapmaktadır. Yarılanma süresi uzundur (25-30 saat). PCT'nin sistemik bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda yükseldiği ancak enfeksiyon dışı inflamatuvar olaylar ve viral enfeksiyonlarda yükselmediği gösterilmiştir (21). Yaşamın ilk 24 saati içinde PCT düzeyinde fizyolojik bir yükselme olabilir (55). Sepsis durumunda kanda hızla yükselmesi ve yarılanma süresinin daha uzun olması nedeni ile tanıda önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (56). Ancak respiratuvar distres sendromu (RDS), akut akciğer hasarı, ağır travma, hemodinamik yetersizlik gibi durumlarda da çok yüksek düzeylerde saptanabilir (57). Klinik araştırmalarda erken (ilk 2 gün) neonatal bakteriyel enfeksiyonların belirlenmesinde PCT yanıtının duyarlılığı %92.6, özgüllüğü ise %97.5, geç bakteriyel enfeksiyonlarda ise (3-30 gün) duyarlılık ve özgüllüğünün %100 olduğu bildirilmektedir (58).

**Sitokinler:** Artmış sitokin seviyesi inflamatuvar sürece karşı oluşan konakçı cevabıdır. Sitokinler, makrofaj, lenfosit ve endotelial hücrelerden salınan glikoproteinlerdir. Yarılanma ömürleri kısadır. Sistemik inflamatuvar yanıt gelişiminde proinflamatuvar (IL-6, TNF- $\alpha$ , interferon gama, IL-1) ve antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10) arasındaki denge, klinik belirtilerin ortaya çıkmasında önemlidir (29-31).

**Tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ):** Aktive makrofajlardan, T-lenfosit ve natürel killer hücrelerinden lipopolisakkarit uyarısı ile salgılanan inflamatuvar bir sitokindir. TNF- $\alpha$ 'nın yarı ömrü oldukça kısadır. Yapılan birçok hayvan deneyinde hipotansiyon, asidoz, kapiller sızıntı ve akciğer ödemi ile akciğer ve böbrekte hemorajik lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir (59).

**İnterlökin-6 (IL-6):** Doku hasarı ve inflamasyona cevap olarak monosit, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından salınan bir sitokindir. Amnion sıvısındaki artışı korioamnionit lehine yorumlanırken, kordon kanındaki artışı intrauterin enfeksiyonu düşündürür. Yarı ömrü kısa olduğu için dolaşımdan erken kaybolmaktadır. Düzeyinin

doğum sonrasında fizyolojik dalgalanma göstermesi ve gebelik yaşından etkilenmesi sepsis tanısındaki duyarlılığını azaltmaktadır (21).

**İnterlökin-8 (IL-8):** Enfeksiyona cevap olarak monosit, makrofaj ve endotel hücreleri tarafından salgılanmaktadır. En önemli fonksiyonu nötrofilleri aktive etmek ve kemotaksisi uyarmaktır. Duyarlılığı %80'den fazla, özgüllüğü ise %100'e yakındır (21).

**Mikro-eritrosit sedimentasyon:.** Coombs pozitif hemolitik anemiler ve fizyolojik sarılık gibi nonenfeksiyöz durumlarda düzeyi artmış bulunabilir. Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda düzeyi genelde artmasına rağmen hastalığın başlangıcında çoğunlukla normal düzeydedir. Bu yüzden yenidoğan sepsisinin erken tanısında değeri sınırlıdır (21).

**Hücre yüzey belirteçleri:** İnflamatuvar hücreler bakteriler veya bakteri ürünleri tarafından uyarıldıktan sonra önemli miktarlarda spesifik yüzey antijenleri ortaya çıkar. Bu belirteçlerden nötrofil CD11b, CD64 ve CD14 erken ve geç sepsis tanısında yararlıdır (21).

#### **Diğer laboratuvar testleri:**

**Haptoglobin:** Sağlıklı yenidoğanlarda da yüksek düzeylerde bulunabileceği gösterildiğinden yenidoğan sepsisinin erken tanısındaki değerini yitirmiştir (60).

**Fibrinojen:** Yaşamın ilk üç gününde de düzeyi yüksek olarak saptanır. Duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (61).

**Fibronektin:** Düzeyi yaşa göre değişir. Enfeksiyon sırasında tüketilmesi sonucu enfeksiyonlarda plazma konsantrasyonu azalır. Ancak asfiksi, RDS ve bronkopulmoner displazili bebeklerde de fibronektin düzeyi azalmaktadır (21).

**Serum amiloid A:** IL-1 ve TNF- $\alpha$  tarafından yapımı uyarılan SAA primer olarak karaciğerden sentezlenmektedir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda klinik bulguların ortaya çıkmasından 2 gün önce serumda düzeyi artmaya başlar (21).

**Orosomukoid:** Lenfosit, monosit, nötrofiller ve hepatositler tarafından sentezlenir ve fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Yanlış pozitif ve negatif sonuçların fazla olmasından dolayı sepsis tanısındaki değeri sınırlıdır (21).

**Alfa-1 antitripsin:** Sepsiste değeri yükselmekle beraber, genetik varyantlarının mevcudiyeti ve karaciğer hastalıklarında da yükselebilmesi nedeniyle sepsis tanısında pek yeri yoktur.

**Laktik asidoz:** Orta seviyedeki bir laktat artışı (2-5 mmol/l) erken doku hipoksisinin göstergesi olup kritik hastalarda hipermetabolik durumu yansıtmakta, belirgin bir laktat artışı ise (>5 mmol/l ) arteriyal pH'ı azaltarak asidoza neden olabilmektedir (62). Laktik

asidoz, hayatın ilk 48 saatinde neonatal sepsis tanısı için erken bir belirteç olarak kullanılabilir (63).

### 2.1.8. Ayırıcı Tanı

Neonatal sepsis değişik kalp hastalıkları, gastrointestinal, hematolojik, metabolik, nörolojik ve solunum yolu hastalıkları ile benzer bulguları gösterebilir. Bu nedenle Tablo 5'te gösterilen hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gerekir (21).

**Tablo 5. Neonatal sepsisin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar**

<b>Kalp hastalıkları</b>	Konjenital kalp hastalıkları, persistan pulmoner hipertansiyon, miyokardit
<b>Solunum yolu hastalıkları</b>	RDS, aspirasyon pnömonisi, akciğer hipoplazisi, trakeoözefagial fistül, yenidoğanın geçici takipnesi
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Gastrointestinal perforasyon, yapısal anomalileri, NEK
<b>Hematolojik hastalıklar</b>	İmmun trombositopeni, immün nötropeni, ağır anemi, konjenital lösemi, herediter kanama diyatezleri, purpura fulminans, adrenal kanama
<b>Nörolojik hastalıklar</b>	İntrakraniyal kanama, hipoksik iskemik ensefalopati
<b>Metabolik hastalıklar</b>	Doğuştan metabolizma hastalıkları, hipoglisemi, adrenal yetmezlik

RDS: Respiratuar distress sendromu, NEK: Nekrotizan enterokolit

### 2.1.9. Tedavi

Sepsisin klinik bulgularının belirsiz olması, hastalığın hızla ilerleme gösterebilmesi, mortalite ve sekel olasılığının yüksek olması gibi nedenlerden dolayı sepsis şüphesi varlığında kültürler alındıktan sonra derhal antimikrobiyal ajanlarla tedaviye başlanmalıdır (21). Tedavinin ana unsuru antimikrobiyal tedavi olmakla birlikte, destek tedavileri de uygulanmaktadır.

#### **Antimikrobiyal tedavi:**

Sepsis düşünülen hastalara, antibakteriyel spektrumu genişletmek ve antibiyotiklerin sinerjik etkilerinden yararlanmak amacıyla ikili antibiyoterapi başlanmalıdır. Tekli antibiyotik kullanımı dirençli suşların ortaya çıkması, antibakteriyel etkinin oluşması için

yüksek doz gereksiniminin ve buna bağlı toksisite riskinin artması gibi nedenlerle önerilmemektedir (21, 26).

*Erken başlangıçlı sepsislerde* GBS, Gram negatif bakteriler ve *L. monocytogenes* ön planda olmak üzere maternal kaynaklı bakteriler düşünülerek tedaviye başlanmalıdır. Başlangıçta ampirik tedavi olarak ampisilin ve bir aminoglikozid (genelde gentamisin) içermelidir (2,10).

*Toplumdan edinilmiş GBNS'de* etkenler GBS ve Gram negatif enterik basillere ek olarak *S.pneumoniae*, *H. influenza* tip B ve *N. meningitis*'tir. Geç başlangıçlı sepsise sıklıkla menenjit eşlik ettiğinden, seçilecek ilacın merkezi sinir sistemine geçişinin iyi olması gerekir. Bu nedenle en sık önerilen ilaç kombinasyonu ampisilin ve 3. kuşak sefalosporinlerdir (21).

*Geç başlangıçlı nozokomiyal sepsislerde* tedavi ünite ve hastanenin mikroorganizma profili esas alınarak düzenlenir ve genellikle stafilokoklar, enterokoklar, Gram negatif enterik basiller, *pseudomonas*, *serratia* ve *kandida* türlerine yöneliktir. Uzun süre hastanede yatan, kateter veya şantları bulunan hastalarda stafilokoklar daha sık görülür. Stafilokokların çoğu penisilinaz ürettiği için ampisilin, penisilin ve sefalosporinlere dirençlidir. Bu nedenle penisilinaza dirençli bir antistafilokokal penisilin (nafsilin, oksasilin, metisilin gibi) ve aminoglikozid veya 3. kuşak sefalosporin ile başlanmalıdır. *Pseudomonas* enfeksiyonu düşünülüyorsa (nekrotik deri lezyonu varlığı vb) başlangıç tedavisi antipseudomonal penisilin (piperasilin, tikarsilin, karbenisilin, mezlosilin) veya seftazidim ile aminoglikozitten oluşmalıdır. NEK düşünülüyorsa ve intraabdominal hastalık bulgusu varsa anaerob bakterilere etkili klindamisin, metranidazol veya piperasilin de ampirik tedaviye eklenmelidir. *Kandida* sepsisi düşünüldüğünde (invazif girişim yapılan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, çok düşük doğum ağırlıklı olan bebeklerde) flukanazol ya da amfoterasin kullanılmalıdır. Çoklu ilaç direnci gösteren Gram negatif bakteri infeksiyonlarında 4. kuşak sefalosporinler, karbapenem veya kinolon grubu antibiyotikler tercih edilmelidir (2,10,13,19,21) .

Birçok yenidoğana sepsis şüphesi ile ampirik olarak tedavi başlanır. Tedavinin başlanmasından 24-48 saat sonra belirti ve bulguların düzelmesi, I/T oranı ve CRP düzeyinin normale dönmeye başlaması tedaviye uygun yanıt alındığını gösterir (2). Kültür sonucu negatif gelen hasta klinik durumuna göre değerlendirilir. Bebeğin genel durumu iyi ve sepsis bulguları yok ise antibiyotik kesilebilir. Kültür sonucu negatif gelen ancak genel

durumu iyi olmayan ve klinik olarak sepsis düşünülen hastalarda tedaviye devam edilmelidir. Tedavi süresi EBNS’de 7-10 gündür. Tedavi süresi kanıtlanmış Gram pozitif bakteriyel menenjitte en az 14 gün, Gram negatif bakteriyel menenjitte en az 21 gün olmalıdır. Kemik ya da eklem infeksiyonunda vankomisin eşliğinde gentamisin ya da sefotaksim 3-6 hafta süre ile uygulanmalıdır (10,11,13).

**Tablo 6. Neonatal sepsiste ampirik antimikrobiyal tedavi uygulamaları (2,10,13)**

Bakteri infeksiyonu	Önerilen tedavi	Tedavi seçeneği
EBNS	Ampisilin+gentamisin	Ampisilin+sefotaksim
GBNS (toplum kaynaklı)	Ampisilin+gentamisin	Ampisilin+sefotaksim
GBNS ( hastane kaynaklı)	Vankomisin+gentamisin (veya amikasin)	Vankomisin+seftazidim
Menenjit	Ampisilin +sefotaksim	Ampisilin+gentamisin ya da Vankomisin+sefotaksim (veya seftazidim) ± aminoglikozid
Erken pnömoni	Ampisilin+gentamisin	Ampisilin+sefotaksim
Geç pnömoni	Vankomisin+sefotaksim	Vankomisin+seftazidim

EBNS: Erken başlangıçlı sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı sepsis

**Destek tedavisi:** Yenidoğan sepsisinin tedavisi sırasında antimikrobiyal tedaviye ek olarak bebeğin immün sistemini kuvvetlendirmek ve komplikasyonların gelişmesini en aza indirmek amacı ile çeşitli destek tedavileri uygulanır. Sepsis tanısı almış bebekler mutlaka yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde monitorize edilerek takip edilmelidir. Elektrolit ve glukoz düzeyi normal sınırlarda tutulmalı, asit baz dengesi izlenmeli, uygun sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalı, hastanın enteral veya parenteral beslenmesi sağlanmalıdır (21).

Septik şok varlığında ana hedef kan volümünün düzeltilmesi, yeterli doku perfüzyonunun ve dokuların oksijen ihtiyacının sağlanmasıdır. Bu amaçla ilk yapılması gereken yeterli sıvı tedavisidir. Sıvı tedavisine rağmen düzelme yoksa ek olarak inotropik ajanlar uygulanmalıdır. Hipoksi varsa düzeltilmeli, solunum sıkıntısı olan hastaya gerektiğinde mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Septik şoktaki hastalarda yeterli sıvı tedavisi ve vazopressör ilaçların kullanılması ile laktik asidoz genellikle düzelir. Tedaviye cevap alınamayan ve pH düzeyi 7.2 altında olan vakalarda bikarbonat infüzyonu yapılır (64). DİK varlığında PT, aPTT, hemoglobin ve fibrin yıkım ürünleri izlenmelidir. Kanama olursa eritrosit süspansiyonu, trombositopeni varlığında ise trombosit

süspansiyonu verilmelidir. PT/PTT yüksekliği durumunda da taze donmuş plazma desteği verilmelidir (21) .

Sepsiste steroid kullanımı tartışmalıdır. Sepsiste adrenerjik reseptörlerin azalması kardiyovasküler sistemin katekolaminlere karşı yanıtını azaltmaktadır. Steroidler ise kardiyovasküler adrenerjik reseptörlerin artmasını sağlamakta ve vazopressör direncini azaltmaktadır. Ağır sepsislerde adrenal yetmezlik gelişebilir. Sepsiste adrenal yetmezlik veya sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon geliştiğinde steroid tedavisi önerilmektedir (21) .

Ağır sepsis vakalarında exchange transfüzyon yapılabilir. Exchange transfüzyon ile dolaşımdaki bakteri ve endotoksinler ortadan kaldırılabilir veya seyreltilebilir, ayrıca humoral ve selüler immünite güçlendirilebilir (65).

**İmmünoterapi:** Yenidoğan immün sistemindeki yetersizlikler nedeniyle sepsisli hastalarda immünoterapi tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. İntravenöz immunglobulinin (IVIG) yenidoğan enfeksiyonlarından korunma ve tedavisindeki etkinliği konusunda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (66). Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enfeksiyon veya sepsis profilaksisi için rutin IVIG uygulaması önerilmemektedir (67). Sepsis veya septik şok tedavisi sırasında poliklonal immunglobulin (Ig-GAM) preparatları da kullanılabilir. Ig-GAM verilen sepsisli yenidoğanlarla IVIG verilenler karşılaştırıldığında Ig-GAM'ın mortaliteyi anlamlı derecede daha fazla azalttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, aralarında belirgin bir fark bulunmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (68-70).

Ağır yenidoğan sepsisinde kemik iliğinin baskılanması sonucu nötrofil salınımı azalabilir. Granülosit koloni uyarıcı faktör kemik iliğinden myeloid stem cell ve özellikle nötrofillerin proliferasyon ve differansiasyonunu hızlandırdığı, nötrofil sayısını artırdığı ve nötrofil fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmektedir (71).

Son yıllarda sepsis tedavisinde anti-TNF antikörlerinin, IL-1 reseptör antikörlerinin ve NO sentetaz inhibitörlerinin kullanılması gündeme gelmiştir (72,73). Bir metilksantin türevi olan pentoksifilin TNF yapımını baskıladığı ve sepsisli yenidoğanlarda yararlı olduğu gösterilmiştir (74).

### **2.1.10. Prognoz**

Yenidoğan sepsisinin tanı ve tedavisindeki gelişmelere karşın önemli bir ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelerde erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde mortalite %10-20 ve geç başlangıçlı sepsiste %5-10'dur. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere mortalite EBNS'de %35 ve GBNS'de %17-19'dur (75). Yenidoğan menenjit geçiren bebeklerin %20-50'inde ciddi sekeller kalır. Bunlar arasında zeka geriliği, motor fonksiyon bozuklukları, konvülsiyon, hidrosefali, işitme kaybı ve konuşma bozuklukları sayılabilir. Menenjit olmayan sepsislerin uzun dönemdeki prognozları hakkında yapılmış geniş çaplı çalışmalar bulunmamakla birlikte, bu bebeklerin yaklaşık %20'sinde sepsise bağlı olabileceği düşünülen sekeller görülmüştür (21).

### **2.1.11. Korunma**

Neonatal sepsisten korunma; annenin prenatal bakım şartlarının iyileştirilmesi, EMR'nin önlenmesi ve prematüre doğumların azaltılması ile mümkündür. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin tasarımı ve yapımında uluslararası standartlara uyulması, çalışan personelin nicelik ve nitelik bakımından yeterli sayıda olması, aşırı hasta yükünden kaçınılması gibi faktörler de sepsis riskini azaltmaktadır. Bebeğe yapılan invazif girişimlerin azaltılması, kullanılacak malzemelerin tek kullanımlık olması ve gereksiz yere antibiyotik kullanılmaması enfeksiyonların bulaşmasını engeller. Gastrointestinal kanaldan patojen bakteri kolonizasyonunun önüne geçmek için erken enteral beslenmeye geçilmeli ve anne sütü ile beslenme teşvik edilmelidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde düzenli olarak sürveyans çalışmaları yapılmalı ve enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır. Hastane enfeksiyonlarından korunmanın en basit ve etkin yöntemlerinden birinin uygun el yıkama olduğu unutulmamalıdır (76).

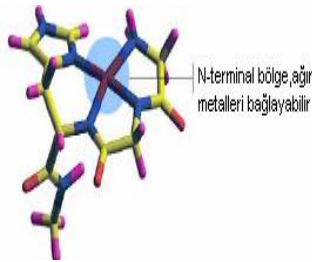
## **2.2. İskemi Modifiye Albümin (İMA)**

İnsan serum albümini, kanda en fazla bulunan proteindir ve karaciğerde sentezlenir. Çoğunluğu helikal olan, üç homolog zincirin oluşturduğu, 585 aminoasitlik bir polipeptid

yapıdan oluşan albümin; 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden oluşmaktadır (77-79).

Yenidoğanlarda serum albümin seviyesi yaklaşık 3.9 gr/dl olup, düzeyi 9. ayda 2.8 gr/dl' ye kadar azalmakta ve daha sonra erişkin döneme kadar giderek artış göstererek 3.5-5.5 gr/dl'e ulaşmaktadır (80). Albüminin vücutta çok önemli görevleri vardır. Plazma onkotik basıncının ve kan pH'sının ayarlanmasında tampon görevi yapmakta, aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini desteklemekte, tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilacın, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli olan organik veya inorganik bir çok maddenin taşınmasında görev yapmaktadır (81).

İnsan serum albüminin N terminal bölgesinin ilk üç aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir ve bu bölge kobalt (Co), bakır (Cu) ve nikel (Ni) gibi geçiş metalleri için güçlü bağlanma yeridir. Özellikle üçüncü pozisyondaki histidin Cu bağlanması için esas bölge olduğu gösterilmiştir (82). Şekil 1'de albüminin biyokimyasal yapısı gösterilmiştir.



**Şekil 1. Normal insan serum albüminin biyokimyasal yapısı**

İskemi, hipoksi, asidoz, SOR ve sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler N-terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlara neden olur. Albüminin N-terminal bölgesindeki bir veya daha fazla aminoasidin N-asetilasyon veya delesyon yoluyla gelişen modifikasyonu azalmış Co bağlanmasından sorumludur. Sonuçta oluşan bu yeni moleküle İMA denilmekte, İMA'nın indirek kolorimetre yöntemi ile ölçümüne ise albümin kobalt bağlama testi (ACB) denilmektedir (80,82,83). Böyle bir albümin henüz invivo şartlarda izole edilmemiştir.

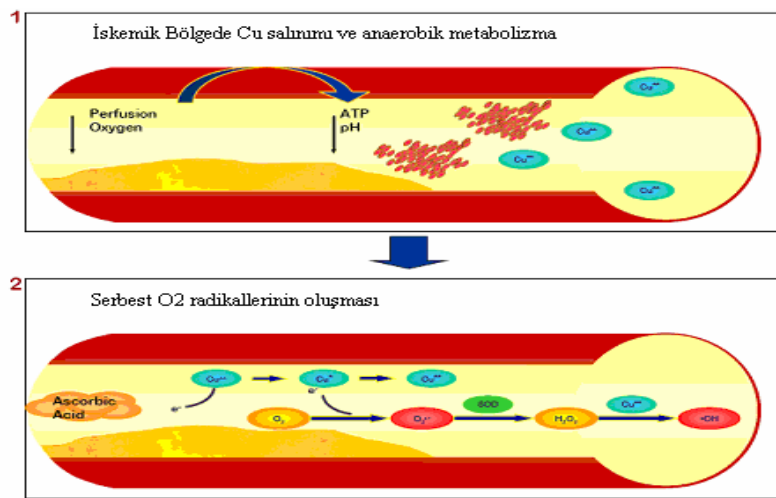
Albümin kobalt bağlama testi, iskemi neticesinde serumda düzeyi artan serbest Co iyonlarının dithiothreitol (DTT) ile reaksiyona girerek 470 nm'de spektrofotometri



yöntemiyle kahverengi renk oluşturması esasına dayanmaktadır. Rengin yoğunluğu serumdaki İMA'nın seviyesi ile orantılıdır (84).

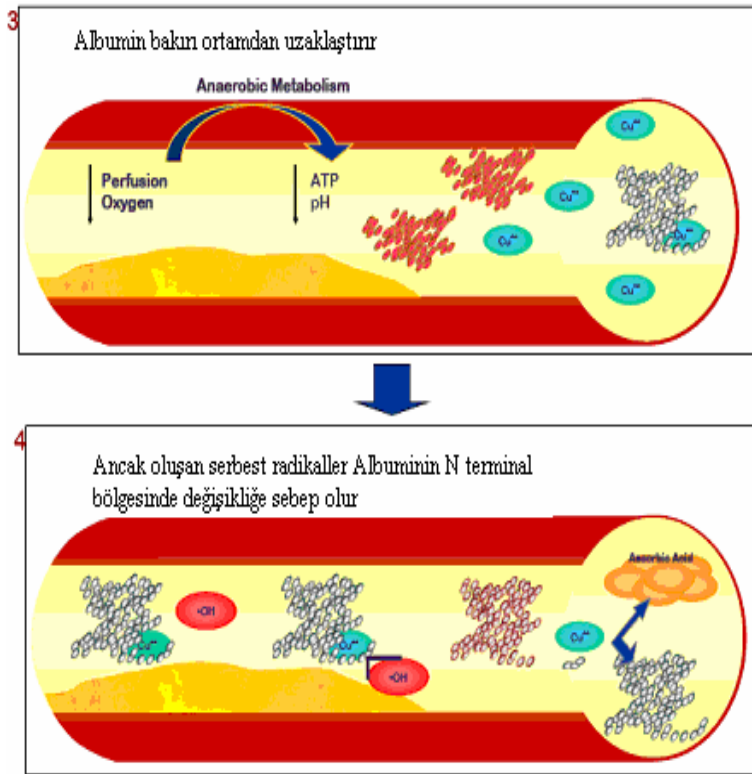
İskemi modifiye albümininin oluşum mekanizması henüz hala tam olarak belirlenememiştir. İnvitro çalışmalar ile İMA'nın oluşum mekanizması hakkında bir hipotez geliştirilmiştir. Öne sürülen bu hipotez, teorik olarak kabul edilmesine rağmen invivo şartlarda geçerliliği henüz ispatlanamamıştır (85,86).

Bu hipoteze göre vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra, intrasellüler ortamda veya taşıma proteinlerine bağlı olarak bulunan Cu ve demir, bağlı buldukları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınırlar ve serbest konsantrasyonları artar (87). Artan  $\text{Cu}^{+2}$  dolaşımında bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında bir elektron alarak  $\text{Cu}^+$  haline indirgenir. Oluşan indirgenmiş  $\text{Cu}^+$ , ortamdaki oksijenin  $\text{O}_2^-$ 'lere dönüşmesine neden olur. SOD enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve  $\text{O}_2^-$ leri  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normal şartlarda oluşan  $\text{H}_2\text{O}_2$  ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene dönüştürülerek zararsız hale getirilir. Ancak demir ve Cu gibi redoks reaktif okside metallerin varlığında;  $\text{O}_2^-$ / metal/  $\text{H}_2\text{O}_2$  arasında Fenton reaksiyonlarına yol açar ve bunun sonucunda ortamda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest hidroksil ( $\text{OH}^-$ ) radikalleri ve okside metal iyonları artar. Oluşan bu serbest  $\text{OH}^-$  radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynamaktadır. Şekil 2'de serbest radikal oluşumu gösterilmiştir (88).



Şekil 2. Serbest radikal oluşumu

Normalde açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan  $\text{Cu}^{2+}$  iyonları N-terminal bölgeye sıkıca bağlanarak albümin tarafından temizlenir. Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımlarının spesifik Fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel zarara uğraması ile bir taraftan İMA oluşmaya devam ederken, diğer taraftan bu zincir reaksiyonun oluşması tetiklenir. Şekil 3’de İMA’nın oluşum mekanizması şematize edilmiştir (88).



**Şekil 3. İMA'nın oluşum mekanizması**

Normal koşullarda İMA konsantrasyonu total albümin konsantrasyonunun yaklaşık %1-2'si kadardır. İskemi gelişen hastalarda ise bu oranın %6-8'e kadar arttığı gösterilmiştir (89). İMA nekroz gelişmeden önce miyokardial iskeminin akut safhasında yükselen bir belirteçtir (89). İskeminin başlamasından sonraki ilk 6-10 dakikada düzeyinin yükselmeye başladığı ve yaklaşık 6 saat içinde de bazal seviyeye düştüğü bildirilmiştir (86,90). Ancak, yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise, İMA'nın yarılanma süresinin daha kısa olduğu (2.5 saat) rapor edilmiştir (91).

İskemi modifiye albümin USA Food and Drug Administration (FDA) kuruluşu tarafından miyokardiyal iskeminin tanısında kullanılacak testler listesine konulmuştur.

Akut koroner sendromun erken tanısı için %97 negatif belirleyicilik değerine sahip olduğu, EKG ve troponinle birlikte değerlendirildiğinde %94.4' lük bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (92). Yapılan çoğu çalışmada akut koroner sendrom tanısı için cut off değer 85 U/ml olarak belirlenmiştir (88,93).

Yüksek negatif belirleyicilik değeri olmasına rağmen İMA'nın özgüllüğü yeterli değildir. Birçok fizyolojik değişken (egzersiz, hidrasyon, albümin ve laktat düzeyi gibi) ve hastalık İMA seviyelerini değiştirebilir (89,94,95). Kanserler, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, son dönem böbrek hastalığı, karaciğer sirozu, beyin iskemisi, periferel vasküler hastalıklar, travma, gebelik, pulmoner emboli, mezenter iskemisi, sistemik skleroz ve prostat hastalıklarında İMA düzeylerinin yükselbildiği gösterilmiştir (95-99).

İskeminin düzelmesine sekonder olarak serbest radikallerin azalması veya albümindeki yapısal değişikliğe bağlı olarak klirensin hızlanması ile İMA normal düzeyine iner (89).

İskemi modifiye albümin ve albümin arasında ters yönde bir korelasyon bulunduğu bildirilmektedir. ACB testi albümin modifikasyonuna dayandığı için albümin konsantrasyonları bakımından geniş farklılıklar bulunan toplumlarda İMA/albümin oranının (Düzeltilmiş iskemik albümin düzeyi) hesaplanması önerilir. Çalışmalarda İMA sonuçlarını değerlendirirken düzeltilmiş iskemik albümin düzeyi (dİMA) de bir parametre olarak kullanılmaktadır. Literatürde dİMA düzeyini hesaplamak için farklı formüller bulunmaktadır (100-103). Lippi ve arkadaşları tarafından önerilen formül şudur: (102).

$$\text{Düzeltilmiş İMA düzeyi} = \frac{(\text{Bireyin albümini})}{(\text{Grubun median albümin değeri})} \times \text{İMA}$$

Yapılan çalışmalarda İMA için alınan kan numunelerinin en fazla iki saat içinde santrifüj edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Elde edilen serumlar +2-8°C'de maksimum 2 hafta, -20 veya daha düşük derecede ise daha uzun süre saklanabilir. Serum örnekleri uygun koşullarda saklandığı sürece bekletilmelerinin ölçülen düzeyleri etkilemeyeceği gösterilmiştir (104).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, iskemiye özgül bir belirteç olan İMA'nın yenidoğan sepsisinde diagnostik ve prognostik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek amacıyla gerçekleştirildi. Çalışmaya, Mart 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde sepsis tanısı ile izlenen 54 hasta yenidoğan (çalışma grubu) ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğan 30 sağlıklı yenidoğan (kontrol grubu) alındı.

Çalışmaya KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Etik Kurul Karar No:2009/11-05) alındıktan sonra başlandı ve bütün vakaların ailelerinden yazılı izin alındı. Çalışma KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin desteği ile yapıldı (Proje No: 2009.114-002-9).

Klinik olarak sepsis bulguları gözlenen bütün hastalara deri renginde değişiklik, dolaşım bozukluğu, hipotoni, bradikardi, apne, respiratuar distres, hepatomegali, gastrointestinal sistem bulgusu, lökosit sayısı, trombositopeni ve metabolik asidoz parametreleri kullanılarak Töllner sepsis skorlaması yapıldı, (Tablo 3) (41). Toplam skorun 5'in altında olması normal, 5-10 arasında olması şüpheli sepsis ve 10'un üzerinde olması muhtemel sepsis olarak kabul edildi. Çalışmamıza Töllner sepsis skoru 5'in üzerinde olup akut faz reaktanlarından (CRP, PCT) en az birinde pozitiflik saptananlar veya akut faz reaktanları negatif olduğu halde lökosit sayısı, trombosit sayısı, I/T oranı gibi hematolojik parametrelerin en az ikisinde anormallik bulunan ve Töllner sepsis skoru 10'un üzerinde olan vakalar alındı. Hemokültürde üreme olanlar kanıtlanmış sepsis, olmayanlar ise klinik sepsis olarak değerlendirildi (104).

Tanı konulduğu andan 24 saat önceki dönem içinde; perinatal veya neonatal hipoksi, hipoalbuminemi (<2.5 gr/dl), sepsis dışı nedenlere bağlı dolaşım bozukluğu, ciddi karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan vakalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma grubundaki vakalardan sepsis tanısı konulduğu anda (başlangıç) ve tedaviye başlandıktan sonraki 6, 12, 24, 48 ve 72. saatlerde ve 5 ile 10. günlerde rutin tetkikler için alınan kan örneklerinin artan miktarlarının bir kısmı İMA analizleri için ayrıldı, diğer kısımlarından Hb, bilirubin ve albümin ölçüldü. Kontrol grubundan ise başka bir amaçla alınan kan örneklerinin artan miktarlarının bir kısmı İMA analizleri için ayrıldı, diğer kısmından ise Hb, bilirubin ve albümin çalışıldı. İMA için ayrılan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika süre ile santrifüje edildi ve elde edilen serumlar daha sonra çalışılmak üzere  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

Yaşamın ilk 7 günü içinde sepsis tanısı konulan vakalar EBNS, 7. günden sonra sepsis tanısı konulan vakalar ise GBNS olarak tanımlandı. Gebelik yaşı 37 hafta ve altında olan vakalar preterm, 37 haftanın üzerinde olanlar ise term olarak kabul edildi. İMA için kan örneği alırken, eş zamanlı olarak hastaların nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı, oksijen saturasyonları ve KDZ gibi klinik bulguları kaydedildi.

### 3.1. Labaratuvar İncelemeleri

**Tam kan sayımı:** Hastanemiz biyokimya labaratuvarında bulunan Beckman Coulter LH 750 tam otomatik kan sayım cihazı ile kendi orijinal solüsyonları kullanılarak ölçüm yapıldı.

**Periferik yayma:** Bir damla kan, lam üzerine konup ince bir şekilde yayılıp kurutuldu. May-Grunwald ve Giemsa ile boyandıktan sonra periferik yaymalar mikroskop ile 100'lük büyültmede incelendi. Yüz tane lökosit sayılarak I/T oranı hesaplandı. I/T oranının  $\geq 0.2$  olması sepsis için bir belirteç olarak kabul edildi. Töllner sepsis skorunda I/T oranı 0.2-0.4 arasına 2 puan,  $\geq 0.4$  ise 3 puan verildi (105). Lökosit sayısının doğumda  $>25000/\text{mm}^3$ , 12-24. saatler arasında  $>30000/\text{mm}^3$ , 2. günden sonra  $>21000/\text{mm}^3$  olması lökositoz (1 puan) ve  $<5000/\text{mm}^3$  olması lökopeni (3 puan); trombosit sayısının  $<150000$  olması trombositopeni olarak kabul edildi (2 puan) (21,106).

**CRP:** Hastanemiz biyokimya labaratuvarında bulunan Dade-Behring II nefelometri cihazında ve kendi orijinal ticari kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı. 0.5 mg/dl üzerindeki değerler anlamlı olarak kabul edildi (107).

**PCT:** Electrochemiluminescence Immun Assay (ECLIA) yöntemi ile hastanemiz biyokimya labaratuvarında bulunan Roche modüler E 170 cihazında ve ticari Roche

diagnostik kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı. 0,5 pg/ml üzerindeki değerler anlamlı olarak kabul edildi (107).

**Laktat:** Hastanemiz biyokimya laboratuvarında bulunan Vitros B5.1 FS cihazında kendi ve orijinal ticari kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı. Laktat konsantrasyonunun 5 mmol/l üzerindeki değerleri laktik asidoz tanısı için anlamlı olarak kabul edildi (62).

**Kan kültürü:** 0.5-1 ml'lik venöz kan pediatrik BACTEC kültür vasatlarına ekildi. Vasatlar BACTEC 9120 (Becton Dickinson, USA) hemokültür cihazının etüvüne konuldu. Üreme olanlardan ekim yapılarak mikroorganizma tip tayini ve antibiyogram yapıldı. Kültür negatif diyebilmek için kan örnekleri en az 7 gün etüvde bekletildiği halde üreme olmaması koşulu arandı.

**BOS:** Sepsis tanısı konulan ve işlemi tolere edebileceği düşünülen hastalara lomber ponksiyon yapıldı. Alınan BOS numunelerinden hücre sayımı, biyokimyasal analizler ve kültür yapıldı. Üreme olanlarda mikroorganizma tiplendirildi ve antibiyogram yapıldı.

**İMA:** Albümine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi David Bar ve arkadaşları tarafından geliştirilen, hızlı ve kolorimetrik tayin metodu olan ACB testi kullanılarak değerlendirildi. Kan örneklerinden elde edilen serumlardan ( en az 1 cc) 200 µL cam tüplere konularak üzerlerine %0.1'lik 50 µL CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (Sigma) eklendi ve hafifçe karıştırıldı. Albümine yeterli düzeyde kobalt bağlanmasını sağlamak için on dakika beklendi. Renklendirici ajan olarak 50 µL Dithiothreitol (DTT, 1.5 mg/mL) karışıma eklendi ve iki dakika daha beklendi. Sonrasında kobalt ve albümin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla %0.9'luk NaCl'den 1 ml eklendi. Her bir numune için renk oluşumunu kıyaslamak amacıyla ayrı bir tüpte DTT'siz serum kobalt kürü hazırlandı. Bunun için ikinci tüpe DTT eklenen aşamada DTT yerine 50 µL distile su konuldu. Numune absorbansları spektrofotometrede (Shimadzu, UV1601) 470 nm dalga boyunda ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu hazırlanan kör tüplerdeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi. Daha sonra Lippi ve arkadaşları (102) tarafından önerilen formüle göre dİMA hesaplandı.

### 3.2. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler SPSS 13.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin ortalama, standart sapma, maksimum ve minimum değerleri hesaplandı.

Parametrelerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirildikten sonra analizler yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerde üçlü grup karşılaştırmalarında ANOVA, ikili grup karşılaştırmalarında student t testi, aynı grubun farklı zamanlardaki verilerinin karşılaştırmalarında ise paired-t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde ikili grup karşılaştırmalarında Mann Withney U testi, aynı grubun farklı zamanlardaki verilerinin karşılaştırmalarında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Korelasyon analizlerinde normal dağılıma uyanlarda Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayanlarda ise Spearman korelasyon analizi yapıldı. Parametreler arasındaki ilişki korelasyon katsayısı (r) ve istatistiksel anlamlılık (p) olarak ifade edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışma, 15'i kız (%28) ve 39'u erkek (%72) olan 54 sepsisli (çalışma grubu), 9'u kız (%30) ve 21'i erkek (%70) olan 30 sağlıklı (kontrol grubu) yenidoğanda gerçekleştirildi.

Çalışma grubunun ortalama gebelik yaşı  $32.9 \pm 5.0$  hafta, postkonsepsiyonel yaşı  $35.9 \pm 5.2$  hafta, doğum ağırlığı  $2103 \pm 1049$  gr, tanı anındaki postnatal yaşı  $21.5 \pm 20.8$  gün ve ağırlığı  $2377 \pm 1110$  gr idi. Kontrol grubunun ise ortalama gebelik yaşı  $36.7 \pm 2.4$  hafta, postkonsepsiyonel yaşı  $36.7 \pm 2.4$  hafta, doğum ağırlığı  $2664 \pm 756$  gr, tanı anındaki postnatal yaşı  $1.4 \pm 0.7$  gün ve ağırlığı  $2607 \pm 752$  gr idi.

Ortalama postkonsepsiyonel yaş, tanı anındaki vücut ağırlığı, doğum şekli ve cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Buna karşın çalışma grubunun ortalama gebelik yaşı ve doğum ağırlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ve tanı anındaki postnatal yaşı yüksek idi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 7).

Çalışmaya alınan hastaların sepsis tanısı konulmadan önceki dönemde hastanede ortalama yatış süreleri  $21.5 \pm 4$  gün idi. Hastalara sepsis tanısı konulduğunda 22'si mekanik ventilasyon, 28'i total parenteral nütrisyon, 26'sı da antibiyotik tedavisi almakta idi. Hastaların 27'sine invazif girişim (üriner kateterizasyon, nazogastrik sonda, endotrakeal entübasyon vs), dördünde cerrahi girişim (gastrostomi, trakeostomi) uygulanmıştı (Tablo 8).



**Tablo 7. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri [Ortalama±SD (Min-Max)]**

	<b>Çalışma grubu (n:54)</b>	<b>Kontrol grubu (n:30)</b>	<b>P</b>
<b>Gebelik yaşı (hafta)</b>	32.9±5.0 (26-41)	36.7±2.4 (32-40)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Doğum ağırlığı (gr)</b>	2103.7±1049.7 (700-3900)	2664.0±756.0 (990-3600)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Postkonsepsiyonel yaş (hafta)</b>	5.9±5.2 (27-46)	36.7±2.4 (32-40)	>0.05
<b>Tanı anındaki vücut ağırlığı (gr)</b>	2377.0±1110.2 (800-4500)	2607.0±752.4 (900-3600)	>0.05
<b>Tanı anındaki postnatal yaş (gün)</b>	21.5±20.8 (1-74)	1.4±0.7 (1-3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Doğum şekli</b>			
NSVY [n (%)]	20 (37)	15 (50)	>0.05
C/S [n (%)]	34 (63)	15 (50)	>0.05
<b>Cinsiyet</b>			
Kız [n (%)]	15 (28)	9 (30)	>0.05
Erkek [n (%)]	39 (72)	21 (70)	>0.05

NSVY: Normal spontan vajinal yol, C/S: Sezeryan

**Tablo 8. Çalışma grubunun barındırdığı sepsise ait risk faktörleri**

<b>Risk faktörleri</b>	<b>Vaka sayısı</b>	<b>%</b>
Total parenteral beslenme	28	51.9
İnvazif girişimler	27	50.0
Daha önce antibiyotik tedavisi kullanma	26	48.1
Mekanik ventilasyon	22	40.7
Erken membran rüptürü varlığı	4	7.4
Cerrahi operasyon	4	7.4

Çalışma grubuna alınan vakalarda sepsis dışında var olan hastalıklar; pnömoni (21 vaka), kronik akciğer hastalığı (14 vaka), RDS (11 vaka), DIK (11 vaka), hiperbilirubinemi (10 vaka), NEK (9 vaka), konjenital asiyanotik kalp hastalığı (9 vaka), idrar yolu enfeksiyonu (9 vaka), kapiller kaçak sendromu (3 vaka), menenjit (2 vaka) ve meningomyelomalasi (2 vaka) idi (Tablo 9).

**Tablo 9. Çalışma grubundaki olguların sepsis dışındaki hastalıkları**

Hastalık	Vaka sayısı	%
Pnömoni	21	38.9
Bronkopulmoner displazi	14	25.9
RDS	11	20.4
DIK	11	20.4
İndirek hiperbilirubinemi	10	18.5
Nekrotizan enterokolit	9	16.7
Konjenital kalp hastalığı (ASD, PDA)	9	16.7
İdrar yolu enfeksiyonu	6	11.1
Kapiller kaçak sendromu	3	5.6
Menenjit	2	3.7
Meningomiyelozel	2	3.7

RDS: Respiratuar distres sendromu, DIK: Dissemine intravasküler koagülasyon, ASD: Atrial septal defekt, PDA: Patent duktus arteriozus

Sepsisli olgularda en sık görülen klinik bulgular sırasıyla hipoaktivite (%63), solunum sıkıntısı (%53.7), emme güçlüğü (%50) ve cutis marmoratus (%50) idi (Tablo10).

**Tablo 10. Çalışma grubunun klinik bulguları**

Klinik bulgu	n	%
Hipoaktivite	34	63.0
Solunum sıkıntısı	29	53.7
Emmede zayıflık	27	50.0
Cutis marmoratus	27	50.0
Siyanoz	21	38.9
Abdominal distansiyon	18	33.3
Apne	16	29.6
Hepatomegali	12	22.7
Ateş	13	24.1
Letarji	12	22.2
Sarılık	10	18.5
Takipne	10	18.5
Hipotansiyon	9	16.7
Kusma	7	13.0
Ral	5	9.3
Taşikardi	4	7.4
Splenomegali	4	7.4
Hiperglisemi	2	3.7
Hipotermi	2	3.7
Konvülziyon	1	1.9
Bradikardi	1	1.9
Döküntü	1	1.9

Sepsisli hastalarda tedavi öncesi ölçülen ortalama sistolik kan basıncı tedavinin 10. gününde ölçülene göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ( $p<0.05$ ). Diyastolik kan basıncı ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Çalışma grubu vakalarında İMA ölçümü yapılan saatlerde ölçülen nabız, sistolik ve diastolik kan basıncı, KDZ ve oksijen satürasyonu değerleri (Ortalama $\pm$ SD)**

Ölçüm zamanları	Nabız/dk	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diyastolik kan basıncı (mmHg)	KDZ (sn)	Oksijen satürasyonu (%)
Başlangıç (n:48)	150.1 $\pm$ 15.8	74.1 $\pm$ 10.7	43.3 $\pm$ 8.7	3.1 $\pm$ 0.9	90.9 $\pm$ 2.7
6. saat (n:38)	149.2 $\pm$ 17.7	77.2 $\pm$ 12.4	45.8 $\pm$ 10.6	3.2 $\pm$ 0.9	92.2 $\pm$ 2.6
12. saat (n:35)	147.5 $\pm$ 15.7	79.7 $\pm$ 12.1	46.3 $\pm$ 9.2	3.0 $\pm$ 0.9	92.5 $\pm$ 3.1
24. saat (n:45)	146.6 $\pm$ 14.0	75.72 $\pm$ 11.5	42.4 $\pm$ 8.8	2.6 $\pm$ 0.9	92.4 $\pm$ 3.3
48. saat (n:49)	148.2 $\pm$ 14.3	75.4 $\pm$ 12.3	41.7 $\pm$ 9.2	2.4 $\pm$ 1.0	91.1 $\pm$ 2.8
72. saat (n:49)	149.3 $\pm$ 13.5	77.6 $\pm$ 13.1	45.5 $\pm$ 10.6	2.1 $\pm$ 0.2	92.8 $\pm$ 2.7
5. gün (n:47)	146.6 $\pm$ 12.5	78.5 $\pm$ 11.4	45.0 $\pm$ 9.2	1.9 $\pm$ 0.9	92.6 $\pm$ 2.9
10. gün (n:48)	146.7 $\pm$ 12.3	79.3 $\pm$ 11.2	45.0 $\pm$ 8.9	1.9 $\pm$ 1.0	92.4 $\pm$ 3.3

KDZ: Kapiller geri dolun zamanı

Çalışma grubunda, sepsis tanısı konulduğunda yapılan Töllner sepsis skorlamasında hesaplanan ortalama puan 10.3 $\pm$ 3.6 iken, tedavi başladıktan 10 gün sonra 2.8 $\pm$ 4.5 idi. Töllner sepsis skoru 12 vakada (%22) 10. günde de hala yüksek idi (>5 puan). Töllner sepsis skorunun tedavi öncesi ve 10. gün değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.001$ ).

Sepsis tipi, vakaların 11'inde (%20.4) EBNS ve 43'ünde (%79.6) GBNS idi. Çalışma grubu vakalarının 25'inin (%46.3) kan kültüründe, 9'unun (%16.7) idrar kültüründe ve 2'sinin BOS kültüründe (%3.7) üreme saptandı. EBNS tanısı konulan vakaların sadece dördünün (%36.4) kan kültüründe üreme varken GBNS vakalarının 21'inde (%48.8) üreme saptandı. BOS kültüründe üreme olanların ikisinde de S. epidermitis saptandı. Kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizmalar stafilokok ve kandida türleri idi (Tablo 12). İdrar kültüründe en fazla üreyen mikroorganizmalar Klebsiella pneumonia ve Enterococcus faecium idi.

**Tablo 12. Çalışma grubunda kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar**

Mikroorganizma	EBNS n (%)	GBNS n (%)	Toplam n (%)
Stafilokok türleri			
S. epidermitis	1	3	4(50)
S. aureus	-	2	2(25)
S. capitis	-	1	1(12.5)
S. hominis	-	1	1(12.5)
Kandida türleri			
C. albicans	-	1	1(14)
C. guillermondii	-	6	6(86)
E. cloaca	1	2	3 (12)
E.coli	1	2	3 (12)
Klebsiella pneumonia	1	1	2 (8)
Citrobacter freundii	-	2	2 (8)
<b>Toplam</b>	<b>4 (16)</b>	<b>21 (84)</b>	<b>25 (100)</b>

Çalışma grubunda başlangıçtaki ortalama Hb düzeyleri  $12.4 \pm 3.0$  gr/dl iken, kontrol grubunda  $16.0 \pm 1.8$  idi ( $p < 0.001$ ). Lökosit ve trombosit sayıları bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Çalışma ve kontrol gruplarının hematolojik parametreleri (Ortalama $\pm$ SD)**

		Çalışma grubu (n:54)	Kontrol grubu (n:30)	P
<b>Lökosit sayısı (mm<sup>3</sup>)</b>	Başlangıç:	15142 $\pm$ 11164	16140 $\pm$ 4677	>0.05
	10.gün:	13313 $\pm$ 6180	-	
<b>Hb (g/dl)</b>	Başlangıç:	12.4 $\pm$ 3.0	16.0 $\pm$ 1.8	<b>&lt;0.001</b>
	10.gün:	11.0 $\pm$ 1.9	-	
<b>Trombosit sayısı (mm<sup>3</sup>)</b>	Başlangıç:	250148 $\pm$ 186595	255433 $\pm$ 117929	>0.05
	10.gün:	308075 $\pm$ 215718	-	
<b>I/T oranı</b>	Başlangıç:	0.6 $\pm$ 0.2	0.1 $\pm$ 0.1	<b>&lt;0.001</b>
	10. gün:	0.2 $\pm$ 0.1	-	

Hb: Hemogloblin, I/T oranı: İmmatür/ total nötrofil oranı

Çalışma grubunun ortalama laktat düzeyleri  $25.8 \pm 18.2$  mmol/l (5.6-79.9) idi. Çalışma başlangıcında sepsisli vakaların %83'ünde CRP ve %53'ünde PCT pozitif idi. Başlangıç ve 10. gün CRP ve PCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. Çalışma grubu vakalarında başlangıçta ve tedavinin 10. gününde ölçülen CRP ve PCT düzeyleri (Ortalama±SD)**

Ölçülen parametre	Başlangıç	10. gün	p
CRP (mg/dl)	3.35±4.67	0.74±1.52	<0.05
PCT (ng/dl)	5.72±12.86	0.49± 1.00	<0.05

CRP: C-Reaktif protein, PCT: Prokalsitonin

Çalışma grubunun median albümin değeri 3.0 gr/dl; kontrol grubunun median albümin değeri ise 3.5 gr/dl olarak saptandı (p>0.05). Çalışma ve kontrol gruplarında median albümin değerlerine göre dİMA düzeyleri hesaplandı.

Çalışma grubunun başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (p<0.05) (Tablo 15).

**Tablo 15. Çalışma ve kontrol gruplarının başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri**

Parametre (ABSU)	Çalışma	Kontrol	p
İMA	0.71±0.31	0.60±0.13	<0.05
dİMA	0.72±0.31	0.60±0.14	<0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, dİMA: Düzeltilmiş iskemik modifiye albümin

Çalışmaya alınan vakaların 19'unda belirlenen zamanların hepsinde İMA ölçümü yapılabildi. Diğer 35 vakada ise, belirlenen tüm zamanlarda İMA ölçümü yapılamadı (rutin kan tetkikleri ile İMA ölçüm zamanları çakışmadığı için) (Tablo 16).

**Tablo 16. Tüm vakalarda ölçülen İMA ve dİMA düzeyleri (Ortalama±SD)**

Ölçüm zamanı	İMA (ABSU)	dİMA (ABSU)
<b>Başlangıç</b> (n: 48)	0.71±0.31	0.72±0.31
<b>6. saat</b> (n: 38)	0.67±0.31	0.64±0.27
<b>12. saat</b> (n: 35)	0.66±0.40	0.63-0.37
<b>24. saat</b> (n: 45)	0.68±0.31	0.64±0.31
<b>48. saat</b> (n: 49)	0.65±0.28	0.64±0.29
<b>72. saat</b> (n: 49)	0.70±0.30	0.71±0.33
<b>5. gün</b> (n: 47)	0.62±0.28	0.63±0.28
<b>10. gün</b> (n: 48)	0.65±0.22	0.67±0.19

İMA: İskemi modifiye albümin, dİMA: Düzeltilmiş iskemik modifiye albümin

Çalışma grubu vakalarında tedavinin 10. gününde ölçülen başlangıçta ölçülen İMA ve dİMA düzeyleri başlangıçta ölçülenlerle karşılaştırıldığında daha düşük olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17. Çalışma grubu vakalarında başlangıçta ve tedavinin 10. gününde ölçülen İMA ve dİMA düzeyleri (Ortalama±SD)**

Parametre (ABSU)	Başlangıç	10.gün	p
İMA	0.71±0.31	0.65±0.22	>0.05
dİMA	0.72±0.31	0.67±0.19	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, dİMA: Düzeltilmiş iskemi modifiye albümin

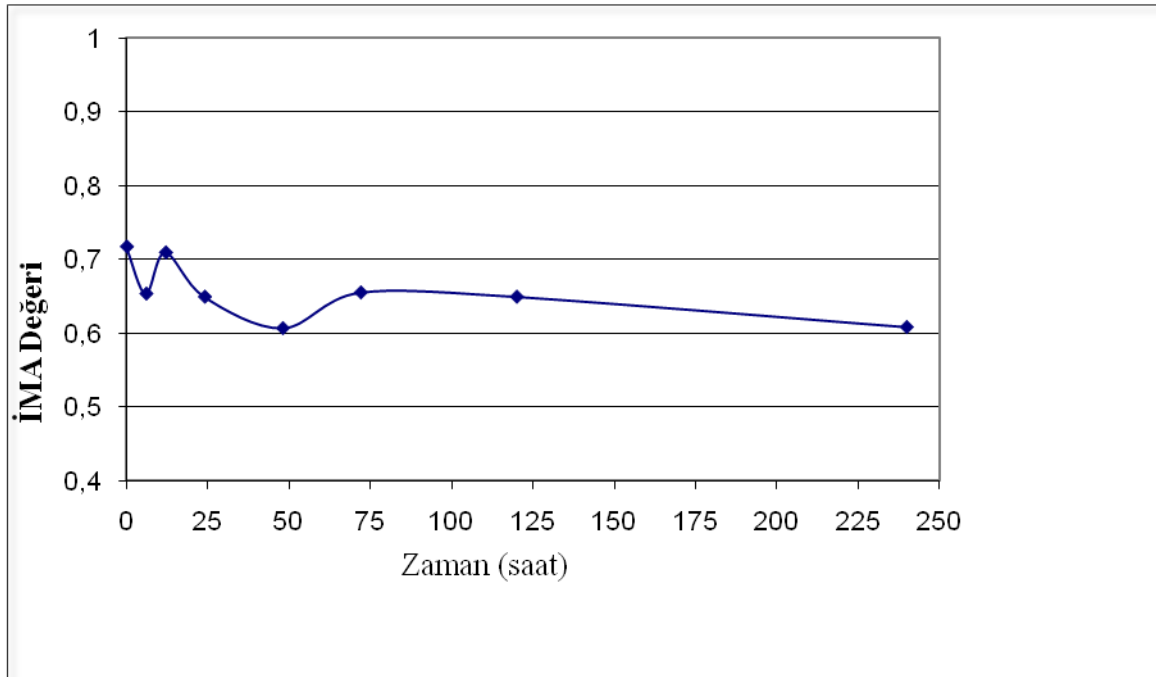
Belirlenen zamanların hepsinde İMA ölçümü yapılabilen 19 vakanın ilk 5 günde ölçülen İMA düzeyleri dalgalanma gösterdi. 10. günde yapılan ölçümlerde ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 5. güne göre bir azalma gözlemlendi ( $p>0.05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. Çalışma grubunda belirlenen tüm zamanlarda ölçüm yapılan 19 vakanın İMA ve dİMA değerleri (Ortalama±SD)**

Ölçüm zamanı	İMA (ABSU)	dİMA (ABSU)
<b>Başlangıç</b> (n:19)	0.72±0.34	0.74±0.34
<b>6. saat</b> (n:19)	0.65±0.26	0.65±0.23
<b>12. saat</b> (n:19)	0.71±0.35	0.70±0.32
<b>24. saat</b> (n:19)	0.65±0.27	0.64±0.28
<b>48. saat</b> (n:19)	0.61±0.30	0.60±0.30
<b>72. saat</b> (n:19)	0.66±0.28	0.64±0.25
<b>5. gün</b> (n:19)	0.65±0.27	0.66±0.23
<b>10. gün</b> (n:19)	0.61±0.19	0.65±0.18

İMA: İskemi modifiye albümin, dİMA: Düzeltilmiş iskemi modifiye albümin

Şekil 4'te çalışma grubunun tüm zamanlarda ölçüm yapılabilen 19 vakasında ölçülen İMA değerinin zamana göre değişimi grafiksel olarak gösterilmiştir.



**Şekil 4. Çalışma grubunda tüm zamanlarda ölçüm yapılabilen 19 vakanın İMA değerlerinin zamana göre değişimi**

Çalışma grubunda gebelik yaşı 37 hafta altında olanlar ile 37 hafta üzerinde olanların başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19. Çalışma grubunda gebelik yaşına göre başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri [Ortalama±SD (Min-Max)]**

Parametre (ABSU)	Gebelik haftası $\leq 36^{6/7}$ hafta	Gebelik haftası $\geq 37$ hafta	p
İMA	0.77±0.33 (1.11-1.47)	0.62±0.26 (1.19-1.15)	>0.05
dİMA	0.78±0.34 (1.13-1.52)	0.63±0.26 (0.21-1.18)	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, dİMA: Düzeltilmiş iskemi modifiye albümin

Çalışma ve kontrol gruplarında gebelik yaşı ve postkonsepsiyonel yaş ile başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Çalışma grubunda postnatal yaş ile İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak

anlamli pozitif korelasyon saglandigi halde ( $r: 0.319, p<0.05$ ), mdİMA düzeyleri ile korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubunda cinsiyete göre başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20. Çalışma ve kontrol gruplarında cinsiyete göre başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri (Ortalama±SD)**

Parametre (ABSU)	Çalışma		P
	Kız/Erkek	Kontrol Kız/Erkek	
İMA	0.70±0.38 / 0.72±0.29	0.62±0.08 / 0.60±0.15	>0.05
dİMA	0.73±0.40 / 0.72±0.28	0.64±0.13 / 0.61±0.14	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, dİMA: Düzeltilmiş iskemi modifiye albümin

Çalışma başlangıcında (tedavi öncesi) ölçülen İMA ve dİMA düzeyleri Töllner sepsis skoru 5-9 puan arası olanlarda sırası ile 0.7±0.3 ve 0.8±0.4; 10-14 puan arası olanlarda 0.8±0.3 ve 0.8±0.3; 15 ve üzeri puanı olanlarda 0.6±0.3 ve 0.6±0.2 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 21).

Tedavinin 10. gününde de Töllner sepsis skoruna göre yapılan istatistiksel analizler sonucunda da aralarında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21. Çalışma grubunun Töllner sepsis skorlamasına göre başlangıç ve tedavinin 10. günündeki İMA ve dİMA düzeyleri (Ortalama±SD)**

Parametre (ABSU)	Töllner sepsis skoru			p
	5-9 puan	10-14 puan	≥15 puan	
Başlangıç İMA	0.72±0.33	0.75±0.31	0.62±0.25	>0.05
Başlangıç dİMA	0.76±0.35	0.76±0.30	0.56±0.22	>0.05
10. gün İMA	0.66±0.22	0.40±0.11	0.61±2.28	>0.05
10. gün dİMA	0.68±0.18	0.39±0.15	0.62±0.29	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, dİMA: Düzeltilmiş iskemi modifiye albümin

Çalışma grubunda Töllner sepsis skoru ile İMA ve dİMA arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).



Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsis vakaları, başlangıçta ve tedavinin 10. gününde ölçülen İMA ve dİMA düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22. Çalışma grubunda ölçülen İMA ve dİMA düzeylerinin sepsis tipine göre karşılaştırması (Ortalama±SD)**

Parametre (ABSU)	EBNS (n: 11)	GBNS (n:43)	p
Başlangıç İMA	0.65±0.35	0.73±0.30	>0.05
Başlangıç dİMA	0.71±0.38	0.73±0.30	>0.05
10. gün İMA	0.63±0.15	0.65±0.23	>0.05
10. gün dİMA	0.70±0.21	0.66±0.19	>0.05

EBNS: Erken başlangıçlı sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı sepsis, İMA: İskemi modifiye albümin, dİMA: Düzeltilmiş iskemi modifiye albümin

Kan kültüründe üreme olan ve olmayan sepsis vakalarının başlangıç ve 10. gün İMA ve dİMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan sepsis vakalarının başlangıç ve 10. gün İMA ve dİMA düzeyleri (Ortalama±SD)**

Parametre (ABSU)	Kan kültüründe üreme olanlar (n: 25)	Kan kültüründe üreme olmayanlar (n:26)	p
Başlangıç İMA	0.67±0.26	0.74±0.35	>0.05
Başlangıç dİMA	0.66±0.27	0.76±0.34	>0.05
10. gün İMA	0.67±0.18	0.62±0.25	>0.05
10. gün dİMA	0.71±0.20	0.62±0.18	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, dİMA: Düzeltilmiş iskemi modifiye albümin

Çalışmaya alınan hasta grubundaki 54 hastanın 12'si (%22) sepsise eşlik eden hastalıklar nedeniyle exitus oldu. Exitus olan vakalar ile yaşayan vakalar, başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 24).

**Tablo 24. Çalışma grubunda exitus olan vakalar ile yaşayan vakaların başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri (Ortalama±SD)**

Parametre (ABSU)	Exitus olanlar (n: 22)	Yaşayanlar (n:78)	p
İMA	0.80±0.43	0.69±0.28	>0.05
dİMA	0.78 ±0.43	0.71±0.29	>0.05

İMA: İskemi modifiye albümin, dİMA: Düzeltilmiş iskemi modifiye albümin

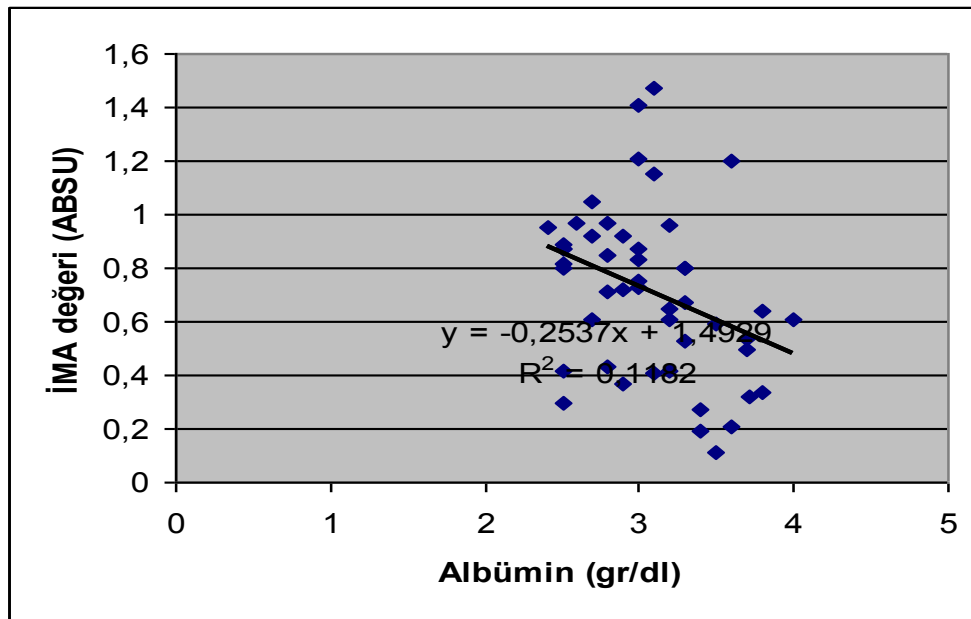
Çalışma grubunun Hb düzeyleri ile İMA ve dİMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubunda başlangıçta ölçülen I/T oranı olguların 17'sinde (%31.5) 0.2 ile 0.4 arasında 37'sinde (%68.5) ise 0.4 ve üzerinde idi. Başlangıçta ölçülen I/T oranının ortalaması  $0.6\pm 0.2$  iken 10. günde ölçülen I/T oranı  $0.2\pm 0.1$  idi ( $p<0.05$ ). Çalışma grubunun I/T oranı ile İMA ve dİMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubunun başlangıç CRP ve PCT düzeyleri ile İMA ve dİMA düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubunun İMA ve dİMA düzeyleri ile laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubunun ortalama albümin düzeyi  $3.1\pm 0.4$  gr/dl iken, kontrol grubunun ortalama albümin değeri  $3.5\pm 0.3$  gr/dl idi ( $p>0.05$ ). Çalışma grubunun başlangıç İMA düzeyleri ile albümin düzeyleri arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak zayıf-orta derecede anlamlı bir korelasyon saptandı ( $r:-0,343, p<0.05$ ) (Şekil 5). Başlangıç dİMA düzeyi ile albümin düzeyi arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).



Şekil 5. Çalışma grubunun İMA düzeyleri ile albümin düzeyi arasındaki ilişki

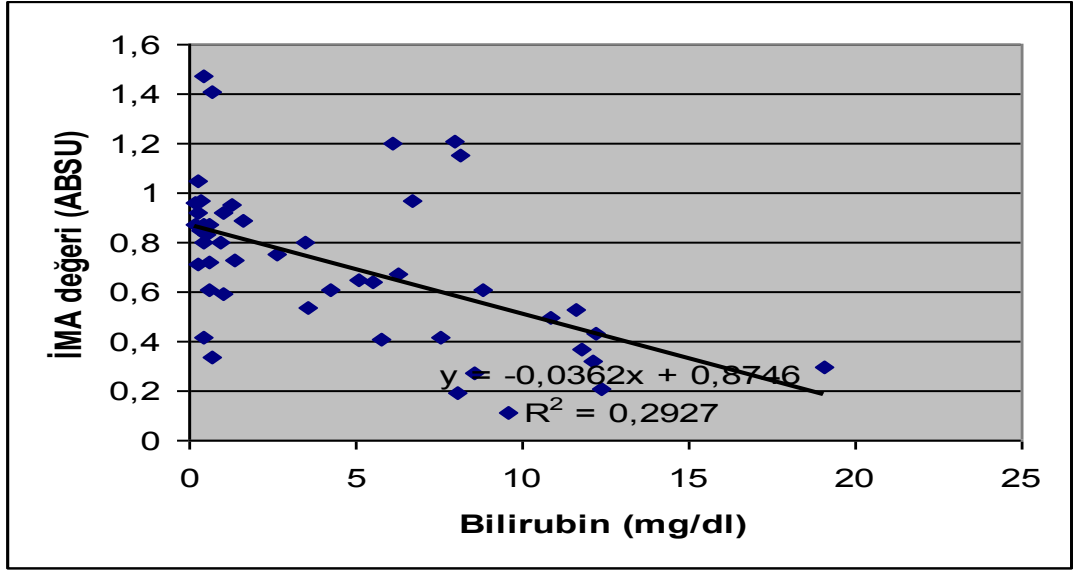
Çalışma grubunun ortalama total bilirubin düzeyi  $4.1 \pm 4.5$  mg/dl iken kontrol grubununki  $3.4 \pm 2.6$  mg/dl idi ( $p > 0.05$ ). Çalışma grubunda bilirubin düzeyi 5 mg/dl altında olanlar ile 5 mg/dl ve üzerinde olanların İMA ve dİMA düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 25).

Tablo 25. Çalışma grubunda vakaların bilirubin düzeyine göre İMA ve dİMA ölçümlerinin karşılaştırılması

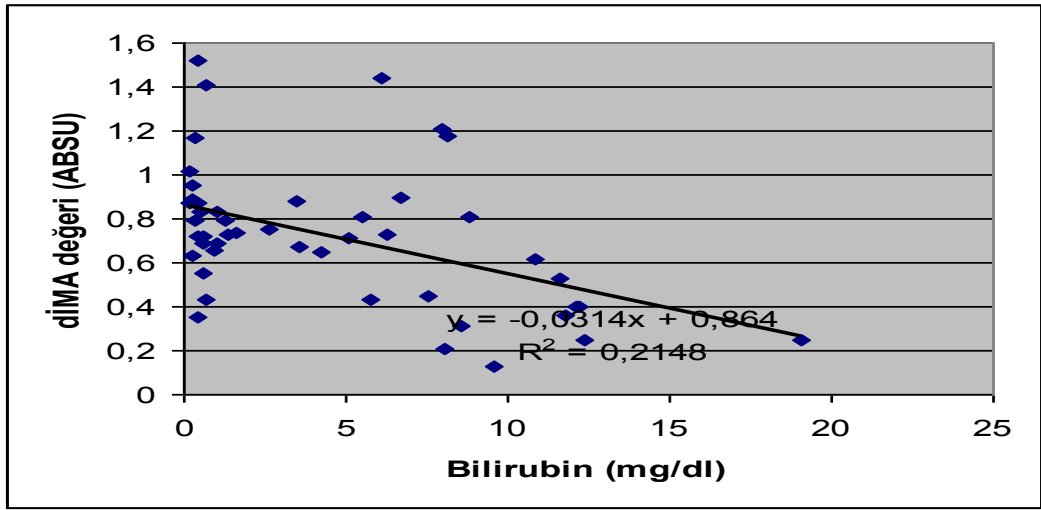
Parametre (ABSU)	Bilirubin < 5 mg/dl (n:34)	Bilirubin $\geq$ 5 mg/dl (n:20)	p
İMA	$0.82 \pm 0.24$	$0.56 \pm 0.34$	<b>&lt;0.05</b>
dİMA	$0.80 \pm 0.25$	$0.61 \pm 0.37$	<b>&lt;0.05</b>

İMA: İskemi modifiye albümin, dİMA: Düzeltilmiş iskemi modifiye albümin

Çalışma grubunun başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri ile total bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korelasyonlar saptandı (sırası ile,  $r = -0.559$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.479$ ,  $p < 0.001$ ) (Şekil 5, 6).



Şekil 6. Çalışma grubunun İMA düzeyleri ile total bilirubin düzeyi arasındaki ilişki



Şekil 7. Çalışma grubunun dİMA düzeyleri ile total bilirubin düzeyi arasındaki ilişki

## 5. TARTIŞMA

Neonatal sepsis yenidoğanlarda mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindedir. Klinik bulguların özgün olmaması, tanı ve tedavideki zorluklar nedeni ile neonatal sepsis hala önemli bir hastalık tablosudur. Hastalığın fatal ve hızlı seyretmesi, etkenin kültürde üretilmesi için belirli bir süreye ihtiyaç duyulması gibi nedenlerle sepsis şüphesi olan her bebeğe antibiyotik tedavisi başlanılmalıdır. Bu durum; sepsis olmayan hastada gereksiz antibiyotik kullanımı, normal floranın tahribatı, antibiyotik direnci, hastanede kalış süresinin uzaması ve buna bağlı olarak enfeksiyon sıklığı ve ekonomik yükün artması gibi riskleri de beraberinde getirmektedir.

Yenidoğan sepsisinin kesin tanısı kan kültüründe etken ajanın üretilmesiyle konulur. Ancak etkenin üretilebilmesi için kanın alınışından itibaren en az 48 saatlik bir süre geçmesinin gerekliliği, bazı mikroorganizmaların üretilmesindeki güçlükler ve kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflik gibi olumsuzlukları bulunmaktadır (12). Bu nedenle sepsisin erken tanısının mutlaka diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile desteklenmesi gerekmektedir. Hastaların en hızlı şekilde doğru tanı ve tedaviyi alabilmelerini sağlamak ve hastanede yatış sürelerini kısaltmak amacıyla yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu çalışmada, iskemiye özgül bir belirteç olan İMA'nın sepsis tanısında ve takibinde alternatif bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı incelenmiştir.

Düşük doğum ağırlığı, prematürite, hastanede yatış süresinin uzaması ve invazif girişimler (kateter, endotrakeal tüp vs.) enfeksiyon ve sepsis riskini artıran başlıca faktörlerdir. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler enfeksiyonlara daha yatkındırlar (23). Bu çalışmada, vakaların ortalama gebelik yaşı 32.9 hafta ve doğum ağırlığı 2103 gr idi. Yenidoğan sepsisi erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha fazla görülmektedir (8). Çalışmamızda sepsisli 54 vakanın 15'i kız, 39'u erkek olup sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Yenidoğan sepsisi, yaygın ve birçok sistemi etkileyebilen bir hastalıktır. Sıklıkla da respiratuar sistem enfeksiyonlarıyla birlikte görülmektedir (47). Üriner sistem enfeksiyonuyla olan birlikteliği ise daha nadirdir (47). Çalışmamızda da sepsise en sık eşlik eden enfeksiyon hastalığı pnömoni idi.

Sepsis tanısı daha çok klinik bulgular ve diğer yardımcı tanısal testlere dayanılarak konulmaktadır. En sık rapor edilen sepsise ait semptom ve bulgular; emmede azalma veya emmeme, sarılık, hipoaktivite, huzursuzluk, apne ve batın distansiyonudur (21). Çalışmamızda ise en sık saptanan sepsis bulguları hipoaktivite (%63), solunum sıkıntısı (%54), emme güçlüğü (%50), siyanoz (%39), abdominal distansiyon (%33) ve apne (%30) idi.

Sepsis tanısında değişik skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı ise Töllner sepsis skorlamasıdır (41). Bu çalışmada tedavi öncesi hesaplanan Töllner sepsis skorunun ortalaması 10.3 iken, tedavi başladıktan 10 gün sonra 2.8 idi. Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında skorda belirgin derecede düşme olduğu gösterildi. Bu durum, diğer sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde; sepsis şüphesi olan bebeklerin klinik değerlendirmesinde Töllner sepsis skorlamasının güvenilir bir yöntem olduğu yönündeki raporları desteklemektedir.

Sepsisin kesin tanısı etken mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesi ile konulmaktadır. Yenidoğanlarda sepsis tanısını koymada kan kültürü duyarlılığının %50-80 olduğu bildirilmiştir (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise neonatal sepsisli olgularda kan kültüründe üreme oranı %47 olarak rapor edilmiştir (108). Bizim çalışmamızda ise kan kültüründe üreme oranı %46 olarak saptanmıştır. Vakalarımızda üreme oranlarının kısmen düşük oluşu hastaların önemli bir kısmının (%48) tanı öncesi antibiyotik kullanıyor olmaları ile ilgili olabilir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada neonatal sepsislerin %37'sinin EBNS ve %63'ünün GBNS olduğu bildirilmiştir (109). Çalışmamızda ise kan kültüründe üreme olan 25 olgunun 11'i (%20) EBNS ve 43'ü (%80) GBNS idi. Geç başlangıçlı neonatal sepsisli bebekler genellikle doğumdan sonra haftalarca hastanede tedavi görmüş prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir (9). Bu bebeklerde sepsis riskini artıran en önemli faktör yapılan invazif işlemlerdir. Çalışmamızda da GBNS oranının fazla olması, hastalarımızın 35'inin (%65) prematüre, 33'ünün (%61) düşük doğum ağırlıklı ve 35'inin (%65) de başka bir merkezden sevk edilmiş olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Batı ülkelerinde görülen EBNS'te etken mikroorganizma olarak GBS'ler önemini halen korumaktayken, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde Gram negatif bakterilerin sıklığının daha fazla olduğu ve en sık görülen patojenlerin Klebsiella türleri ve S. epidermidis olduğu bildirilmiştir (15,16,21). Çalışmamızda 11 vakaya EBNS tanısı konulmuş olup bunların ancak 4'ünün kan kültüründe üreme saptanmıştır. Kan kültürlerinde saptanan mikroorganizmalar S. epidermitis, E.coli, K.pneumoniae ve E.cloaca idi. Gelişmekte olan ülkelerde EBNS etkeni olarak Gram negatif bakterilerin ön planda olması; bebeklerin doğumda ve doğum sonrasında hijyenik olmayan koşullarda hizmet alıyor olmaları ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (15).

Geç başlangıçlı neonatal sepsisin en sık görülen etkeni bütün dünyada KNS'dir (10). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da geç başlangıçlı sepsiste en sık izole edilen patojenin KNS olduğu rapor edilmiştir (16). Bizim çalışmamızda ise 43 vakaya geç neonatal sepsis tanısı konulmuş olup bunların 21'inin (%49) kan kültüründe üreme tespit edilebilmiştir. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar sıklık sırasına göre stafilokoklar, kandida türleri, E. cloaca, E.coli, Citrobacter freundii ve Klebsiella idi. Kandida dışındaki mikroorganizma profili literatürle uyumludur. Çalışmamızda Kandidaların sık görülmesi, hasta grubumuzun çoğunluğunun prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olması, bu bebeklere uygulanan invazif işlemlerin fazla olması ve sık antibiyotik kullanmak zorunda kalınması ile ilgili olabilir.

Tam kan sayımı ve total lökosit sayısı enfeksiyon tanısında yaygın olarak kullanılan parametreler olmasına karşın, duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür. Yapılan bazı çalışmalarda neonatal sepsis başlangıcında hastaların 2/3'ünde anormal beyaz küre sayıları tespit edilmiş olmasına rağmen, diğer bazı serilerde bu oranın %80-90 olduğu rapor edilmiştir (110,111). Çalışmamızda hasta grubunun ortalama total lökosit sayısı  $15142/\text{mm}^3$  olup 11 vakada lökositoz (%20), 5 vakada ise lökopeni (%9) saptanmıştır. Bu değerler literatürdeki verilerden daha düşüktür.

Trombosit sayısının azalması, yenidoğan sepsisinin geç döneminde ortaya çıkan nonspesifik bir bulgudur (21,110). Yapılan bazı çalışmalarda sepsisli yenidoğanlarda trombositopeni görülme oranı %10-60 olarak saptanmıştır (111). Bizim çalışmamızda ise tanı sırasında trombositopeni görülme oranı %35 olup literatür ile uyumludur.

Prokalsitonin ve CRP yenidoğan sepsisi tanısında en sık kullanılan akut faz reaktanlarıdır. Yapılan çalışmalarda CRP ve PCT'nin neonatal sepsis tanısında yararlı

olduğu gösterilmiştir (107). Yıldız ve arkadaşları (112) tarafından yapılan bir çalışmada PCT için duyarlılık ve özgüllüğün sırası ile %92 ve %94, CRP için ise %87 ve %86 olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise PCT için duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %48 ve %100, CRP için %48 ve %87 olduğu rapor edilmiştir (107). Bizim çalışmamızda sepsisli hastalarda tedaviye başlamadan önce ölçülen CRP %83 oranında pozitif iken, PCT %54 oranında pozitif idi.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda İMA'nın akut dönemdeki doku iskemisi ve oksidatif stres durumunu gösteren yeni bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen ürünlerinin salınmasına bağlı olarak albüminin N terminal bölgesinin hasara uğradığı düşünülmektedir (113). Sepsiste de serbest radikallerin arttığı ve bu artışın sepsis patogeneğinde etkin rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda sepsisli yenidoğanlarda serum SOD, ksantin oksidaz, glutasyon peroksidaz ve malondialdehit düzeylerinin yükseldiği, ürik asit ve albümin düzeylerinin ise azaldığı rapor edilmiştir (114-116). Oksidatif stres, sepsiste ve multisistem disfonksiyonu olan hastalarda organ hasarını artırmaktadır (36). Bunlardan hareketle sepsiste İMA düzeyinin artabileceği düşünülerek çalışmamızda İMA düzeyi çalışılmıştır.

İMA'nın oluşum ve etki mekanizması hakkında cevaplanmamış çok sayıda soru bulunmaktadır (85). İnvivo şartlarda İMA'nın iskemiye cevaben oluştuğu ve etkin bir endojen oluş mekanizması bulunduğu düşünülmektedir (117). Akut iskemi boyunca ortaya çıkan geçiş metallerinin albümine afinitesinin azalması, plazmada biyolojik olarak aktif serbest Co iyonlarının konsantrasyonunu artırmaktadır. Kobalt klorid; organizmanın hipoksiye karşı oluşturduğu eritropoez ve anjiogenez gibi yanıtları uyaran bir kimyasal indükleyicidir. Bunu, hedef genomik zincirde HIF-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor)'nın aktivitesini indükleyerek yaptığı düşünülmektedir. HIF-1 $\alpha$ 'nın düzenlediği genler; anjiogenetik büyüme faktörleri (anjiopoetin, eritropoetin, vasküler endotelial growth faktör, insülin growth faktör-2, plesantal growth faktör, platelet ile ilişkili growth faktör beta), sitokinler (transforming growth faktör alfa-beta 9), survival faktörler ve proapoptotik proteinler (RTP80, NIX)'dir. Kobalt'ın reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu yoluyla HIF-1 $\alpha$ 'yı stabilize ettiği iddia edilmektedir. Bundan hareketle İMA oluşumunun, HIF yolunu modüle ederek iskemik hasarın ilerlemesini kısıtlayan yararlı bir süreç olduğu düşünülmektedir (117).



Literatürde pediatrik yaş grubunda İMA ile ilgili rapor edilmiş birkaç adet çalışma bulunmasına rağmen yenidoğan döneminde rapor edilmiş çalışmaya rastlanmadı. Doğumları komplike ve nonkomplike olan yenidoğanların kord kanı İMA düzeyleri ile sağlıklı erişkinlerin İMA düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; doğumu komplike olan bebeklerin İMA düzeylerinin nonkomplike olanlara göre %50 oranında daha yüksek olduğu, ciddi fetal hipoksisi (Apgar 5) bulunan vakalarda ise İMA düzeylerinin %300'den daha fazla yükseldiği bildirilmiştir (99). Bu nedenle İMA'nın hipoksik fetal distrese cevap olarak arttığı düşünülmüştür. Aynı çalışmada doğumu nonkomplike olan yenidoğanların kord kanı İMA düzeylerinin erişkin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ise, kord kanı İMA düzeylerinin daha yüksek bulunduğu ve bu durumun kord kanı albümin konsantrasyonunun erişkin gruba göre daha düşük olması ile izah edilebileceği belirtilmiştir (99).

Erişkinlerde yapılan birkaç çalışmada İMA'nın cinsiyet ve yaş ile değişmediği bildirilmiştir (89,95). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak cinsiyet ile İMA düzeyinin değişmediği saptanmıştır. Ancak yaş ile İMA düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda, çalışma grubunun yaşı kontrol grubuna göre belirgin yüksek ve vaka sayımız yetersiz olduğu için bu konuda kesin bir yorum yapmak mümkün değildir.

Gebelik haftası ve İMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma rapor edilmiştir. Bunlardan ilki Gafsoy ve arkadaşlarının (101) yaptığı çalışma olup, sağlıklı ve preeklampitik gebelerden oluşan iki farklı çalışma grubuyla gerçekleştirilmiştir. Söz konusu çalışmada, farklı gebelik haftalarındaki (<30 hafta, 30-35 hafta, >35 hafta) maternal İMA düzeylerine bakılmış ve her bir grupta İMA sonuçları kendi arasında karşılaştırılmıştır. Sonuçta maternal İMA düzeylerinin gebelik haftası ile değişiklik göstermediği, ancak preeklampitik grupta sonuçların daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada ise; gebelik yaşına uygun ağırlıktaki bebekler (ortalama gebelik yaşı 39.1 hafta) ile intrauterin gelişme gerilikli (ortalama gebelik haftası 38.3 hafta) bebeklerin kord kanı İMA düzeyleri karşılaştırılmış ve sonuçta her iki grubun İMA düzeyleri arasında fark bulunmadığı ve kord kanı İMA düzeylerinin gebelik haftası ile değişiklik göstermediği rapor edilmiştir (118). Bizim çalışmamızda da gebelik haftası ve postkonsepsiyonel yaş ile İMA arasında korelasyon saptanmamıştır.

İskemi modifiye albümin ile hemoglobin (Hb) düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, periferik kan İMA ve Hb düzeyi arasında negatif yönde bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (119). Anemik hastalardaki İMA yüksekliğinin, Hb düzeyindeki düşüklüğe bağlı olarak gelişen hipoksinin metal bağlama kapasitesinde değişikliğe yol açması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Türedi ve arkadaşlarının (120) kronik böbrek yetmezlikli olup Hb düzeyi yüksek ve düşük olan erişkin hastalarda yaptığı çalışmada ise, gruplar arasında İMA düzeyi bakımından fark saptanmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da Hb ve İMA düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Literatürde CRP ve İMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Ükinç ve arkadaşları (121) tarafından makrovasküler bozukluğu ve akut iskemik bulguları bulunmayan Tip 2 diabetli 50 hasta ve sağlıklı 30 birey üzerinde yapılan çalışmada, İMA ile CRP arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve sonuçta diabetik hastalardaki İMA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve plazma İMA ve CRP düzeyleri arasında doğrusal bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Hacker ve arkadaşlarının (122) yaptığı diğer bir çalışmada, periferik vasküler hastalığı bulunan 21 erişkin hastada İMA ve CRP düzeyleri arasında doğrusal korelasyon bulunduğu rapor edilmiştir. Bunların aksine Gugliucci ve arkadaşlarının (99) çalışmasında kord kanı CRP ve İMA düzeyleri arasında korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da periferik kan İMA ve CRP düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Literatürde İMA ve laktat düzeyleri arasındaki ilişki konusunda da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Zapico-Muniz ve arkadaşları (123); laktat ve İMA düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunduğunu ve her 4-5 mmol/l laktat artışının İMA düzeyinde %8-9 oranında azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir. Falkensammer ve arkadaşları ise (124) İMA ve laktat düzeyleri arasında korelasyon bulunmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ne İMA ne de dİMA ile laktat düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır.

Literatürde, albümin konsantrasyonlarında normalden sapma durumunda dİMA düzeyinin hesaplanması gerektiği bildirilmektedir (102,125). Apple ve arkadaşları (126) albümin düzeylerinin <2 g/L veya >5 g/L olması halinde İMA sonuçlarının dikkatli yorumlanması gerektiğini bildirmektedirler. Albümin, bir antioksidan olduğundan dolayı sepsiste düzeyi giderek azalmaktadır (114,115). Bizim çalışmamızda da sepsisli vakalarda

albümin düzeyleri başlangıç değerlere göre izlemde azalmış ve bundan dolayı da dİMA düzeylerinin hesaplanmasına gerek görülmüştür.

Rapor edilmiş çalışmaların çoğunda albümin ile İMA düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (100,125,127,128). Zapıco-Munitz ve arkadaşları (124) tarafından yapılan bir çalışmada albümin düzeyindeki her %1'lik değişikliğin İMA değerinde karşıt yönde %2'lik bir değişime neden olduğu gösterilmiştir. Bunun aksine Roy ve arkadaşları (113) İMA ve albümin düzeyleri arasında korelasyon bulunmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu olarak İMA ve albümin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda, yoğun egzersiz sonrasında gelişen intravasküler volüm azalmasına bağlı hemokonsantrasyon veya intravenöz sıvı infüzyonuna bağlı olarak meydana gelen hemodilüsyon sonucunda serum albümin konsantrasyonunda meydana gelebilecek herhangi bir değişikliğin, Co bağlanmasını etkileyebileceği ve sonuçta da İMA düzeyinin yanlış ölçülmesine neden olabileceği bildirilmiştir (96,127). Bağlanmamış Co'nın miktarı İMA'nın konsantrasyonu ile direkt olarak ilişkilidir (127). Bizim çalışmamızda da bazı vakalara sepsise bağlı olarak gelişen hipotansiyon nedeni serum fizyolojik veya koagülasyon bozukluğu nedeniyle taze donmuş plazma verilmiştir. Bu uygulamaların İMA sonuçlarımızı etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

Bilirubin de albümin gibi bir antioksidan madde olup  $O_2^-$  ve hidroksil radikalleri toplayıcısı olarak görev yapmaktadır (32). Bildiğimiz kadarıyla literatürde bilirubin ve İMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışma rapor edilmemiştir. İlk olarak bizim çalışmamızda İMA ile bilirubin düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Ancak bilirubin ile İMA düzeyleri arasındaki ilişkinin net olarak belirlenmesi için daha geniş vaka serileri içeren çalışmalara gereksinim vardır.

David Bar ve arkadaşları (86) tarafından yapılan bir çalışmada; anjiyografi ile geçici iskemi meydana getirilen hastalara anjioplasti yapıldıktan hemen sonra ölçülen İMA düzeylerinin bazal değere göre belirgin derecede yüksek olduğu ve yaklaşık 6 saat sonra bazal seviyeye düştüğü gösterilmiştir. Bundan hareketle çalışmamızda sepsisli vakalardan hastalığın erken döneminde 6 saatlik periyodlarla kan alınarak İMA'nın sepsisli hastalardaki seyri belirlenmesine çalışılmıştır.

İskemi modifiye albümin'in doğal seyri halen tam olarak bilinmemektedir (98). Son zamanlarda rapor edilen çalışmalarda, İMA'nın sadece iskeminin etkisiyle değil,

reperfüzyon hasarına bağlı olarakta oluşabileceği bildirilmektedir (92). Reperfüzyon hasarı, iskemi periyodunu izleyen yeniden kanlanma döneminde doku ya da organlarda meydana gelen hasar olarak tanımlanmaktadır (129). Organ iskemisi süresince Cu salınımında artış olduğu ve bunun reperfüzyonun erken fazında oluşan doku hasarında etkili olduğu iddia edilmektedir (130). Deneysel çalışmalarda, reperfüzyonun başlangıcında koroner kan akımındaki Cu seviyesinin yükselmeye başladığı, iskemi süresi uzadıkça bu artışın devam ettiği ve Cu seviyesi ile kardiyak hasarın derecesi arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (87,131). Reperfüzyon hasarından esas sorumlu tutulan faktör SOR'dur ve oluşan Cu serbest radikal reaksiyonlarını katalize etmektedir (113,129). N-terminali hasarlı olan albümine Cu bağlanarak Co'nun bağlanmasını engellemekte ve sonuçta İMA düzeyini artırmaktadır. Çünkü Cu'nun albümine bağlanma kapasitesi Co'dan çok daha kuvvetlidir (84). Uzamış iskemi durumunda hemodinamik parametrelerde de (nabız, tansiyon vb) hızla bozulma olduğu gösterilmiştir (87). Bizim çalışmamızda da hastaların tedavi öncesi ve sonrası sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu saptanmıştır.

Azalmış kan akımı yetersiz oksijenizasyona, anaerobik metabolizmaya ve laktik asidoza yol açabilir ve dolayısıyla da İMA düzeyleri artabilir (99). Çalışmamızda sepsisli yenidoğanlarda İMA düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, tedavi ile zaman içinde azaldığı ve kontrol grubuna yakın düzeye düştüğü gösterilmiştir. On günlük izlem süresince hastalarımızın ortalama İMA düzeylerinin, ilk 5 günlük sürede düzensiz bir değişim sergilediği (azalma veya artma) görülmüştür. Özellikle ilk günlerdeki İMA dalgalanmalarının, albümin ve bilirubin düzeylerindeki anormalliklere veya uygulanan sıvı ve/veya inotropik ajanların etkisi ile oluşması muhtemel reperfüzyon hasarına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

İskemi modifiye albümin ile ilgili standardizasyon problemleri bulunmaktadır. Literatürde İMA hakkında çok sayıda rapor edilmiş çalışma olmasına rağmen bu çalışmaların çoğunda farklı referans aralıkları kullanılmıştır (83,94,132-134). Ayrıca İMA konsantrasyonlarının coğrafik bölge, diyet, çevresel, etnik ve bireysel faktörlere bağlı olarak değişebileceği bildirilmiştir (89,95). Afrika kökenli sağlıklı 34 siyah çocuk ve İtalyan kökenli 34 beyaz çocukta yapılan bir çalışmada, Afrikalı siyah çocuklarda İMA'nın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (135). Bu nedenle farklı coğrafik bölgeler için referans aralıklarının belirlenmesi gerekmektedir (95).

Sonuç olarak; Bu çalışma, sepsisli yenidoğanlarda yapılmış ilk çalışmadır ve vaka sayısı kısmen azdır. Bu nedenle İMA'nın sepsisteki tanısal ve prognostik değerini daha iyi gösterebilmek, neonatal ve pediatrik dönemde İMA'nın referans aralıklarını oluşturabilmek için; daha geniş vaka serisi içeren çalışmalara gereksinim vardır.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, sepsis tanısı konulan 54 hasta ve sağlıklı 30 yenidoğandan alınan kan örneklerinde İMA düzeyleri çalışıldı, dİMA hesaplandı ve İMA ile dİMA'nın yenidoğan sepsisinin tanı ve izlemindeki değeri incelendi.

### **Elde edilen sonuçlar şunlardır:**

1. Sepsisli olgularda en sık görülen klinik bulgular sırasıyla hipoaktivite (%63), solunum sıkıntısı (%54), emme güçlüğü (%50) ve cutis marmoratus (%50) idi.
2. Çalışma grubunda sepsis tanısı konulduğunda yapılan Töllner sepsis skorlamasının ortalama puanı  $10.3 \pm 3.6$  iken, tedavinin 10. gününde  $2.8 \pm 4.5$  idi.
3. Sepsisli vakaların %20'si EBNS, %80'i GBNS idi.
4. Alınan kan kültürlerinin %46'sında üreme saptandı ve en fazla üreyen mikroorganizmalar stafilokok (%32) ve kandida (%28) türleri idi.
5. Çalışma başlangıcında (sepsis tanısı konulduğu anda) çalışma grubunun %83'ünde CRP, %53'ünde PCT pozitif idi.
6. Çalışma grubunun ortalama başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi ( $p < 0.05$ ).
7. Çalışma grubunda farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde İMA ve dİMA düzeyleri dalgalı seyir gösterdi.
8. Çalışma grubunda başlangıçta ölçülen ortalama İMA ve dİMA düzeyleri tedavinin 10. gününde ölçülenlere göre yüksek bulunmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).
9. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan vakaların başlangıç ve 10.gün İMA ve dİMA düzeyleri arasında fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).
10. Exitus olan vakalar ile yaşayan vakaların başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

11. Çalışma ve kontrol gruplarında gestasyonel ve postkonsepsiyonel yaşlar ile başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).
12. Kız ve erkek vakalarda ölçülen İMA ve dİMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
13. Töllner sepsis skoru ile İMA ve dİMA düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).
14. Çalışma grubunun başlangıç Hb, CRP, PCT ve laktat düzeyleri ile İMA ve dİMA düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).
15. Çalışma grubunun başlangıç İMA düzeyleri ile albümin düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ( $r:-0.343$ ,  $p<0.05$ ).
16. Çalışma grubunun başlangıç İMA ve dİMA düzeyleri ile total bilirubin düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ( $r:-0.559$ ,  $p<0.001$ ).

#### **Yorum ve Öneriler:**

Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız, sepsisli yenidoğanlarda İMA'nın tanısal ve prognostik değerini belirlemeye yönelik rapor edilmiş ilk çalışmadır. Sepsisli vakalarda sağlıklı olanlara göre İMA düzeyleri yüksek olmasına rağmen elde edilen bulgularla İMA'nın sepsis tanısında veya izleminde bir belirteç olarak kullanılabileceğini iddia etmek mümkün değildir. Vaka sayısının azlığı ve İMA'nın pek çok faktörden etkilenebilirliği nedeni ile, bu konuda daha doğru bir yargıya varabilmek için daha geniş vaka serileri içeren çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.

## 7. ÖZET

### İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİNİN YENİDOĞAN SEPSİSİNİN TANI VE İZLEMİNDEKİ DEĞERİ

**Amaç:** Yenidoğan sepsisinin mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle erken tanı ve tedavisi önemlidir. Değişik tanısal ve prognostik testler kullanılmasına rağmen bu testlerin özgüllük ve duyarlılıkları yeterli değildir. Bu çalışma hipoksiye özgül bir belirteç olan iskemi modifiye albüminin (İMA) sepsisin erken tanısı ve prognozunu belirlemedeki rolünü araştırmak amacı ile gerçekleştirildi.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya Mart 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünite'sinde izlenen 54 sepsisli yenidoğan (çalışma grubu) ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde doğan 30 sağlıklı yenidoğan (kontrol grubu) alındı. Sepsis tanısı konulan hastalardan rutin tetkikler için alınan kanların artan miktarlarından tanı anında, 6, 12, 24, 48 ve 72. saatlerde ve 5 ile 10. günlerde, kontrol grubundan ise diğer tetkikler için alınan kanların artan kısmından bir kez İMA düzeyleri ölçüldü. Median albümin değerlerine göre düzeltilmiş İMA (dİMA) düzeyleri hesaplandı. Hem İMA hem de dİMA düzeylerine göre istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

**Bulgular:** Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama gebelik yaşı sırası ile 32.9 ve 36.7 hafta ( $p<0.05$ ), ortalama postkonsepsiyonel yaşı 35.9 ve 36.7 hafta ( $p>0.05$ ), ortalama doğum ağırlığı 2103 ve 2607 gram idi ( $p<0.05$ ). Çalışma grubunun tanı anındaki postnatal yaşı kontrol grubuna göre yüksek iken ( $p<0.05$ ); vücut ağırlığı, doğum şekli ve cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Sepsis tipi, vakaların 11'inde (%20) erken başlangıçlı neonatal sepsis, 43'ünde (%80) geç başlangıçlı neonatal sepsis idi. Çalışma grubu vakalarının 25'inin (%46) kan kültüründe üreme oldu. Çalışma grubunun ortalama başlangıç İMA düzeyleri ( $0.7\pm 0.3$  ABSU) kontrol grubuna ( $0.6\pm 0.1$  ABSU) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ( $p<0.05$ ). Ancak çalışma grubu vakalarında başlangıçta ölçülen İMA düzeyleri tedavinin 10. gününde ölçülenlere göre yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). İMA düzeyleri ile gebelik yaşı ve postkonsepsiyonel yaş, Tölner sepsis skoru, hemoglobin, laktat, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamasına rağmen ( $p>0.05$ ), albümin ve bilirubin düzeyleri arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız İMA'nın sepsisin erken tanısında yararlı, ancak izlem ve prognozunu belirlemede yetersiz bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha doğru bir yargıya varabilmek için daha geniş vaka serileri içeren çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.



## 8. SUMMARY

### THE ROLE OF THE ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW UP OF NEONATAL SEPSIS

**Aim:** Early diagnosis and treatment of neonatal sepsis is important because of its high mortality and morbidity. Despite the use of various diagnostic and prognostic tests, these lack sufficient specificity and sensitivity. This study was intended to investigate the role of ischemia modified albumin (IMA), a specific marker for hypoxia, in the early diagnosis and prognosis of (neonatal) sepsis.

**Materials and Methods:** Fifty-four neonates with sepsis (the study group) monitored at the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Neonatal Intensive Care Unit in Turkey between March 2009 and September 2010 and 30 healthy newborns (control group) born at the Department of Obstetrics and Gynecology were enrolled in the study. IMA levels were measured once from blood left over from that taken for routine tests from patients diagnosed with sepsis at time of diagnosis, at hours 6, 12, 24, 48 and 72 and on days 5 and 10, and from blood left over from that taken for other tests from the control group. Adjusted IMA (aIMA) levels were calculated according to median albumin values. Statistical analysis was performed on the basis of both IMA and aIMA levels.

**Results:** Mean gestational age in the study and control groups was 32.9 and 36.7 weeks ( $p < 0.05$ ), mean postconceptional age 35.9 and 36.7 weeks ( $p > 0.05$ ), and mean birth weight 2103 and 2607 g ( $p < 0.05$ ), respectively. Postnatal age at time of diagnosis was higher in the study group compared to the control groups ( $p < 0.05$ ), while there was no statistically significant difference between the groups in terms of birth weight, type of birth or gender ( $p > 0.05$ ). Sepsis type was early onset neonatal sepsis in 11 (20%) cases and late onset neonatal sepsis in 43 (80%). Growth was present in blood culture in 25 (46%) of the study group cases. Mean initial IMA levels in the study group ( $0.7 \pm 0.3$  ABSU) were statistically significantly higher compared to those of the control group ( $0.6 \pm 0.1$  ABSU) ( $p < 0.05$ ). However, although IMA levels in the study group measured initially were higher than those measured on day 10, the difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). Although no significant correlation was determined between IMA levels and gestational age and conceptional age, Töllner sepsis score, or hemoglobin, lactate, C-reactive protein and procalcitonin levels ( $p > 0.05$ ), a significant negative correlation was determined between albumin and bilirubin levels ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our findings suggest that IMA is a useful marker in the early diagnosis of sepsis but is not in determining course and prognosis. We conclude that further studies with wider patient series are needed in order to make an accurate judgment on this subject.

## 9. KAYNAKLAR

1. Stormarker A, Powell KR: Sepsis and shock. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Ed): Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 17<sup>th</sup> ed. 2005, pp. 846-50.
2. Gerdes JS: Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*, 51(4): 939-59, 2004.
3. Gladstone IM and Ehrenkranz RA: A ten year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty year experiences. *Pediatr Infect Dis J*, 112:748, 1990.
4. Russell JA: Management of sepsis. *N Engl J Med*, 1699-1713, 2006.
5. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al: Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*, 48: 28-54, 2006.
6. Doganay M: Nozokomiyal sepsis: önemi ve tanımlar. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 2:179-81, 1998.
7. Dağoğlu T: Yenidoğan sepsisi: Neonatoloji. Birinci baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, İstanbul 2000, s. 657-73.
8. Naglie R: Infectious diseases. In Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE (Ed): *Neonatology*, 4<sup>th</sup> ed. New York, Lange Medical Books/ Mc Graw-Hill, 1999, pp 408-40.
9. Ng PC and Lam HS: Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr opin Pediatr*, 18: 125-31, 2006.
10. Edwards MS and Baker CJ. Sepsis in the newborn. In Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (Ed.): *Krugman's Infectious Diseases of Children*, St Louis, Mosby, 11<sup>th</sup> ed. 2004, pp 545-61.
11. Polin RA, Parraviccini E, Regan JA, Taeusch HW: Bacterial sepsis and meningitis. In Taesch HW, Ballard RA, Gleason CA (Ed.): *Avery's diseases of the newborn*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 8<sup>th</sup> ed. 2005, pp 551-77.

12. Koç E: Neonatal sepsiste etyopatogenez. *Güncel pediatri*, 3: 108-09, 2005.
13. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (Ed.): *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 18<sup>th</sup> ed. 2007: pp 794-811.
14. Morven SE: Postnatal bacterial infections. In Fanaroff AA, Martin RJ (Ed): *Neonatal perinatal medicine, Disease of the Fetus and Infant*, Philadelphia, WB Saunders Company 7<sup>th</sup> ed. 2002, pp 706-18.
15. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA: Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*, 28 ( Suppl 1): 10-8, 2009.
16. Bulut MO, Bulut İK, BBüyükayhan D ve ark: Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniv Tıp Fak Derg*, 27(2): 63-8, 2005.
17. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP and the National Nosocomial Infections Surveillance System: Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics*, 103(4):39, 1999.
18. Turkish Neonatal Society Nosocomial Infections Study Group: Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr*, 52: 50-57, 2010.
19. Saez-Lioens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ (Ed): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Philadelphia: WB Saunders Company, 5<sup>th</sup> ed. 2004, pp 929-66.
20. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pasha A: Üçüncü trimester hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. *Klimik Derg*, 18(1): 27-9, 2005.
21. Ovalı F: *Yenidoğan enfeksiyonları*. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. İstanbul, 2006, s. 109-154.
22. Naeye RL: Causes of excessive rates of perinatal mortality in prematurity in Pregnancies complicated by maternal urinary tract infections. *N. England J Med.*, 86: 759-765, 1979.
23. Çoban A. *Yenidoğan enfeksiyonları*. In Neyzi O, Ertuğrul T (Ed): *Pediatri cilt 1. Üçüncü baskı*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002, s. 431-44.
24. Hubacek JA, Stuber F, Frohlich D, Book M, Wetegrove S, Ritter M, Rothe G, Schmitz G: Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med*, 29(3):557-61, 2001.

25. Guerina N: Bacterial and fungal infections. In Cloherty JP, Stark AR (Ed): Manual of Neonatal Care, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 4<sup>th</sup> ed. 1995, pp 271-300.
26. Yurdakök M: Neonatal sepsis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 45: 85-99, 2002.
27. Kılıçturgay K: Yenidoğanda immunité. In İmmunoloji. Birinci baskı. Güneş & Nobel Tıp Kitabevi, Bursa, 1997, s.367-69.
28. Philip AG and Hewitt JR: Early diagnosis of neonatal sepsis. Pediatrics. 65: 1036-1041, 1980.
29. Bone RC: The patogenesis of sepsis. Ann Intern Med, 115:457, 1991.
30. Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. Nature, 420: 885-91, 2002.
31. Hotchkiss RS and Karl IE: Pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med, 348/2: 138-50, 2003.
32. Şener G, Yeğen BÇ: İskemi reperfüzyon hasarı. Klinik Gelişim Dergisi, 22(3): 5-14, 2009.
33. Krause GS, White BC, Aust SD, et al: Brain cell deathfollowing ischemia and reperfusion: a proposed biochemical sequence. Crit. Care Med, 16:714-26, 1998.
34. Siesjö BK: Mechanisms of ischemic brain damage. Crit. Care Med, 16:954-63, 1998.
35. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T: Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 3-4:92-95, 1997.
36. Gülbahar Ö, Bahar B, Hızal K, Sarı N, Durukan E, Günal Ö, Bilgihan A: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu nedenleri arasında sepsisi ayırdetmede prokalsitonin ve süperoksit dismutaz düzeylerinin karşılaştırılması. KÜ Tıp Fak Derg, 9(1), 2007.
37. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D: Cytokine cascade in sepsis. Scand J Infect Dis, 35(9):535-44, 2003.
38. Russel JA: Management of sepsis. N Engl J Med, 355/16: 1699-1713, 2006.
39. Wilson DB: Acquired platelet defects. In Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (Ed): Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, Philadelphia, WB Saunders, 6<sup>th</sup> ed. 2003; pp1599-1611.
40. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No.1, Neonatal sepsis. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni, 6: 5-11, 2002.

41. Töllner U: Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsis score. *Eur J Pediatr*, 138:331-337, 1982.
42. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Eng J Med*, 342: 15-20, 2000.
43. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR: The neonatal blood count in health and disease. *J Pediatr*, 95:89-93, 1979.
44. Eagle WD and Rosenfeld CR: Neutropenia in high risk neonates. *J Pediatr*, 105:982-86, 1984.
45. Spector SA, Ticknor W, Grosman M: Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr*, 20: 385, 1981.
46. Kushner I and Rzewnicki DL: The acute phase response: General aspects. *Clinical Rheumatology*, 8: 513-30, 1994.
47. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG: *Neonatology Management, procedures, On-call problems, diseases and drugs*, Philadelphia, Appleton and Lange, 3<sup>rd</sup> ed. 1994, pp 339-43.
48. DuClos T. W: Function of C-reactive protein. *Ann Med*, 32:274, 2000.
49. Schouten-VanMeetereen NYN, Rietveld A, Molenaar AJ: Influenca of perinatal conditions on C-reactive protein production. *J Pediatr*, 120: 621-626, 1992.
50. Krediet T, Gerards L, Fleer A, Stekelenburg G: The predictive value of CRP and I/T ratio in neonatal infection. *J Perinat Med*, 20: 479-485, 1992.
51. Joseph W and Polin RA: Neonatal sepsis, progress in diagnosis and management. *Drugs*, 36:784-800, 1988.
52. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 79: 1605-1608, 1994.
53. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 341: 515-518, 1993.
54. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nysten ES, White JC: Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care (Lond)*, 3: 11-16, 1999.

55. Chisea C, Panero A, Rossi N, et al: Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*, 26: 664-72, 1998.
56. Papoff P: Use of hematologic data to evaluate infections in neonates. In Christensen RD (Ed): *Hematologic problems of the neonate*, Philadelphia W.B Saunders Company 1<sup>st</sup> ed. 2000, pp 389-404.
57. Van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM: Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*, 4:620-30, 2004.
58. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al: Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis*, 24: 1240-2, 1997.
59. Delgado M, Pozo D, Martinez C: Vasoactive polypeptide inhibit endotoxin induced TNF  $\alpha$  production by macrophage: in vitro and in vivo studies. *J Immunol*, 162: 2358-67, 1999.
60. Edwards M and Baker C: Sepsis in the newborn. In Katz SL, Gershon AA, Hotez P.J (Ed): *Krugman's Infectious Diseases in Children*, St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book. 10<sup>th</sup> ed.1998, pp 415-28.
61. Jean G, Antoine B, Loic P: Biochemical markers of neonatal sepsis. *Ann Clin Biochem*, 39:130-135, 2002.
62. Burtis CA, Ashwood ER: *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler* (Çev. D Aslan). 5.baskı. Palmiye Yayınevi, Ankara, 2005, s.450-52.
63. Fitzgerald J.M, Goto M, Myers F.T, Zeller P: Early metabolic effects of sepsis in the preterm infant: Lactic acidosis and increased glucose requirement. *J Pediatr*, 121:951-5, 1992.
64. Wheeler AP and Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. *N Eng J Med*, 340: 207, 1999.
65. Dalvi R, Raos S, Rangnekar J, Fernandez A: Exchange transfusions in neonatal sepsis. *Indian Pediatr*, 28 (8): 956-7, 1991.
66. Ohlsson A and Lacy J: Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 3: CD001239, 2010.
67. Sandberg K, Fasth A, Berger A, et al: Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin. *G. J Pediatr*, 137: 623-628, 2000.
68. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S: Use of polyclonal immunoglobins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med*, 35: 2677-8, 2007.

69. Garbett ND, Munro CS, Cole PJ: Opsonic activity of a new intravenous immunoglobulin preparation: Pentaglobin compared with Sandoglobin. *Clin Exp Immunol*, 76:8-12, 1989.
70. Haque KN, Remo C, Bahakim H: Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis. *Clin Exp Immunol*, 101: 328-33, 1995.
71. Banerjea MC and Speer CP: The current role of colony-stimulating factors in prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Neonatal*, 7:335-349, 2002.
72. Teti G, Mancuso G, Tomasella F: Cytokine appearance and effects of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies in a neonatal rat model of group B streptococcal infection. *Infect Immun*, 6: 227-37, 1993.
73. Wearden ME: Nitric oxide Synthase inhibitors for septic shock. *Semin Ped Infect Dis*, 12, 2001.
74. Haque K and Mohan P: Pentoxifylline for neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD004205, 2003.
75. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, Laptook A (Ed): Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*, 24(7):635-9, 2005.
76. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK: Jr. Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU. *J Perinatol*, 24:446-53, 2004.
77. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV: A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med*, 19:311-315, 2000.
78. Sadler PJ, Tucker A, Viles JH: Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni<sup>2+</sup> and Cu<sup>2+</sup> binding site of serum albumins. Comparison with Co<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> and Al<sup>3+</sup>. *Eur J Biochem*, 15;220(1):193-200, 1994.
79. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K: Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng*, 12:439-46, 1999.
80. Immanuel S and Sanjaya AI: Albumin cobalt binding (ACB) test: its role as a novel marker of acute coronary syndrome. *Acta Med Indones*, 38(2):92-6, 2006.
81. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M, Suyama T: Blood Proteins. *Biotechnol*, 227:293-298, 1993.

82. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E: Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem*, Jan;268(1):42-47, 2001.
83. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, Branham E, Apple FS, Murakami M, Morris DL: Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: A Multicenter Study. *Clinical Chemistry*, 47(3): 464-70, 2001.
84. Kösem A, Haklıgör A, Yücel D: İskemi Modifiye Albumin Üzerine Kalsiyum (II), Magnezyum (II), Bakır (II) ve Demir (II) İyonlarının Etkisi. *Turk J Biochem*, 33 (1); 31-34, 2008.
85. Collinson PO and Gaze DC: Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol*, 61(9):1025-1028, 2008.
86. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW: Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J*, 41: 985–991, 2001.
87. Berenshtein E, Mayer B, Goldberg C, Kitrossky N, Chevion M: Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J Mol Cell Cardiol*, 29(11):3025-3034, 1997.
88. Sharma R, David Gaze, et al: Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.*, 47:493–502, 2006.
89. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V: Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*, 49(2):177–184, 2011.
90. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastnos D, Voudris V: Ischemia modified albumin: Is this marker of ischemia ready for prime time use?. *Hellenic J Cardiol*, 49: 260-66, 2008.
91. Sinha MK, Vazquez JM, Calvino R, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC: Effects of balloon occlusion during percutaneous coronary intervention on circulating ischemia modified albumin and transmyocardial lactate extraction. *Heart*, 92: 1852-1853, 2006.
92. Hjortshoj S, Dethlefsen C, Kristensen SR, Ravkilde J: Kinetics of ischaemia modified albumin during ongoing severe myocardial ischaemia. *Clin Chim Acta*, 403(1-2):114-120, 2009.



93. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, et al: Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J*, 152(2):253-262, 2006.
94. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC: Role of 'ischemia modified albumin', a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J*, 21:29–34, 2004.
95. Govender R, De Greef J, Delport R, Becker PJ, Vermaak WJ: Biological variation of ischaemia-modified albumin in healthy subjects. *Cardiovasc J Afr.*, 19(3):141-144, 2008.
96. Gündüz A, Menteşe A, Türedi S, Karahan SC, Menteşe U, Eroğlu O, Türkmen S, Turan I, Uçar U, Russell R, Balaban F: Serum ischaemia-modified albumin increases in critical lower limb ischaemia. *Emerg Med J*, 25(6):351-353, 2008.
97. Türedi S, Patan T, Gündüz A, Menteşe A, Tekinbaş C, Topbaş M, Karahan SC, Yuluğ E, Türkmen S, Uçar U: Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. *Am J Emerg Med*, 27(6):635-640, 2009.
98. Gündüz A, Türedi S, Menteşe A, Karahan SC, Hoş G, Tatlı O, Turan I, Uçar U, Russell RM, Topbaş M: Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med*, 26(2):202-5, 2008.
99. Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Numaguchi M, Kimura S: Ischemia-modified albumin levels in cord blood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries. *Clin Chim Acta*, 362(1-2):155-60, 2005.
100. Van der Zee PM, Verberne HJ, van Straalen JP, Sanders GT, Van Eck-Smit BL, de Winter RJ, Fischer JC: Ischemia-modified albumin measurements in symptomlimited exercise myocardial perfusion scintigraphy reflect serum albumin concentrations but not myocardial ischemia. *Clin Chem*, 51: 1744–1746, 2005.
101. Gafsou B, Lefèvre G, Hennache B, Houfflin Debarge V, Ducloy-Bouthors AS: Maternal serum ischemia-modified albumin: a biomarker to distinguish between normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 29(1):101-11, 2010.
102. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Standardization of ischemia modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clin Chem Lab Med*, 45: 261–262, 2007.
103. Maguire OC, O'Sullivan J, Ryan J, Cunningham SK: Evaluation of the albumin cobalt binding (ACB) assay for measurement of ischaemia-modified albumin (IMA) on the Beckman Coulter LX-20. *Ann Clin Biochem*, 43: 494–499, 2006.

104. Gitto E, Karbownik M, Reiter JR, et al: Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res*, 50: 756-760, 2001.
105. Beshlawy AE, Alaraby İ, Hussein HA, Abou-Elew H, Kader M: Study of protein C, protein S, and antitrombin III in newborns with sepsis. *Pediatr Crit Care Med*, 11(1), 2010.
106. Rodwell R, Leslie AL, Tudehope DI: Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*, 112:767-91, 1988.
107. Köksal N, Harmancı R, Çetinkaya M, Hacımustafaoğlu M: Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr*, 49: 21-29, 2007.
108. İçağasıoğlu D, Caksen H, Sütçü İ, Cevit O: Serum C-reaktive protein and interleukin-6 levels in neonatal sepsis. *Acta Medica*, 45(3):111-13, 2002.
109. Sütçü İ: Neonatal Sepsisin erken tanısında interleukin-6 ve C-reaktif protein'in kullanımı. *Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Sivas 1999.*
110. Benuck I and David RJ: Sensitivity of published neutrophil indexes in identifying newborn infants with sepsis. *J Pediatr*, 103 (6): 961-3, 1983.
111. Üstündağ G: Yeni doğan sepsisinde leptin, interlökin-6, interlökin-8, tümör nekrozis faktör-alfanın rolü. *Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Ankara, 2000.*
112. Yıldız C, Yıldız H, Kavuncuoğlu S, Şiraneci R: Yenidoğan sepsisin erken tanısında prokalsitonin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46:90- 97, 2003.
113. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al: Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart*, 92; 113-14, 2006.
114. Kapoor K, Basu S, Das BK, Bhatia BD: Lipid peroxidation and antioxidants in neonatal septicemia. *J Trop Pediatr*, 52(5):372-5, 2006.
115. Batra S, Kumar R, Seema, Kapoor AK, Ray G: Alterations in antioxidant status during neonatal sepsis. *Ann Trop Paediatr*, 20(1):27-33, 2000.
116. Seema, Kumar R, Mandal RN, Tandon A, Randhawa VS, Mehta G, Batra S, Ray GN, Kapoor AK: Serum TNF-alpha and free radical scavengers in neonatal septicemia. *Indian J Pediatr*, 66(4):511-6, 1999.
117. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia. *Int J Cardiol*, 14;108(3):410-1, 2006.

118. Iacovidou N, Briana DD, Boutsikou M, Liosi S, Baka S, Boutsikou T, Hassiakos D, Malamitsi-Puchner A. Cord blood ischemia-modified albumin levels in normal and intrauterine growth restricted pregnancies. *Mediators Inflamm*, 2008:523081, 2008.
119. Cichota LC, Moresco RN, Duarte MM, da Silva JE: Evaluation of ischemia-modified albumin in anemia associated to chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*, 22(1):1-5, 2008.
120. Türedi S, Çınar O, Yavuz I, Menteşe A, Gündüz A, Karahan SC, Topbaş M, Çevik E, Yıldırım AO, Uzun A, Kaldırım U: Differences in ischemia-modified albumin levels between end stage renal disease patients and the normal population. *J Nephrol*, 23(3):335-40, 2010.
121. Ükinç K, Eminağaoğlu S, Ersöz HO, Karahan C, Hacıhasanoğlu AB, Koçak M: A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients:ischemia- modified albumin. *Endocrine*, 36(3): 425-32, 2009.
122. Hacker M, Hoyer HX, la Fougère C, Akcakoyunlu E, Schuhmann C, Förster S, Weber C, Reincke M, Tiling R, Sohn HY: Effects of peripheral vascular intervention on ischemia-modified albumin. *Coron Artery Dis*, 18(5):375-9, 2007.
123. Zapico-Muñiz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, Montiel JA, Martínez-Rubio A, Ordóñez-Llanos J: Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem*, 50(6):1063-5, 2004.
124. Falkensammer J, Stojakovic T, Huber K, Hammerer-Lercher A, Gruber I, Scharnagl H, Fraedrich G, Santner W, Schocke M, Greiner A: Serum levels of ischemia-modified albumin in healthy volunteers after exercise-induced calf-muscle ischemia. *Clin Chem Lab Med*, 45(4):535-40, 2007.
125. Van Rijn BB, Franx A, Sikkema JM, van Rijn HJ, Bruinse HW, Voorbij HA: Ischemia modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregn*. 27: 159–167, 2008.
126. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM: Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem*, 48(7):1097-100, 2002.
127. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta*, 366(1-2):264-268, 2006.
128. Gaze DC, Crompton L, Collinson P: Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. *Med Princ Pract*, 15(4):322-4, 2006.

129. Akkoç H: Miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı. Dicle Tıp Dergisi, Cilt: 35, Sayı: 3, (211-215), 2008.
130. Bar-Or D, Thomas GW, Yukl RL, Rael LT, Shimonkevitz RP, Curtis CG, Winkler JV: Copper stimulates the synthesis and release of interleukin-8 in human endothelial cells: a possible early role in systemic inflammatory responses. Shock, 20(2):154-8, 2003.
131. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N: Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. Proc Natl Acad Sci, 1;90(3):1102-6, 1993.
132. Wu AH, Morris DL, Fletcher DR, Apple FS, Christenson RH, Painter PC: Analysis of the albumin cobalt binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction. Cardiovasc Toxicol, 1(2):147-51, 2001.
133. Roy D, Quiles J, Sharma R et al. Ischemia-Modified Albumin Concentrations patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. Clinical Chemistry, 50:1656-1660, 2004.
134. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F, Hill SA: Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. CMAJ, 21;172(13):1685-90, 2005.
135. Montagnana M, Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC: Reference ranges and diagnostic thresholds of laboratory markers of cardiac damage and dysfunction in a population of apparently healthy black Africans. Clin Chem Lab Med, 46(5):714-6, 2008.