

Yenidoğan sepsisinin erken tanısında tümör nekroz faktörü-alfa'nın rolü ve prognozla ilişkisi †

Yasin ŞAHİN*, Derya AYDIN ŞAHİN**

ÖZET

Gaziantep Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Servisinde yapılan bu çalışmada, sepsis öntanılı 17 hasta ve 17 sağlıklı toplam 34 yenidoğanın serum örneklerinde TNF- α konsantrasyonları araştırıldı. Sepsis tanısında Silveira ve ark.'nın (22) kriterleri kullanıldı. Sepsis tanısı bu kriterlerden en az 3 klinik bulgu ve inflamatuvar fenomenlerden ise en az 2 laboratuvar bulgusunun pozitif olması ya da kan kültürünün pozitif olması ile konuldu. Çalışma ve kontrol grubundan bir kez analiz için kan alındı. Sepsisli yenidoğanların serum TNF- α düzeylerinin (9.25 ± 14.13 pg/mL), kontrol grubunu oluşturan sağlıklı infantlara göre (7.14 ± 4.31 pg/ml) anlamlı derecede yüksek olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Ölen hastaların serum TNF- α konsantrasyonlarının sağ kalanlara göre anlamlı derecede yüksek olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Elde ettiğimiz sonuçlar, makrofajlar tarafından sentezlenen ve sitokin ailesinin önemli bir üyesi olan TNF- α 'nın, yenidoğan sepsisi erken tanısında önemli bir role sahip olmadığını ve prognozla ilişkisinin bulunduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Tümör nekroz faktörü-alfa, yenidoğan sepsisi, prognoz

SUMMARY

The role of tumor necrosis factor-alpha in early diagnosis of neonatal sepsis and its relation with the prognosis

This study has been carried out on 17 newborns who were initially diagnosed as neonatal sepsis in the NICU (Newborn Intensive Care Unit) as well as 17 healthy newborns at the Medical Faculty Hospital of Gaziantep University to investigate the role of serum TNF- α concentration in the early diagnosis of neonatal sepsis and its relation with the prognosis. The clinical and hematological criteria of Silveira et al. (22) are used in the diagnosis of sepsis. Sepsis was diagnosed with at least 3 positive clinical signs and two positive inflammatory laboratory findings meeting these criteria or positive hemoculture. In the study and control groups plasma samples were taken only for once. Serum TNF- α concentrations of the newborns with sepsis (9.25 ± 14.13 pg/ml) were not significantly higher than the control group (7.14 ± 4.31 pg/mL) ($p > 0.05$). Serum TNF- α concentrations of the patients who died were not significantly higher than the survivors ($p > 0.05$). These data suggest that TNF- α , an important macrophage derived member of the cytokine family, hasn't an important role in the early diagnosis of neonatal sepsis; and that there is a close relationship between its plasma levels and mortality rates.

Key words: TNF-alpha, neonatal sepsis, prognosis

GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi terimi, yaşamın ilk ayında bakteriyeminin eşlik ettiği, sistemik bulguların olduğu akut bir hastalık tablosudur (1,2). İnsidansının her 1000 canlı doğumda 1 ile 8 arasında olduğu bildirilmektedir (1,3). Yeni antibiyotik ve destekleyici tedavi yöntemlerine rağmen, % 13-50 gibi mortalite oranıyla ciddi bir

sorun olmaya devam etmektedir (2,4).

Bakteriyemi ve septik şok durumunda dolaşımda bulunan mikroorganizma ve toksinlerin uyardığı makrofajlar ve diğer retikuloendotelial sistem (RES) hücreleri, sitokinler olarak bilinen çeşitli biyolojik aktif mediatörleri salgırlar. Sitokinler sepsis ve septik şokta organizmanın verdiği birçok yanıttan sorum-

† Bu makale 13. Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde (Kayseri, 2005) poster olarak sunuldu.

Geliş tarihi: 12.11.2014

Kabul tarihi: 22.12.2014

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yasin Şahin, Batıkent Mah. Kürşat Tüzmen Bulvarı, Açelya Konutları B Blok K:5 D:9, 27060 Ş.Kamil / Gaziantep
e-mail: ysahin977@gmail.com

ludurlar. Sepsiste gelişen patolojik kaskad sistemlerin başlıca mediatörünün Tümör Nekroz Faktörü (TNF) olduğu ileri sürülmektedir (5-8). Bu sitokinin TNF- α ve TNF- β olmak üzere benzer biyolojik aktivite gösteren iki tipi mevcuttur. Esas olarak sepsisle ilişkili mediatör, 17 kilodalton molekül ağırlıklı bir polipeptid olan TNF- α 'dır (7,9).

TNF- α lökositözu indükler, nötrofillerin aktivasyon, marginasyon ve transendotelial migrasyonunu güçlendirir. Monosit ve makrofajların matürasyon ve aktivasyonunu artırır (10,11). Travmalı hastalarda iyileşme ve infeksiyonla mücadele için gereken enerjiyi vücut depolarından mobilize etmede yaşamsal rol oynar (12). Prostaglandinlerin hipotalamik sentezini stimüle ederek endojen pirojen olarak hareket eder (13). Koagülasyon ve yara iyileşmesinde rol alır (14-17).

Çeşitli çalışmalar sepsisli hastaların önemli bir bölümünün saptanabilir düzeyde serum TNF- α seviyesine sahip olduklarını göstermektedir (18-20). Bu sitokinin artmış sentezi hem ağır doku hasarında hem de infeksiyona konakçı yanıtında ortak bir yolu temsil etmektedir. Böyle durumlarda artmış üretimin efektif konakçı yanıtından çok, sıklıkla kötü prognozla ilişkili olduğu anlaşılmaktadır (18-21).

Bu çalışmanın amacı, bir grup neonatal sepsis olgusunda serum TNF- α düzeylerini saptayarak erken tanı ve prognozda ilişkili olup olmadığını ortaya koymaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2003-Eylül 2003 tarihleri arasında yenidoğan servisinde neonatal sepsis öntanısı ile takip ve tedavi edilen 17 yenidoğan ile 17 sağlıklı yenidoğan üzerinde yapıldı. Çalışma ve kontrol grubunun seçiminde Silveira ve ark.'nın (22) sepsis ölçütleri kullanıldı. Çalışma öncesi ailelerden sözlü onay alındı. Bu çalışma 2002 yılı Helsinki Bildirgesi İlkeleri'ne uyularak yapıldı. Olguların kronolojik yaşları 2-28 gün, gestasyon yaşları 38-40 hafta, doğum ağırlıkları 2000-4100 g arasındaydı. Sekiz olguda tanı infeksiyonunun klinik bulguları ve pozitif kan kültürüyle kondu.

Diğer 9 olguda ise, hemokültürde üreme olmamasına karşın, belirgin sepsis kliniği ve tanıyı destekleyen hematolojik bulgular (lökopeni $<5000/\text{mm}^3$, lökositöz $>20000/\text{mm}^3$, immatür/total nötrofil oranı >0.13 , trombositopeni $<150000/\text{mm}^3$, CRP >9 mg/mL) yol gösterici oldu (Tablo 1).

Tablo 1. Sepsis kriterleri (A+B).

A) Klinik bulgular [en az üç bulgu (+)]

- 1) emmeme
- 2) hipotoni
- 3) respiratuar distress, artmış oksijen gereksinimi
- 4) laterji
- 5) iritabilite
- 6) siyanoz
- 7) apne, takipne
- 8) hipotermi, hipertermi
- 9) bradikardi
- 10) taşikardi, hipotansiyon
- 11) beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, kusma
- 12) periferik dolaşım bozukluğu (gecikmiş kapiller dolun zamanı)
- 13) konvülsiyon
- 14) açıklanamayan iktir

B) İnflamatuvar fenomen [hemokültür (+) ya da en az iki bulgu (+)]

- 1) Total lökosit sayısı $<5000/\text{mm}^3$ veya $>20000/\text{mm}^3$
- 2) immatür/total nötrofil (I/T) oranı >0.13
- 3) CRP >9 mg/mL

*Silveira ve ark.'nın (22) sepsis ölçütleri kullanıldı.

Kontrol grubu sağlıklı annelerden komplikasyonsuz olarak doğan, kronolojik yaşları 2 gün, gestasyon yaşları 38-40 hafta, doğum ağırlıkları 2800-3700 g arasında olan 17 sağlıklı term yenidoğandan oluşuyordu. Hiçbirinde klinik infeksiyon bulguları yoktu.

Servise kabul edilen olguların tümünün ailelerinden annenin gebeliği, doğum öyküsü ve bebeğin yakınmalarıyla ilgili ayrıntılı bilgi alındı. Gestasyon yaşları ilk 24 saati içinde olan bebeklerde Dubowitz skoruyla, daha büyük kronolojik yaşa sahip olanlarda ise annenin son âdet tarihine göre veya daha önce yapılmış olan obstetrik ultrasonografi bulgularına dayanarak hesaplandı.

Olgulardan, hastaneye yatırılışlarının ilk 24 saati içinde, herhangi bir antibiyotik tedavisi başlamadan önce, periferik venden steril koşullarda alınan 1 mL kan örneği hazır kültür besiyerine (Bactec peds plus F) ekildi. Besiyerleri uygun koşullarda inkübatörde

(Becton Dickinson, USA) bekletildi, inkübasyon süresi etken mikroorganizmaya göre değişmekle beraber ortalama 10-14 gün idi. Tam kan sayımları için 0,1 ml NaEDTA (Sodyum Ethylenediminetetraacetat) içeren plastik tüplere 0,9 mL venöz kan alındı. Sysmex XT-2000i tam kan sayım cihazı (Sysmex, Kobe, Japonya) ile hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit sayımları yapıldı. Lamın üzerine 1 damla kan damlatılarak, homojen bir şekilde yayıldı ve daha sonra Wright boyasıyla boyandı. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra periferik yaymalar mikroskop ile x100'de incelendi ve lökosit formülü yapılarak I/T oranı hesaplandı. CRP için herhangi bir solüsyon içermeyen test tüpüne 1 mL venöz kan alındı, kantitatif olarak nefelometri yöntemi kullanılarak Behring nefelometre cihazı (Dade Behring, Germany) ile ölçümler yapıldı. TNF- α düzeyi için, içinde 0.1 mL NaEDTA bulunan tüplere 1 mL kadar venöz kan alındı. En fazla 2 saat içinde 3000 devirde 10 dk. santrifüj edilip, serumu ayrıştırıldı ve -75°C'de derin dondurucuda, çalışma yapılincaya kadar saklandı. Serum TNF- α düzeyleri chemiluminescence enzim immünoassay yöntemi ile (IMMULITE Automated immunoassay system; Immulite DPC, Los Angeles, CA, USA) değerlendirildi.

Kontrol grubundaki yenidoğanlardan birer kez lökosit sayımı, CRP düzeyi ve TNF- α düzeyleri için kan örneği alındı, hemokültür için işlem yapılmadı. Sep-

sis grubundaki hastalara ise rutin yenidoğan bakım protokolü ve ampisilin ile amikasin intravenöz (i.v.) başlandı, LP'de hücre olan hastalara ise ampisilin yerine sefotaksim i.v. başlandı.

İstatistik analiz: Tüm olguların kronolojik yaş, tartı, lökosit sayısı, I/T oranı, CRP değerleri ortalamaları ve standart deviasyonları saptandı. Çalışma ve kontrol grubundaki serum TNF- α konsantrasyonlarının ortalamaları ve standart sapmaları, ölen ve yaşayanlarda ayrı olmak üzere hesaplanarak, grupların karşılaştırılması ki-kare ile ortalamaların karşılaştırılması ise nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U ile yapıldı. p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunda erkek sayısı 10 (% 59), kız sayısı 7 (% 41), kronolojik yaş 12±8.0 gün ve tartı ortalaması 3010±665 g'dı. Kontrol grubunda erkek sayısı 12 (% 70), kız sayısı 5 (% 30), kronolojik yaş 2±0.0 gün, tartı ortalaması 3179±241 g'dı (Tablo 2, 3). Çalışma ve kontrol grubu boy, kilo, gestasyon yaşı ve cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Klinik bulgular değerlendirildiğinde septik grupta olguların %76'sında emme, %70'inde respiratuvar

Tablo 2. Çalışma grubu.

Tartı (g)	Yaş (gün)	Cins	Hemokültür	Lökosit (mm ³)	I/T	CRP (mg/dL)	TNF- α (pg/mL)	Prognoz
3500	14	E	S.epidermidis	14530	0.023	24.00	4.0	İyileşme
3600	10	K	Kl.pneumoniae	8730	0.129	84.00	5.7	İyileşme
2400	3	K	S.epidermidis	18480	0.116	8.30	4.0	İyileşme
2800	5	K	Steril	4200	0.142	73.80	4.0	İyileşme
4000	2	E	Steril	50200	0.133	56.90	26.5	Ex
2290	5	E	Steril	24360	0.166	3.20	4.0	İyileşme
3700	27	E	Steril	90630	0.240	205.00	4.0	İyileşme
3000	20	E	S.epidermidis	21500	0.062	38.00	4.0	İyileşme
4100	28	E	Steril	42850	0.206	130.00	4.0	İyileşme
3800	27	K	Steril	23200	0.180	3.20	8.2	İyileşme
2880	12	E	S.epidermidis	3200	0.166	3.60	4.0	İyileşme
2800	9	K	Kl.pneumoniae	28400	0.181	110.00	4.0	İyileşme
2300	8	E	Steril	5150	0.173	45.00	5.6	İyileşme
2350	11	K	Kl.pneumoniae	18260	0.114	3.20	4.0	Ex
2000	12	K	Steril	20500	0.064	30.30	8.4	Ex
3150	13	E	Acinetobacter c.	15400	0.083	138.00	68.4	İyileşme
2500	5	E	Steril	18420	0.166	9.20	4.0	Ex

Tablo 3. Kontrol grubu.

Tartı (g)	Yaş (gün)	Cins	Hemokültür	Lökosit (mm ³)	I/T	CRP (mg/dL)	TNF-α (pg/mL)
3300	2	E	-	14000	0.120	3.20	12.7
3700	2	K	-	10260	0.076	3.20	6.1
3400	2	E	-	8840	0.074	16.50	14.5
3000	2	K	-	9380	0.069	8.23	4.0
3000	2	K	-	17510	0.117	3.20	4.9
3400	2	E	-	13490	0.076	4.20	4.9
3400	2	E	-	19500	0.085	5.09	7.2
3300	2	E	-	13200	0.076	3.20	4.0
3000	2	K	-	21000	0.133	3.20	4.0
3400	2	E	-	22570	0.110	3.20	12.4
2800	2	E	-	18350	0.130	3.20	17.1
3100	2	E	-	22940	0.074	3.20	16.6
2900	2	E	-	23310	0.125	3.20	6.2
3100	2	E	-	25970	0.100	6.93	4.7
3200	2	K	-	29560	0.129	4.20	4.5
2850	2	E	-	17730	0.076	3.20	6.8
3200	2	E	-	18400	0.089	3.20	4.0

distres, artmış oksijen gereksinimi ve %64'ünde ise hipotoni mevcuttu. Kontrol grubunu oluşturan olgularda hiçbir klinik sorun yoktu. Sepsisli yenidoğanların 8'inin hemokültüründe üreme oldu. Dördünde *S.epidermidis*, üçünde *Klebsiella pneumoniae* ve birinde *Acinetobacter calcoaceticus* identifiye edildi. Dört olgunun BOS kültüründe üreme oldu; bunlardan biri kontaminasyon kabul edildi, ikincisinin BOS kültüründe *Klebsiella* ve *S.epidermidis* birlikte üredi, üçüncüsünde *S.epidermidis* ve diğerinde ise *Klebsiella pneumoniae* üredi. BOS kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üreyen 2 olgunun kan kültüründe de aynı mikroorganizma belirlendi. İdrar kültürlerinde ise 3 olguda *Candida species* (100.000 cfu/mL) ve 2 olguda *Klebsiella species* (100.000 cfu/ml) üredi. Boğaz ve dışkı kültürlerinde ise özellik yoktu.

Septik grupta ortalama beyaz küre sayısı $24000 \pm 21200/\text{mm}^3$, I/T oranı 0.13 ± 0.06 , CRP 56 ± 59 mg/dL bulundu. Kontrol grubunun lökosit sayısı ortalaması $18000 \pm 5915/\text{mm}^3$, I/T oranı 0.09 ± 0.02 ve CRP düzeyleri ise 4 ± 3 mg/dL tespit edildi (Tablo II,III). Septik grup ile kontrol grubu beyaz küre ve I/T değerleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Ancak her iki grubun CRP düzeyleri karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0.05$).

Kontrol grubunda serum TNF-α düzeyleri 7.91 ± 4.71

pg/mL, septik grupta ise serum TNF-α düzeyleri 9.81 ± 16.05 pg/mL bulundu. Kontrol grubu ile olgu grubunun TNF-α düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Septik grupta ölen dört olgunun serum TNF-α düzeyleri 10.72 ± 10.71 pg/mL, sağ kalanların ise 9.53 ± 17.7 pg/mL idi (Tablo 2, 3).

Çalışma ve kontrol grubunun serum TNF-α düzeyleri ile beyaz küre sayısı, CRP ve I/T oranı arasındaki korelasyon değerlendirildi. Anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Çalışma grubunda yaşayan ve ölenler kendi aralarında CRP, I/T ve lökosit sayısı bakımından ayrıca analiz edildi, aralarında anlamlı düzeyde bir fark yoktu ($p > 0.05$). Prognoz açısından değerlendirildiğinde 17 olguluk septik grupta total mortalite % 23,5 iken, (n=4), serum TNF-α düzeyi ortalama değeri 9.8 pg/mL'nin üzerinde olan iki olgudan birinin ex olduğu ve mortalitenin %50 (n=1) olduğu görülmekte; sepsis tanısı konulduğu anda serum TNF-α konsantrasyonu çok yüksek olan olguların prognozunun daha kötü olduğu anlaşılmaktadır.

TARTIŞMA

Sepsis sendromu, enfeksiyonun indüklediği, multipl organ yetersizliği ve ölümlü sonuçlanabilen bir dizi

hemodinamik ve metabolik değişikliklerle karakterizedir. Antimikrobiyal ajanlarla altta yatan infeksiyon etkin olarak tedavi edilse bile, sistemik inflamatuvar yanıt ve sonuçlarını geri döndürmede yetersiz kalmaktadır (23). Yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle yenidoğan döneminde sepsis tanısının erken ve doğru olarak konulması ve etkin tedavinin en kısa zamanda başlanması prognoz yönünden son derece önemlidir.

Neonatal sepsiste klinik semptomlar değişken ve nonspesifik olduğu için tanı ve tedavi gecikmektedir. Bu nedenle her türlü klinik bozulma infeksiyon ve sepsis olasılığını akla getirmelidir (24). Ancak, yalnızca klinik bulgular esas alınarak sepsis tanısına varılması olası değildir. Çalışmamızda, sepsis tanısını koyarken, kolay uygulanabilirliği yanında yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle Silveira ve ark.'nın (22) sepsis ölçütlerini esas aldık. Bu yöntemle sepsis olduğunu gösterdiğimiz yenidoğanlardan tedavi öncesi serum TNF- α düzeylerini ve mortaliteyle ilişkilerini araştırdık.

Gigardin ve ark. (25) tarafından 1990 yılında yapılan infeksiyon riski altındaki yenidoğanlarda TNF- α düzeylerinin araştırıldığı çalışmadan sonra, neonatal sepsis olduğu kanıtlanmış olgularda TNF- α düzeyleriyle ilgili ilk çalışma 1993 yılında De Bont ve ark. (26) tarafından yürütülmüştür. Bu çalışmada 10 sepsisli, 22 sağlıklı yenidoğan incelenmiştir. Sepsisli yenidoğanlarda serum TNF- α düzeyi ortalaması 560 ± 234 pg/mL, kontrol grubunda ise 36 ± 4 pg/mL bulunmuştur ($p < 0.01$). Shi ve ark.'nın (27) yaptığı çalışmada, 33 sepsisli yenidoğanın serum TNF- α düzeyleri (890.6 ± 782.7 pg/mL) 30 sağlıklı yenidoğanınki ile (45.6 ± 27.0 pg/mL) karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Bu 2 çalışma sonuçlarının çalışma sonuçlarımızdan oldukça yüksek olmasının olası nedeni, TNF- α düzeyi ölçüm metodlarının farklı olmasıdır. TNF- α düzeyleri sepsis başlangıcından sonra 90 dk. içinde pik yapar ve 3 saat içinde dolaşımdan kaybolur (28,29); çalışmamızda her ne kadar sepsisten şüphelenildiği anda örnekler alındıysa da sepsisin tam olarak ne zaman başladığını belirlemek olası değildir. Hastaların sepsisin deği-

şik evrelerinde olma olasılığı her zaman için vardır, TNF- α 'nın gerçekte çok yükseldiği kısa zaman aralığında örnekler alınmamış olabilir, bu nedenle çalışma sonuçlarımız bu iki çalışma ile uyumsuz olabilir.

Roman ve ark. (30) yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan, yaşları üç günden küçük olan sepsisli 23 term yenidoğan üzerinde prospektif olarak çalışmışlar, hastaneye kabul edildikleri gün sepsisli infantlarda serum TNF- α düzeylerinin (53.05 ± 6.80 pg/mL), sağlıklı yenidoğanlara göre ($n=20$) (4.48 ± 1.10 pg/mL) belirgin olarak yüksek değerlerde olduğunu göstermiştir. En yüksek TNF- α düzeylerini (190.7 ± 45.3 pg/mL) şoklu olgularda saptamıştır ($p < 0.001$). Ölen 5 olguda ise serum TNF- α düzeyi ortalamasını 231.7 ± 12.7 pg/mL belirtmiştir. Bunların ötesinde sepsis erken tanısında TNF- α 'nın %91.3 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Kocabaş ve ark. (31) yaptığı çalışmada sepsisli olgularda ($n=26$) serum TNF- α düzeylerinin (599.6 ± 956.2 pg/mL) sağlıklı yenidoğanlara ($n=29$) göre (1.53 ± 2.05 pg/mL) belirgin olarak yüksek tespit etmiştir, ayrıca sepsis tanısında duyarlılık %100 ve özgüllüğü %96.6 bulmuşlardır. Çalışmamızda septik grupta serum TNF- α düzeyleri 9.81 ± 16.05 pg/mL ve kontrol grubunda 7.91 ± 4.71 pg/mL bulundu. İki grubun TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışmamızda da en yüksek TNF- α düzeyine (68.4 pg/mL) septik şoklu olguda rastladık. Septik grupta ölen dört olgunun serum TNF- α düzeyleri 10.72 ± 10.71 pg/mL, sağ kalanların ise 9.53 ± 17.7 pg/mL idi. TNF- α düzeyi bakımından ölen ve sağ kalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Sepsis grubunda serum TNF- α düzeyi ortalama değeri 9.81 pg/mL'nin üzerinde olan iki olgudan birinin ex olduğu ve mortalitenin %50 olduğunu tespit ettik, ancak sepsis erken tanısında TNF- α 'nın sensitivitesini %11.8 ve spesifitesini %100 bulduk. Bu çalışmalardaki sonuçların da bizimkinden oldukça yüksek çıkmasının olası nedeni, yine TNF- α düzeyi ölçüm metodunun farklı olmasıdır. Sensitiviteler arasındaki farkın nedeni ise örneklerin alınma zamanının TNF- α 'nın gerçekte çok yükseldiği kısa zaman aralığı ile örtüşmemesidir (28,29).

Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak ^(30,32-35); çalışmamızda da en yüksek TNF- α düzeyi (68.4 pg/mL) septik şoklu olguda tespit edildi.

Silveira ve ark. ⁽²²⁾ yaptığı çalışmada TNF- α düzeylerinin neonatal sepsis erken tanısındaki rolünü araştırmışlar ve TNF- α 'nın %87 sensitiviteye, %43 spesifiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda yenidoğan sepsisi erken tanısında TNF- α 'nın sensitivitesini %11.8 ve spesifitesini %100 bulduk. Çalışma sonuçlarının uyumsuz olmasının ve sonucun tek başına sepsis erken tanısında yeterli olmamasının olası nedeni; bu çalışmada da belirttiği gibi TNF- α 'nın gerçekte çok yükseldiği kısa zaman aralığında örneklerin alınmamış olmasıdır ^(22,28,29).

Çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak, Harris ve ark. ⁽³⁶⁾ tarafından yapılan bir çalışmada serum TNF- α düzeylerinin sepsis erken tanısında yararlı olmadığı belirlenmiş olup (sensitivite ve spesifiteden bahsedilmemiş), ancak bu çalışmada da TNF- α 'nın gerçekte çok yükseldiği kısa zaman aralığında örneklerin alınmamış olabileceği belirtilmiştir.

De Groote ve ark. ⁽³⁷⁾ yaptığı çalışmada 38 sepsisli olgunun yalnızca 6'sında (%16) ve Debets ve ark. ⁽³⁸⁾ ise 44 olgunun 11'inde (%25) TNF- α düzeylerini tespit etmişlerdir ve TNF- α düzeylerinin etken mikroorganizmadan bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma sonuçlarımızla oldukça uyumlu olmasına rağmen, bu çalışmalarda da bizim çalışmadaki gibi TNF- α 'nın gerçekte çok yükseldiği kısa zaman aralığında örneklerin alınmamış olabileceği belirtilmiştir.

Kocabaş ve ark. ⁽³¹⁾ yaptığı çalışmada çalışmamızdaki sonuçlarla (olgular sayımız az olmakla beraber) uyumsuz olarak ölen olgularda TNF- α düzeylerini yaşayan olgulardan daha düşük tespit etmişlerdir. Bunun da aşırı anti-inflamatuvar yanıtla bağlı olabileceği düşünülmüştür ^(39,40).

Çalışmanın limitasyonları: Çalışma yapılmadan önce hasta yakınları (anne ve babaları) çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi, yalnızca gönüllü olarak katılmak isteyenler çalışmaya dâhil edildi.

Olgular sayımız bu yüzden azdır, dolayısıyla buna bağlı olarak da çalışmamızın etki gücü zayıftır.

Sonuç olarak, görüldüğü gibi sağlıklı yenidoğanlar ve neonatal sepsisli olgularda serum TNF- α düzeyleriyle ilgili normal ve maksimal değerlere ilişkin standart rakamlar mevcut değildir (TNF- α düzeyi ölçüm metodlarının farklı olması nedeniyle). Septik olgularda serum TNF- α konsantrasyonlarının yükseldiği, en yüksek değerlerin ölen olgularda tespit edildiği birçok yayında bildirilmektedir. Ancak çalışmamızdaki sonuçlar bu çalışmalardaki sonuçlar ile uyumsuz olup, olgular sayısının daha fazla olduğu ileri çalışmalar ile yenidoğan sepsisi erken tanısında ve prognozunda serum TNF- α düzeylerinin ilişkisi seri ölçümlerle belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Ovalı F.** Bakteriyel infeksiyonlar. Editörler; Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Neonatoloji (1.baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 679-707, 2000.
2. **Gomelia TL, Cunningham MD, Eyal FG, et al.** Neonatology (4th ed) Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, 408-413, 1999.
3. **Jaffe DM.** Assessment of the child with fever. In: Rudolph DC, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds) Rudolph's Pediatrics (21st ed) McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 302-309, 2002.
4. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199206000-00025>
5. **Van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW, et al.** Endotoxaemia: An early predictor of septicaemia in febrile patients. *Lancet* 1988;1:605-609. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)91412-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91412-2)
6. **Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A.** Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet* 1989;1:1122-1125. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92394-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92394-5)
7. **Beutler B, Cerami A.** Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;316:379-385. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198702123160705>
8. **De Forge LE, Nguyen DT, Kunkel SL, et al.** Regulation of the pathophysiology of tumor necrosis factor. *J Lab Clin Med* 1990;116:429-438.
9. **Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, et al.** Human tumor necrosis factor: Production, purification and characterization. *J Biol Chem* 1985;260:2345-2354.
10. **Kawakami M, Cerami A.** Studies of endotoxin-induced disease in lipoprotein lipase activity. *J Exp Med* 1981;154: 631-639. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.154.3.631>
11. **Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, et al.** Identity of tumor necrosis factor and the macrophage-secreted factor cac-

- hectin. *Nature* 1985;16:552-554.
<http://dx.doi.org/10.1038/316552a0>
12. **Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML.** Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg* 1993;80:289-297.
<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800800308>
 13. **Gaskill HV.** Continuous infusion of interferon, tumor necrosis factor: mechanism of toxicity in the rats. *J Surg Res* 1988;44:664-671.
[http://dx.doi.org/10.1016/0022-4804\(88\)90098-4](http://dx.doi.org/10.1016/0022-4804(88)90098-4)
 14. **Lee SH, Aggarwal BB, Rinderknecht E, et al.** The synergistic anti-proliferative effect of gamma interferon and human lymphotoxin. *J Immunol* 1984;133:1083-1086.
 15. **Klassen DK, Conkling PR, Sagone AL Jr.** Activation of monocyte and granulocyte antibody-dependent cytotoxicity by phorbol myristate acetate. *Infect Immun* 1982;35:818-825.
 16. **Dallegrì F, Frumento G, Minervini F, et al.** Role of the oxidative metabolic burst in the antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by neutrophil polymorphonuclears. *Exp Hematol* 1982;255:9912-9917.
 17. **Weiss SJ.** The role of superoxide in the destruction of erythrocyte targets by human neutrophils. *J Biol Chem* 1980;255:9912-9917.
 18. **Kampschmidt RF.** Infection, inflammation and interleukin-1. *Lymphokine Rs* 1984;2:97-102.
 19. **Nawroth PP, Bank I, Handley D, et al.** Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin-1. *J Exp Med* 1986;163:1363-1375.
<http://dx.doi.org/10.1084/jem.163.6.1363>
 20. **Cybulsky MI, Chan MKW, Movat HZ.** Acute inflammation and microthrombosis induced by endotoxin, interleukin-1 and tumor necrosis factor and their implications in gram negative infection. *Lab Invest* 1988;58: 365-378.
 21. **Starnes HF Jr, Warren RS, Leevanandam M, et al.** Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. *J Clin Invest* 1988;82:1321-1325.
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI113733>
 22. **Silveira RC, Procianny RS.** Evaluation of IL-6, TNF-alpha and IL-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999;88:647-650.
<http://dx.doi.org/10.1080/08035259950169314>
 23. **Giroir B.** Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogen inflammatory cascade. *Crit Care Med* 1993;5:780-789.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199305000-00024>
 24. **Edwards M, Baker C.** Sepsis in the newborn. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). *Krugman's Infectious Diseases in Children* (10th ed) St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book, Inc. 415-428, 1998.
 25. **Girardin EP, Berner ME, Grau GE, et al.** Serum tumor necrosis factor in newborns at risk for infections. *Eur J Pediatr* 1990;149:645-647.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02034754>
 26. **De Bont ESJM, Martens A, van Raan J, et al.** TNF-alfa, IL-1beta and IL-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Ped Res* 1993;33:380-383.
 27. **Shi Y, Shen C, Wang J, et al.** Role of tumor necrosis factor in neonatal sepsis. *Chin Med Sci J* 1994;1: 45-48.
 28. **Fong Y, Lowry SF.** Tumor necrosis factor in the pathophysiology of infection and sepsis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;55:157-170.
[http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229\(90\)90094-7](http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229(90)90094-7)
 29. **Anderson MR, Blumer JL.** Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:179-186.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70469-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70469-7)
 30. **Roman J, Fernandez F, Velasco F, et al.** Serum TNF-alpha levels in neonatal sepsis and septic shock. *Acta Paediatr* 1993;4:352-354.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb12695.x>
 31. **Kocabas E, Sarikcioglu A, Aksaray N, et al.** Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007;49: 7-20.
 32. **Callandra T, Baumgartner JD, Grau GE et al.** Prognostic values of TNF/cachectin, IL-1, interferon-alpha and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990;161:982-987.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/161.5.982>
 33. **Damas P, Canivet JL, de Groot D et al.** Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997;25:405-412.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199703000-00006>
 34. **Atici A, Satar M, Cetiner S, et al.** Serum tumor necrosis factor-alpha in neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 1997;14:401-404.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-994168>
 35. **Vesikari T.** Cytokine determinations and rapid diagnosis of early onset neonatal septicaemia. *Acta Paediatr* 1999;88: 585-591.
<http://dx.doi.org/10.1080/08035259950169161>
 36. **Harris MC, Costarino AT Jr, Sullivan JS, et al.** Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994;124:105-111.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70264-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70264-0)
 37. **De Groote MA, Martin MA, Densen P, et al.** Plasma tumor necrosis factor levels in patients with presumed sepsis. *JAMA* 1989;262:249-251.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1989.03430020091035>
 38. **Debets JMH, Kampmeijer R, Van der Linden MPMH, et al.** Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 1989;17:489-494.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-198906000-00001>
 39. **Ng PC.** Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;89:F229-F235.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2002.023838>
 40. **Van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, et al.** Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998;351: 950-953.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60606-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60606-X)