



# Yenidoğan Sepsisi Tanısı ve Prognozunda IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ve C-Reaktif Protein Düzeyleri

## IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ and C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis and Prognosis of Neonatal Sepsis

Ruken Yıldırım<sup>1</sup>, Mehmet Celal Devocioğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Diyarbakır Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Diyarbakır, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Çalışmada, IL-6, IL8, TNF- $\alpha$  ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin yenidoğan sepsisinde tanı ve prognoz açısından önemi ve güvenilirliğinin saptanması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Yenidoğan yoğunbakım ünitesinde yenidoğan sepsisi ön tanısıyla takip ve tedavisi yapılan 30 yenidoğan ve herhangi bir hastalığı olmayan annelerden problemsiz olarak doğan sağlıklı 20 yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Olguların cinsiyet, gestasyonel yaş, postnatal yaş, doğum yeri ve şekli, doğum ağırlığı, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve CRP seviyeleri kaydedildi.

**Bulgular:** Sepsis tanısı konulan 30 olgunun 16 (% 53.3)'ü erkek, 14 (% 46.7)'si kız idi. Kontrol grubundaki 20 vakamın ise 11 (% 55)'i erkek, 9 (% 45)'u kız idi. Sepsis tanılı vakaların 8'i erken başlangıçlı (% 26.6), 22'si geç başlangıçlı (% 73.4) yenidoğan sepsisi olarak kabul edildi. Erken başlangıçlı sepsiste mortalite oranı % 25 iken, geç başlangıçlı sepsis olgularında bu oran % 36.3 idi. Sepsisli olguların olduğu grupta, C-reaktif protein, İnterlökin-6 ve İnterlökin-8, kontrol grubundan istatistik olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Tümör nekrozis faktör- $\alpha$  düzeyleri bakımından gruplar arası fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Eksitus olan olgularda IL-6 ( $p$ : 0.001) ve IL-8 ( $p$ : 0.007) düzeyleri istatistik olarak kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

**Sonuç:** Yenidoğan sepsisi tanısında C-reaktif protein, İnterlökin-6, İnterlökin-8 düzeyleri kullanılabilir parametreler olarak bulunurken, TNF- $\alpha$  tanısız değere sahip bulunmadı. Yenidoğan sepsisi prognozunda ise IL-6 ve IL-8 düzeyleri anlamlı bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan sepsisi; gestasyonel yaş; C-reaktif protein.

### Abstract

**Introduction:** The aim of the study was to determine the importance and reliability of IL-6, IL8, TNF- $\alpha$  and C-reactive protein (CRP) levels in terms of diagnosis and prognosis in neonatal sepsis.

**Materials and Methods:** Thirty newborns who were followed up and treated with the prediagnosis of neonatal sepsis in Neonatal Intensive Care Unit and 20 healthy newborns born to mothers without any disease were included in the study. Gender, gestational age, postnatal age, place and type of birth, birth weight, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and CRP levels of the cases were recorded.

**Results:** Of the 30 cases diagnosed clinically as sepsis, 16 (53.3 %) were male and 14 (46.7 %) were female. Of the 20 cases in the control group, 11 (55 %) were male and 9 (45 %) were female. Eight (26.6 %) of 30 sepsis cases were accepted as early-onset and 22 (73.4 %) late-onset neonatal sepsis. While the mortality rate in early-onset sepsis was 25 %, this rate was 36.3% in late-onset sepsis cases. C-reactive protein, Interleukin-6, and Interleukin-8 were found to be statistically significantly higher in the group of cases than in the control group. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels were statistically similar in both groups. IL-6 ( $p$ : 0.001) and IL-8 ( $p$ : 0.007) levels were found to be statistically significantly higher in deceased cases.

**Conclusion:** C-reactive protein, Interleukin-6, Interleukin-8 levels in the diagnosis of neonatal sepsis found as parameters that can be used, TNF- $\alpha$  was not found to have diagnostic value. IL-6 and IL-8 levels were found to be significant in neonatal sepsis prognosis.

**Keywords:** Neonatal sepsis; gestational age; C-reactive protein.

### Giriş

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk ayında görülen sistemik enfeksiyon bulgularıyla karakterize önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi önemlidir. Semptomların ortaya çıkış zamanına göre, yaşamın ilk 3 gününde görülen erken başlangıçlı neonatal sepsis (ENS) ve yaşamın 4-30. günlerinde görülen geç başlangıçlı neonatal sepsis (GNS) olarak ikiye ayrılır (1). Annede kronik bir hastalığın varlığı, anne yaşının

40 yaş üstü ya da 18 yaş altında olması sepsis olasılığını normale göre arttırmaktadır (1,2). Miad olarak doğan bebeklerde prematüre bebeklere göre sepsis görülme sıklığı 3-10 kat daha azdır. Erken membran rüptürü (EMR) (>18 saat) ve korioamniyonit varlığında ENS riski yaklaşık 10 kat artmıştır (3). Annede rektal ve vajinal grup B streptokok (GBS) kolonizasyonu, fetal distres varlığı, çoğul gebelik, düşük APGAR, erken

başlangıçlı sepsis riskini artırırken, kateter/sonda takılması gibi invaziv girişimler, mide asiditesinin azaltılması ve cerrahi girişim ihtiyacı geç başlangıçlı sepsis riskini artırmaktadır (4). Doğum ve doğum sonrası komplikasyonlar daha sık ENS ile ilişkilidir (5,6). Yenidoğan sepsisinde mevcut klinik bulgular ve şikayetler çoğu zaman nonspesifiktir. Sitokinler makrofajlar, lenfosit ve endotelial hücrelerden salınan glikoproteinlerdir. Yarılanma ömürleri kısadır. Sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) gelişiminde proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) ile antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10) arasındaki denge, klinik belirtilerin ortaya çıkmasında çok önemlidir. Proinflamatuvar sitokinler, eksojen patojenlere karşı etkili bir savunma yapmakla görevlidirler. Ancak aşırı üretimleri zararlı olabilir ve doku hasarı yapabilir. Sitokinlerin (özellikle IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ ) ve bunlarla ilişkili reseptörlerin artışı ile sepsis arasında ilişki tam olarak kurulamamış ve bu sitokinlerin sepsis dışı birçok hastalıkta ciddi olarak artış gösterdiği belirlenmiştir (7). Bu çalışma ile, yenidoğan sepsisinin tanı ve prognozunda IL-6, IL8, TNF- $\alpha$  ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin güvenilirliği ve öneminin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, 2008 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde, sepsis nedeniyle takibini ve tedavisini yaptığımız 30 hasta ile herhangi bir hastalığı olmayan annelerden sağlıklı şekilde doğan 20 yenidoğan dahil edildi. Çalışmayı kabul ettiklerine dair hasta ebeveynlerinden onam alındı. Çalışma için (12/6/2008 karar no:614) ile Etik Kurul onamı alındı. Yenidoğan sepsisi tanısı, annede görülen, EMR, ürogenital sistem enfeksiyonu, evde doğum, prematürel ve düşük doğum tartısı gibi risk faktörleriyle beraber, muayenesinde, takipne, burun kanadı solunumu, inleme, siyanoz, emmeme, yenidoğan reflekslerinin azalması veya kaybolması, taşikardi veya bradikardi, periferik dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, kusma, ishal, batin distansiyon, hipo yada hipertermi, iritabilite, hipotoni, sarılık, konvülsiyon, kutis marmaratus ve ciltte döküntü gibi bulguları tespit edilen yenidoğanlar da ayırıcı tanıya giren hastalıkların ekartasyonu ile konuldu. Sepsis tanısı için Töllner sepsis skorlaması kullanıldı (8). Sepsis şüphesi olan olguların klinik ve laboratuvar bulgularına göre yapılan bu skora göre, toplam değer 4'ün altında olması (-), 5-10 arası olması şüpheli, 10'un üzerinde olması ise olası sepsisi olarak kabul

edildi (8). Klinik olarak sepsis düşünülen hastalardan, kan kültürü, periferik yayma, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 için kan alındı. Sepsisli olgularda kan kültürü antibiyotik tedavisi öncesinde alındı. Pediatrik BACTEC kültür vasatlarına 0.5-1 ml'lik venöz kan ekimi yapıldı. Kan kültürü makinasında (Becton Dickinson, Phoenix 100, USA) bir hafta tutuldu. Kültürde üremiş olan mikroorganizmalar gram boyası ile boyandı ve ekimi yapıldı. İdentifikasyon işlemi bir Enfeksiyon Hastalıkları uzmanı ve Mikrobiyolog tarafından yapıldı. CRP immunonefelometre (Beckman coulter, image S/N 2528, USA) yöntemi kullanılarak çalışıldı ve normal değer <3 olarak kabul edildi. Sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8) için jelli biyokimya tüpüne 2 cc kan alındı. Sitokinler için kemoimmunesans immunoassay yöntemiyle çalışılan İmmulite Automated Analizer kullanıldı. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 düzeyleri pg/ml cinsinden ölçüldü.

**İstatistik Analiz:** Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama ve Standart Sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student t testi (Bağımsız gruplar t testi) kullanılmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare ve Fisher Exact testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık (önemlilik) düzeyi % 5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver: 21) istatistik paket programı kullanılmıştır.

## Bulgular

Her iki grubun cinsiyet, yaş, postnatal yaş ve doğum yeri parametreleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Doğum ağırlığı ( $p:0.002$ ) ve gestasyonel yaş ( $p:0.001$ ) sepsis grubunda daha düşük iken, EMR ( $p:0.011$ ) ve mortalite ( $p:0.003$ ) parametreleri ise iki grup kıyaslandığında sepsisli grupta daha yüksekti. Mevcut farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 1). Sepsis grubunda 30 olgunun 15'inde kan kültüründe üreme oldu. Bu hastaların 4'ü erken 11'i geç neonatal sepsis idi. ENS'li olgularda kan kültüründe elde edilen mikroorganizmalar S.epidermidis, E.coli, S.lugdunensis, S.hominis. GNS'li olguların 2'sinde S.aureus, 2'sinde S.epidermidis, diğerleri ise, S.hominis, Klebsiella, S.saprophyticus Strep. cristatus, Acinobacter Baumannii, Shigella, , Macrocooccus Coseolyticus idi.

**Tablo 1:** Grupların demografik özellikleri

	Sepsis (n=30) n (%)	Kontrol (n=20) n (%)	P
Cinsiyet			
Erkek	16 (53.3)	11 (55.0)	0.569 <sup>b</sup>
Kız	14 (46.7)	9 (45.0)	
Yaş			
0-4 gün	8 (26.7)	4 (20.0)	0.425 <sup>b</sup>
5-30 gün	22 (73.3)	16 (80.0)	
Doğum ağırlığı (g)			
≤ 2500 g	13 (43.3)	-	0.002 <sup>a</sup>
> 2500 g	17 (56.7)	20 (100.0)	
Doğum haftası			
≤ 38 hafta	11 (36.7)	-	0.001 <sup>a</sup>
> 38 hafta	19 (63.3)	20 (100.0)	
EMR			
Evet	8 (26.7)	-	0.011 <sup>a</sup>
Hayır	22 (73.3)	20 (100.0)	
Postnatal yaş (gün)			
Erken	8 (26.7)	4 (20.0)	0.425 <sup>b</sup>
Geç	22 (73.3)	16 (80.0)	
Doğum yeri			
Hastane	27 (90.0)	20 (100.0)	0.207 <sup>a</sup>
Ev	3 (10.0)	-	
Mortalite			
Exitus	10 (33.3)	-	0.003 <sup>a</sup>
Şifa	20 (66.7)	20 (100.0)	

**EMR:** Erken membran rüptürü, a. Fischer's Exact testi, b. Ki-kare testi

TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CRP seviyesi hasta grubunda daha yüksek düzeylerde çıktı. Fark analizi sonuçlarına göre hasta grupta IL-6 ( $191.5 \pm 319.5$ ), IL-8 ( $1161.9 \pm 1853.0$ ) ve CRP ( $30.0 \pm 44.7$ ) iken kontrol grubunda IL-6 ( $19.1 \pm 27$ ), IL-8 ( $175.2 \pm 457.8$ ) ve CRP ( $2.9 \pm 2.6$ ) düzeylerinde bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. TNF- $\alpha$  düzeyinin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 ve CRP düzeylerinin erken ve geç sepsis gruplarında farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine bu parametrelerin pozitif ve negatif kültür grupları arasındaki farkları anlamlı değildi. Mortalitesi yüksek olan sepsisli grupta ki IL-6 ( $454.4 \pm 447.1$ ) ve IL-8 ( $2415.6 \pm 2659.0$ ) düzeyleri, şifa ile sonuçlanan sepsisli hasta grubunda ki IL-6 ( $60.1 \pm 81.3$ ), IL-8 ( $535.0 \pm 841.3$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo 3).

## Tartışma

Çalışmamız da öncelikle IL-6, IL-8 ve CRP düzeylerinin hasta grupta daha yüksek olduğu ve özellikle IL-6 ve IL-8 düzeylerinin yüksekliği ile mortalite arasında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü.

**Tablo 2:** Sepsis ve Kontrol Gruplarında IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve CRP düzeyleri

	Sepsis (n=30) Ort. $\pm$ St. Sapma	Kontrol (n=20) Ort. $\pm$ St. Sapma	P
IL-6 (pg/mL)	191.5 $\pm$ 319.5	19.1 $\pm$ 27.9	0.024
IL-8 (pg/mL)	1161.9 $\pm$ 1853.0	175.2 $\pm$ 457.8	0.029
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	58.3 $\pm$ 73.0	41.69 $\pm$ 31.2	0.343
CRP (mg/L)	30.0 $\pm$ 44.7	2.9 $\pm$ 2.6	0.010

**IL-6:** İnterlökin-6, **IL-8:** İnterlökin-8, **TNF- $\alpha$ :** Tümör nekrotizan faktör-alfa, **CRP:** C-Reaktif Protein

Sepsiste, başlangıçta mikroorganizmadaki lipopolisakkaritler suçlanırken, daha sonra lipopolisakkaritlerin uyarılması ile ortaya çıkan TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 gibi birçok mediatörün sepsis oluşumunda yer aldığı tespit edilmiştir (2,6).

**Tablo 3:** Sepsisli Hastalarda IL-6, IL8, TNF- $\alpha$  ve CRP Düzeylerinin Prognoz ile İlişkisi

	Exitus (n=10)	Şifa (n=20)	
IL-6 (pg/mL)	454.4 $\pm$ 447.1	60.1 $\pm$ 81.3	0.001
IL-8 (pg/mL)	2415.6 $\pm$ 2659.0	535.0 $\pm$ 841.3	0.007
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	94.2 $\pm$ 111.6	40.4 $\pm$ 34.9	0.055
CRP (mg/L)	48.9 $\pm$ 62.1	20.6 $\pm$ 30.7	0.103

IL-6: İnterlökin 6, IL-8: İnterlökin 8, TNF- $\alpha$ : Tümör nekrotizan faktör alfa, CRP: C-Reaktif protein

Burstein ve ark (9) çalışmalarında, yenidoğan sepsis tanısında CRP'nin duyarlılığını % 74 ve özgüllüğünü % 62 olarak bildirmişlerdir. Bunduki ve Adu-Sarkodie (10) yenidoğan sepsisinde CRP duyarlılığını % 95.7 ve özgüllüğünü % 82.4 olarak bildirmişlerdir. Morad ve ark (11) sepsis grubunda CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde sepsis şüpheli gruptan yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Ye ve ark (12) çalışmalarında, CRP için yenidoğan sepsis tanısai değerini % 88.0 olarak bildirmişlerdir. Hisamuddin ve ark (13) çalışmalarında, yenidoğan sepsis tanısında CRP'nin tanısai değerini % 70.07 olarak bildirmişlerdir. Adib ve ark (14) çalışmalarında CRP'nin sepsisin erken tanısaidaki duyarlılığını % 45 ve özgüllüğünü % 95 olarak rapor etmişlerdir. Forrest ve arkadaşları (15) çalışmalarında; tanı ve tedavide CRP'nin sık ölçümlerde daha faydalı olacağı ve antibiyoterapinin sonlandırılmasında önemli bir kriter olduğu sonucuna varmışlardı. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada tanı esnasında hastaların % 90'da CRP pozitifliği mevcut olup diğer çalışmalar ile uyumluydu. Çalışmamızda kontrol grubu ile, sepsisli yenidoğan hastaların CRP düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. Öte yandan, CRP düzeyine etki eden değişkenlerin de, CRP tanısai değerinde dikkat alınması gerekir. Vasiljević ve ark (16) çalışmalarında, erken sepsis hastalarında CRP seviyesine gestasyonel hafta ve vücut ağırlığının anlamlı etki gösterdiğini rapor etmişlerdir. Gyllensvärd ve ark (17) yapmış olduğu çalışmada, CRP ve klinik semptomlar ile yenidoğan sepsisin daha kolay teşhis edilebileceğini bildirmişlerdir. Sepsisli hastalarda TNF- $\alpha$  salınımı arasında herhangi bir ilişkinin varlığı yıllarca araştırma konusu oluşturmuştur. Rukmono ve ark (18) çalışmalarında TNF- $\alpha$  düzeyinin sepsisli hastalarda, sepsis şüpheli hastalara göre daha yüksek olduğu saptamıştır. Tracey ve ark. (19); yaptıkları hayvan deneylerinde TNF- $\alpha$

uyguladıkları birçok olguda sepsis ve septik şok kliniği ile karşılaşmıştı. Hack ve ark. (20), yetişkin hastalarda yaptıkları çalışmada sepsis tanılı 37 olgunun 32'de TNF- $\alpha$  serum seviyesinin yükseldiği görülmüştür. Yenidoğan sepsisinde sitokinlerin rolü ile ilgili çalışmalar yetişkinlerde yapılan sepsis ile ilgili çalışmalardan daha azdır. Hibbert ve ark (21) ise preterm ve term yenidoğan sepsis gruplarında TNF- $\alpha$  serum düzeylerinin anlamlı farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada sepsisli hastalarda ölçülen TNF- $\alpha$  seviyesinde sağlıklı grub ile kıyaslandığında az bir artış saptandı. Ancak yapılan bu çalışma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yenidoğan sepsisinde yapılmış olan birçok çalışmada IL-8 seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür. Hack ve ark. (20) yaptığı çalışmada yetişkin sepsisli olgularda serum IL-8 seviyesi, vakaların % 89'da yüksek tespit edilmişti. Friedland ve ark. (22) yaptığı çalışmada; IL-8 seviyesinde ki artış ile mortalite arasında pozitif yönde bir ilişkinin olduğu ileri sürülmüştü. Sitokinlerin yenidoğan sepsisindeki rolü ile alakalı yeterince çalışma olmadığı için, çalışmamızdaki mevcut sonuçlar erişkin sepsisinde tespit edilen sonuçlar ile karşılaştırılacaktır. Dolaşımında bulunan IL-8 düzeyleri gebelik haftasından ve bebeğin postnatal yaşından etkilenmemektedir (23). IL-8'in kandaki yarılanma ömrünün 60 saat civarında olması, sepsisin tanısında ve takibinde diğer sitokinler ile kıyaslandığında daha yararlı olabileceği izlenimi oluşturmuştur. Bununla ile beraber daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır. Biz yaptığımız çalışmada sepsisli olguların IL-8 seviyelerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek olduğunu ve IL-8 seviyesi çok yüksek olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu bulduk. Morad ve ark (11) çalışmalarında, IL-6 düzeyinin sepsis olan hastalarda önemli oranda daha yüksek olduğu saptamıştı. Ye ve ark (12) çalışmalarında, yenidoğan sepsisinde IL-6 tanısai değerini % 98 olarak bildirmişlerdi. Rukmono ve ark (18) çalışmalarında IL-6 düzeyinin sepsisli hastalarda, sepsis şüpheli hastalara göre daha yüksek olarak bulmuştu. Öte yandan Kocabaş ve ark (24) çalışmalarında, Prokalsitonin ve TNF-alfa parametrelerine göre IL-6, IL-8 ve CRP parametrelerinin özgüllük ve duyarlılıklarının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Hack ve ark.(20) yetişkin sepsisli olgularda yapmış oldukları çalışmada IL- 6 seviyesindeki yükseklik ile mortalite arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdi. Sullivan ve ark. (25), çocuklarda yapmış olduğu çalışmada yaklaşık aynı sonuçları elde etmişti. Biz çalışmamızda IL-6'nın sepsisli hastalarda belirgin olarak yükseldiğini ve

bunun yanısıra bu yükseklik ile mortalite arasında doğru bir orantı olduğunu bulduk. Yapmış olduğumuz çalışmada hastalardan sepsis düşünüldüğü anda kan örneği alınmış olsa bile sepsisin tam olarak başlama zamanını tespit etmek güçtür.

## Sonuç

Yenidoğan sepsisinin tanı ve mortalitesinde TNF- $\alpha$ 'nın diğer parametreler kadar önemli olmadığı görüldü. Bununla beraber yenidoğan sepsisinin tanısında IL-6, IL-8 ve CRP'nin oldukça önemli bir yeri olmasına rağmen, enfeksiyonun şiddeti ve mortalitesinin belirlenmesi açısından IL-6 ve IL-8'in daha anlamlı olduğu gözlemlendi.

**Etik Onam:** Çalışmanın etik açıdan uygunluğu Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Tarih:12/6/2008 karar no:614) Çalışmamız Helsinki deklarasyonuna uyularak yürütülmüştür.

**Çıkar Çatışması:** Bu çalışma için yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

**Yazar Katkıları:** Veri Toplama ve İşleme; RY, Analiz ve Yorumlama; RY, MCD, Literatür Taraması RY, MCD, Yazma; RY

## Kaynaklar

1. Ferrieri P, Wallen LD. Newborn sepsis and meningitis. In: Gleason CA, Juul SE, editors. Avery's diseases of the newborn. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018: p553-565.
2. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet 2017; 390: 1770–1780.
3. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. Clin Perinatol 2015;42(1):155-165.
4. Karakuş M, Karaca Derici Y, Günçiner Ş. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. Ege J Med 2007;46(3):151-154.
5. Polin RA; Committee on fetus and newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012; 129(5):1006–1015.
6. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. Pediatrics 2011;128(5):1155–1163.
7. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis : an evidence-based review. Crit Care Med 2004 ; 32(11): 466-494.
8. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. Eur J Pediatr 1982;138(4):331-337.
9. Burstein B, Beltempo M, Fontela PS. Role of C-Reactive Protein for late-onset neonatal sepsis. JAMA Pediatr 2021;175(1):101–102.
10. Bunduki, G.K., Adu-Sarkodie, Y. The usefulness of C-reactive protein as a biomarker in predicting neonatal sepsis in a sub-Saharan African region. BMC Res Notes 2020; 13 (1): 194.
11. Morad EA, Rabie RA, Almalky MA, Gebriel MG. Evaluation of procalcitonin, C-Reactive Protein, and interleukin-6 as early markers for diagnosis of neonatal sepsis. Int J Microbiology 2020;2020:8889086.
12. Ye, Q., Du, Lz., Shao WX., Shang SQ. Utility of cytokines to predict neonatal sepsis. Pediatr Res 2017; 81(4):616–621.
13. Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S, Raza G. Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. Pak J Med Sci 2015;31(3):527-531.
14. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Saheb Fosoul F, Fouladi S, Kazemzadeh H. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. Iran J Basic Med Sci 2012;15(2):777-782.
15. Forest JC, Lariviera F, Dolce p: C-reactive protein as biochemical indicator of bacterial infection in neonatas. Clin Biochem 1986; 19(3):192-198.
16. Vasiljević B, Antonović O, Maglajlić-Djukić S, Gojnić M. [The serum level of C-reactive protein in neonatal sepsis]. Srp Arh Celok Lek 2008;136(5-6):253-257.
17. Gyllensvärd J, Ingemansson F, Hentz E, Studahl A, Elfvin A. C-reactive protein- and clinical symptoms-guided strategy in term neonates with early-onset sepsis reduced antibiotic use and hospital stay: a quality improvement initiative. BMC Pediatr 2020; 20(1):531.
18. Rukmono P, Dharmasetiawani N, Warsono W, Wirasti Y, Darwin E. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in early-onset neonatal sepsis. PI [Internet] 2016;56(1):15.
19. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF: Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. Science 1986; 234(4775):470-474.
20. Hack CE, de Groot ER, Felt-Bersma RJF, Nuijens JH, Strack Van Schinjdndel RJM, Eerenberg-Belmer AJM: Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis Blood 1989;74(5):1704-1710.

21. Hibbert J, Strunk T, Simmer K, Richmond P, Burgner D, Currie A. Plasma cytokine profiles in very preterm infants with late-onset sepsis. PLoS ONE 2020; 15(5):e0232933.
22. Friedland JS, Suputtamongkol Y, Remick DG: Prolonged elevation of interleukin-8 mRNA levels during septicemic and localized pseudomonas pseudomallei infection. Infect Immun 1992; 60(6):2402-2408.
23. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr 2006;18(2):125-131.
24. Kocabaş E, Sarıkçioğlu A, Aksaray N, Seydaođlu G, Seyhun Y, Yaman A. 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(1):7-20.
25. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT, Lee CS, Haris MC: Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. J Pediatr 1992; 120(4): 510-515.