

YENİDOĞAN SEPSİSİNİN TANISINDA C-REAKTİF PROTEİN, PREALBUMİN VE HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Şenol COŞKUN, Muzaffer POLAT, Feridun ÖZDAMAR,
Hasan ÖZKAN, Necla ÇEVİK

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada yenidoğan sepsisinde erken tanı metodlarını değerlendirmek amacıyla, 20 sepsisli ve 20 kontrol olgusunda CRP, prealbumin ve hematolojik parametreler çalışılmıştır. Elde edilen hematolojik parametreler lökosit sayısı, total ve immatür polimorfo nükleer lökosit sayısı, immatürel/total ve immatürel/matür polimorfo nükleer lökosit oranı, polimorfonükleer lökositlerde vakuolizasyon toksik granülasyon ve Döhle cisimciklerinin mevcudiyeti ve trombosit sayısını içeren hematolojik skorlama sistemine göre değerlendirilmiştir. Hematolojik skorlama sisteminde en az 3 parametrenin anormallığı mevcut olduğunda %90'ının üzerinde sensitivite spesifikite pozitif ve negatif prediktif değerler elde edilmiştir. Sepsisli hastalarda CRP değerleri anlamlı olarak yüksek ($p<0.01$) ve prealbumin değerleri anlamlı olarak düşük ($p<0.01$) bulunurken sensitivite spesifikite pozitif ve negatif prediktif değerleri hematolojik skorlama sisteminde elde edilen değerlerin altında bulunmuştur. Elde edilen bulguların değerlendirilmesi yenidoğan sepsisi tanısında en güvenilir metod olarak öncelikle hematolojik skorlama sistemi, bunları izleyerek CRP ve prealbumin değerleri olduğunu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Yenidoğan, sepsis, prealbumin, C reaktif protein, tam kan sayımı

SUMMARY

In this study, early diagnosis of neonatal sepsis was evaluated by studying serum prealbumin and C-reactive protein levels and complete blood count with differential diagnosis in 20 healthy and 20 septic newborn babies. A hematological scoring system was used for assessment of white blood cell count, total and immature neutrophils count, the ratio of immature to total neutrophils and immature to mature neutrophils, presence of toxic granulation, vacuolisation and Dohle bodies in neutrophils and thrombocyte count. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of hematological scoring system were found more than 90%. Newborn with sepsis had elevated CRP levels ($p<0.01$) and decreased serum prealbumin levels ($p>0.01$) but the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of CRP and serum prealbumin levels were lower than those of hematological scoring system.

Key words: Newborn, sepsis, prealbumin, creactive protein, complete blood count

Yenidoğan sepsisi yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Klinik belirtilerin non-spesifik olması, enfeksiyon dışı nedenlerin benzer klinik tabloya yol açması ve tek başına erken tanı koydurucu laboratuvar yönteminin olmaması erken ve doğru tanıya büyük güçlükler yaratmaktadır. Klinik bulguların varlı-

ğında sepsis tanısı enfeksiyon etkeninin veya meydana getirdiği ürünlerin kültür, serolojik ve patolojik çalışmalarla gösterilmesiyle konulabilmektedir. Ancak kesin tanı için gereken bu incelemeler genellikle zaman aldığından sıklıkla yardımcı laboratuvar yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu yöntemlerin belli başlıları total lökosit sayımı, total

polimorfonükleer lökosit (PMN) sayımı, immatür/matür polimorfonükleer lökosit (I/MPMN) ve immatür/total polimorfonükleer lökosit (I/T/PMN) oranları, trombosit sayımı, PMN'lerde toksik granülasyon, vakuolizasyon ve Döhle cisimcikleri aranması, çeşitli hematolojik skorlama sistemleri, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, haptoglobulin, alfa -1-proteinaz inhibitörü, fibronojen, alfa -1-asid glikoprotein, laktoferrin, prealbumin, alfa 1-kemotripsin, fibronektin, transferrin, kompleman ve kompleman yıkım ürünleridir (1-12). Ancak bu laboratuvar yöntemlerinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri göz önüne alındığında hiçbiri tek başına çok güvenilir bir metod değildir. Bu nedenle yenidoğan sepsisi erken tanısında tarama testi olarak kullanılacak çeşitli paneller geliştirilmiştir. Bu tarama panellerinden biriside yedi hematolojik parametreden oluşan hematolojik skorlama sistemidir (8). Bu çalışmada hematolojik skorlama sisteminin, CRP ve negatif bir akut faz reaktanı olan prealbuminin yenidoğan sepsisi erken tanısındaki yerleri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya klinik olarak sepsis düşünülen ve kan kültürlerinden üreme saptanan 20 yenidoğan bebek ile kontrol grubu olarak 20 sağlıklı yenidoğan alındı. Sepsisli olguların 11'i erkek, 9'u kız olup ortalama yaşları 6.3 ± 5.2 gün (1-25 gün), ortalama ağırlıkları 3020 ± 341 gram (2500-3400) ve ortalama

gebelik yaşları 38.9 ± 0.58 hafta (38-40 hafta) bulundu. Kontrol grubundaki bebeklerin 10'u kız, 10'u erkek olup, ortalama yaşları 5.5 ± 4.2 gün (2-21 gün), ortalama ağırlıkları 3204 ± 385 gram (2600 ± 4200 gram) ve ortalama gestasyonel yaşları da 38.9 ± 0.51 hafta (38-40 hafta) olarak hesaplandı. Her iki gruptaki bebeklerden hematolojik kan değerleri, serum CRP ve prealbumin değerleri çalışıldı. Kan sayım işlemleri Coulter T-890 kan cihazı ile yapılarak lökosit, eritrosit, trombosit, hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu parametreleri elde edildi. Wright boyası ile hazırlanan periferik kan yaymalarında formül lökosit, total PMN, immatür PMN, I/T PMN ve I/M PMN değerleri hesaplandı. Ayrıca PMN'lerde vaukolizasyon, toksik granülasyon ve Döhle cisimcikleri gibi dejeneratif değişiklikler arandı. Elde edilen hematolojik parametreler Rodwell ve arkadaşlarının (8) hematolojik skorlama sistemindeki kriterler ve Monroe ve arkadaşlarının (13) referans değerleri örnek alınarak değerlendirildi. Hematolojik skorlama sistemi adı verilen bu yöntemde aşağıdaki yedi bulgu değerlendirmeye alındı ve her birine 1'er puan verildi,

1. Anormal total lökosit sayısı ($5000/\text{mm}^3$ altında veya $25000/\text{mm}^3$ üstünde)
2. Anormal total PMN sayısı
İlk 60 saatte : $7800-14500/\text{mm}^3$
60 saatten sonra : $1750-5400/\text{mm}^3$
3. Yükselmiş immatür PMN/total PMN oranı

ilk 24 saat	: 0.16
24-120	: 0.13
5-28 gün	: 0.12
4. İmmatür PMN/matür PMN oranının > 0.3 olması	
5. Yükselmiş immatür PMN sayısı	
İlk 120 saatte	: 500-600/mm ³
5-28 gün	: 500/mm ³
6. PMN'lerde belirgin değişiklikler; bunlar vakuolizasyon, toksik granülasyon, Döhle cisimciklerinin görülmesidir.	
7. Trombosit sayısının < 150000/mm ³ olması	

CRP ve prealbumin düzeylerinin ölçümünde olgulardan steril şartlarda alınan ve çalışma gününe kadar -20 C derin dondurucuda saklanan serum örnekleri kullanıldı. CRP ölçümü kalitatif bir yöntem olan latex agglutinasyon metoduyla çalışıldı, 6 mg/dl üzerindeki değer pozitif olarak kabul edildi. Serum prealbumin düzeylerinin ölçümü ise nephelometrik yöntem kullanılarak otoanalizörle (Beckman, ICS, USA) yapılmıştır. 1/36 dilüsyon oranında Beckman spesifik protein reaktif test paketleri kullanılarak array protein sistemi ile serumdaki spesifik protein konsantrasyonlarının otomatik olarak kantitatif değerleri ölçüldü.

Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi CRP için ki-kare(χ^2), diğer parametreler için student-t testi kullanılarak yapıldı. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olan sonuçların herbirinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı.

BULGULAR

Sepsis ve kontrol grubundaki olguların ortalama gestasyonel yaş, postnatal yaş ve ağırlıkları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$; $p>0.05$; $p>0.05$).

Sepsisli olguların kan kültürü incelemelerinde 6'sında *Escherichia coli*, 6'sında *Staphylococcus aureus*, 3'ünde *Pseudomonas aeruginosa*, 2'sinde *Klebsiella* türleri, 2'sinde *Corynebacterium* türleri ve 1'inde *Enterobacter* saptandı. Olguların %45'i aynı zamanda menenjit tanısı almıştır. Başlangıç antibiyotikleri ampisilin + aminoglikozid veya ampisilin + cefotaxime kombinasyonu olan olguların 16'sı şifa ile taburcu edilirken, 4'ü kaybedildi.

Kontrol ve sepsisli hasta gruplarının hematolojik parametreleri ve serum prealbumin düzeyleri karşılaştırıldığında (Tablo I), iki grup arasında lökosit, total PMN, ve trombosit değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, sepsis grubunda İ/T PMN, İ/M PMN oranları anlamlı olarak yüksek ($p<0.01$; $p<0.01$) ve prealbumin değerleri anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.1$).

CRP sepsisli hastaların 13'ünde pozitif bulunurken, kontrol olguların 4'ünde pozitiflik gösterdi ($p<0.01$).

Hematolojik skorlama sistemini oluşturan yedi parametrenin ayrı ayrı sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri Tablo II'de gösterildi. En yüksek sensitiviteyi immatür PMN, en yüksek spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif pre-

diktif değerleri de İ/T ve İ/M PMN parametreleri gösterdi.

Hematolojik skorlama sistemi, CRP ve prealbumin sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo III'de yapıldı. Hematolojik skorlama sistemi için 3 ve üzerinde puanlar (Her bir parametreye 1'er puan verilerek), prealbu-

min için 9,4 mg/dl altındaki serum seviyeleri ve CRP için 6 mg/L üzerindeki değerleri pozitif olarak değerlendirmeye alındı. Hematolojik skorlama sisteminin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri %90'ın üzerinde iken, CRP ve prealbumin için daha düşük değerler elde edildi.

Tablo I. Kontrol ve sepsis grubunun hematolojik parametreleri ve serum prealbumin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol X ± SD	Hasta X ± SD	P
Lökosit (Sayı/mm ³)	14600±5821	12980±6941	> 0.05
Total PMN (Sayı/mm ³)	7780±3270	7710±4635	> 0.05
İmmatür PMN (Sayı/mm ³)	8885±2297	2540±1837	> 0.05
İ/T oranı	0.10±0.04	0.25±0.07	< 0.05
İ/M oranı	0.11±0.05	0.35±0.13	< 0.05
Trombosit (Sayı/mm ³)	304.000±96.870	276.000±184.433	> 0.05
Prealbumin (mg/dl)	11.00±2.15	6.99±2.38	< 0.01

X±SD: Ortalama±ortalamanın standart sapması

PMN: Polimorfonüveli lökosit; İ/T: immatür/total; İ/M: immatür/matür

Tablo II. Yenidoğan sepsisi tanısında hematolojik skorlama sistemi; parametrelerin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri

Hematolojik parametreler	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
Lökosit sayısı > 25000/mm ³ veya < 5000/mm ³	%15	%95	%75	%52
Total PMN sayısı veya İlk 60 saatte 7800-14500/mm ³ 60 saatten sonra 1750-5400/mm ³	%55	%70	%65	%60
İmmatür PMN ilk 120 saatte 500-600/mm ³ 5-28 gün 500/mm ³	%95	%80	%54	%80
I/T oranı > 0.2	%85	%100	%100	%100
I/M oranı > 0.3	%60	%100	%100	%100
PMN'lerde toksik granülasyon, vakuolizasyon ve Döhle cisimciklerinin mevcudiyeti	%70	%85	%82	%73
Trombosit sayısı < 150000/mm ³	%20	%100	%100	%55

Tablo III. Yenidoğan sepsisi tanısında C-reaktif protein, prealbumin ve hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi

	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
Hematolojik skorlama sistemi	%90	%95	%94	%90
CRP	%85	%85	%85	%85
Prealbumin	%70	%80	%77	%72

TARTIŞMA

Bu çalışmada CRP, prealbumin, hematolojik parametreler ve Rodwell'in hematolojik skorlama sisteminin (8) yenidoğan sepsisi erken tanısındaki güvenilirlikleri araştırılmıştır.

Hematolojik parametrelerden immatür PMN'lerin artışının en yüksek sensitiviteyi, I/T ve I/M PMN oranlarındaki artışın da en yüksek spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değere sahip oldukları görülmüştür. Lökosit, total PMN, trombosit ve sensitivitesi yüksek olmasına rağmen immatür PMN parametrelerindeki değişikliklerin kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış ve sepsisin erken tanısında güvenilir metodlar olmadığını belirten literatüre uygunluk göstermiştir (1,3,7,10,11). PMN'lerdeki toksik granülasyon, vakuolizasyon, Döhle cisimcikleri gibi dejeneratif değişikliklerin sensitivitesi %70, spesifitesi %85, pozitif prediktif değeri %82 ve negatif prediktif değeri %73 olarak bulunmuş ve bu sonuçların literatürde bildirilen değerlerden daha yüksek olduğu görülmüştür (14,15).

Hematolojik parametrelerin tek başlarına erken sepsis tanısında güvenilirlikleri tatminkar olmamakla birlikte bu parametreler hematolojik bir skorlama sistemi içinde değerlendirildiğinde ve en az 3 parametrenin anormalliği mevcut olduğunda %90'ın üzerinde sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler elde edilmiştir. Hematolojik skorlama sisteminde değer ne kadar yüksekse sepsis olma riski de o derece art-

makta, 2'nin altındaki puanlarda ise sepsis olmama olasılığı %99 olarak bildirilmektedir (8).

CRP klasik kompleman yolunun aktivasyonunda, fagositlerin harekete geçmesinde ve lenfosit fonksiyonlarında rol oynayan bir akut faz reaktanıdır. Bakteriyel enfeksiyonlar dışında, fetal asfiksi, respiratuvar distress sendromu, mekonyum aspirasyonu gibi inflamasyona ve doku hasarına neden olan durumlarda da yenidoğan bebeklerde CRP yüksek olarak bulunabilir. Sağlıklı yenidoğanlarda %8 oranında CRP yüksekliği bildirilmiştir (2,3). Çalışmamızda, sepsisli olgularda CRP değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmış ve sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler %85 olarak bulunmuştur. Sağlıklı yenidoğan bebeklerde de %10 oranında CRP yüksekliği saptanmıştır. Bütün bu sonuçlar CRP'nin yenidoğan sepsis tanısında değeri olduğunu vurgulayan literatür bilgileriyle uygunluk göstermektedir (2,3,16-18).

Prealbumin karaciğer tarafından sentez edilen ve serum seviyeleri karaciğer sentezindeki değişikliklere ve katabolik olaylara çok duyarlı negatif bir akut faz reaktanıdır. Çalışmamızda sepsis grubunun serum prealbumin düzeyleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (14). Kontrol grubu değerleri referans alınan değerlerle uygunluk göstermiştir. Sepsiste prealbumin sensitivitesi %70, spesifitesi %80, pozitif prediktif değeri %77 ve negatif prediktif değeri de %72 olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlar literatür bilgileriyle benzerlik göstermektedir (9,19). Sepsisli olgularda serum prealbumin düzeylerinin düşük olması, sistemik enfeksiyondan etkilenen karaciğerde sentezinin azalmasına, inflamasyon nedeniyle prealbuminin intravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana geçmesine ve beslenme yetersizliğine bağlı olabilir.

Sonuç olarak yenidoğan sepsisi erken tanı-

sında hematolojik parametrelerin hematolojik bir skorlama sistemi içinde değerlendirilmesinin çok daha güvenilir bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. CRP ve serum prealbumin düzeyleri erken tanıya katkıda bulunan yöntemler olmakla birlikte, kolay uygulanabilirliği ve güvenilirliği ile hematolojik skorlama sisteminin bu sistemlerden daha yeterli bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Akenzua GI, Hui YJ, Milner R, et al. Neutrophil and band counts in the diagnosis of neonatal infections. *Pediatrics* 1974; 54: 38-42.
2. Gutteberg TJ, Haneberg B, Jorgenson T. Lactoferrin in relation to acute phase proteins in sera from newborn infants with severe infections. *Pediatrics* 1984; 142: 37-39.
3. Klein OJ, Marcy M. Bacterial sepsis and meningitis. *Infections diseases of newborn*. Third edition, Philadelphia: Saunders, 1990; 601-638.
4. Kraugman S, Katz S, Gershon AA, Wilfert M. Sepsis in the Newborn. *Infectious Diseases of Children*, CV Mosby Co Louis ST. Eighth Edition, Toronto-Princeton 1985; 202-207.
5. Cole FS. Bacterial infections of the Newborn. In: Tausch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Disease of the Newborn*, sixth edition. Philadelphia: W.B. Saunders 1991; 350-369.
6. Pepys M.B. CRP, fifty years on. *The* 1988; 1: 1038-1041.
7. Philip AGS, Hewitti JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1979; 94: 958-960.
8. Rodwell L, Robyn L, Anton L, Tudhope D. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112: 761-767.
9. Sann L, Bienvenu J. Evolution of serum prealbumin, C-reactive protein and orosmuroid in neonates with bacterial infection. *J Pediatr* 1984; 105: 977-981.
10. Squire E, Favara B, Todd J, et al. Diagnosis of neonatal bacterial infection. Hematologic and Pathologic findings in fatal and Non-fatal Cases. *Pediatrics* 1979; 64: 60-64.
11. Weinberg AG, Rosenfeld CR, Manroe BI, et al. Neonatal blood cell count in health and disease. Value for lymphocytes, monocytes and eosinophils. *J Pediatr* 1985; 106: 462-466.
12. Zipursky A, Padlo J, Milner R, Akenzua G.I. The Hematology of Bacterial Infections in Premature Infants. *Pediatrics* 1976; 57 (6): 839-853.

13. Monroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR. The neonatal blood count in health and disease. *J Pediatr* 1979; 95: 89-95.
14. Baron DN, Whicker JT. Plasma Proteins. A Short Textbook of Chemical Pathology, Fifth Edition. Unibooks, London 1974; 73-88.
15. Xanthou M. Leucocyte blood picture in ill newborn babies. *Archives of Disease in Childhood* 1972; 47: 741-746.
16. Wagle S, Gravaug A, Kohan R, Evans SF. C-reactive protein as a diagnostic tool of sepsis in very immature babies. *J Pediatr Child Health* 1994; 30: 40-44.
17. Buck C, Bundscho J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93: 54-58.
18. Tegtmeyer FK, Horn C, Richter A, Van-Wees J. Elastase alpha I proteinase inhibitör complex, granulocyte count, ratio of immature to total granulocyte count and C-reactive protein in neonatal septicaemia. *Eur J Ped* 1992; 151: 353-356.
19. Chwals WJ, Fernandez ME, Jamie AC, Charles BJ, Rushing JT. Detection of postoperative sepsis in infants with the use of metabolic stress monitoring. *Arch Surg* 1994; 129: 437-442.