

SEPSİSLİ YENİDOĞANLARDA SERUM TNF- α , IL-10, LEPTİN VE CRP DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ*

PROGNOSTIC VALUE OF SERUM TNF- α , IL-10, LEPTIN AND CRP LEVELS IN NEWBORNS WITH SEPTICEMIA

Salih CESUR¹, Hasan IRMAK¹, Zeynep ERAS², Handan YAŞAR², Ali ŞENGÜL³, Uğur DİLMEN², Ali Pekcan DEMİRÖZ¹, Zeynep BIYIKLI⁴, Rahşan ILIKÇI³

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara. (scesur89@yahoo.com)

² Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara.

³ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara.

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Bu çalışmada, sepsisli yenidoğanlarda tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-10 (IL-10), leptin ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, nozokomiyal sepsisli 57 yenidoğan ile kontrol grubu olarak 30 sağlıklı yenidoğan dahil edilmiş; serum TNF- α , IL-10, leptin (Biosource, Belçika) ve CRP (Dade Behring, Almanya) düzeyleri tedavi başlamadan önce (0. gün) ve tedavinin üçüncü ve beşinci günlerinde ticari ELISA kitleriyle araştırılmıştır. Çalışmada, başlangıç leptin düzeyleri kontrol grubunda ($p= 0.00$), CRP düzeyleri ise hasta grubunda ($p= 0.00$) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş; TNF- α ve IL-10 düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p> 0.05$). Tedavinin üçüncü gününde, sepsisli yenidoğanlarda CRP düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p= 0.001$); diğer parametreler için gruplar arasında önemli bir fark saptanmamıştır ($p> 0.05$). Tedavinin beşinci gününde ise CRP ($p= 0.023$) ve leptin ($p= 0.00$) düzeylerinin hasta grubunda; TNF- α düzeyinin ise kontrollerde ($p= 0.00$) anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiş, IL-10 düzeyindeki fark anlamlı bulunmamıştır ($p> 0.05$). Çalışmamızda mortalite oranı %24.5 olarak belirlenmiş; yaşayan ($n= 43$) ve ölen ($n= 14$) sepsisli yenidoğanların 0, 3 ve 5. günlerdeki ortalama serum TNF- α , IL-10, leptin ve CRP düzeyleri karşılaştırıldığında; leptin düzeyleri hariç ($p> 0.05$), TNF- α , IL-10 ve CRP değerlerinin kötü prognozla ilişkili olduğu izlenmiştir ($p< 0.05$). TNF- α ve IL-10 düzeylerinin prognostik performansının belirlenmesi amacıyla yapılan ROC analizinde, bu parametrelerin belirli eşik değerlerinin üzerinde (tedavinin 5. gününde IL-10 için > 1.8 ng/mL, TNF- α için > 21.1 ng/mL) mortaliteyi tahmin etmede ayırıcı özellikte olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak; sepsisli yenidoğanlarda rutin laboratuvar parametrelerinin yanın-

* Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenmiş (SBAG-2841, 1045358) ve çalışmanın bazı verileri 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) Kongresi (29 Nisan-3 Mayıs 2008, Ankara)'nde poster olarak sunulmuştur.

da, tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında serum TNF- α ve IL-10 düzeylerinin belirlenmesinin, hastalığın prognozunda ve uygun tedavi değişikliklerinin yapılmasında yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Sepsis, yenidoğan, sitokin, TNF- α , IL-10, leptin, CRP, prognostik değer.

ABSTRACT

This study was aimed to investigate the prognostic value of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), leptin and C-reactive protein (CRP) levels in newborn sepsis. A total of 57 newborns with nosocomial sepsis and 30 healthy newborns were included to the study. Serum TNF- α , IL-10, leptin (Biosource, Belgium) and CRP (Dade Behring, Germany) levels were investigated by ELISA methodology before the initiation of the therapy (day 0) and on the third and fifth days of therapy. Initial leptin levels were found to be high in the control group ($p=0.00$) and CRP levels were found to be high in the patient group ($p=0.00$). No significant difference was detected for IL-10 and TNF- α levels ($p>0.05$). CRP levels were significantly higher in the patient group than the controls on the third day of the therapy ($p=0.001$), however, no significant difference was detected for the other parameters ($p>0.05$). On the fifth day of the therapy CRP ($p=0.023$) and leptin ($p=0.00$) levels were significantly high in the patient group and TNF- α in the control group ($p=0.00$) while no significant difference was observed for IL-10 levels ($p>0.05$). Mortality rate was 24.5%. When the mean TNF- α , IL-10, leptin and CRP levels on the 0th, 3rd and 5th days were analysed for alive ($n=43$) and dead ($n=14$) newborns with sepsis, it was observed that TNF- α , IL-10 and CRP levels were related with poor prognosis ($p<0.05$). The ROC analysis performed for the determination of the prognostic performance of TNF- α and IL-10 revealed that these parameters had predictive value about mortality when their levels were above certain cut-off values (on the 5th day of therapy for IL-10 >1.8 ng/ml and for TNF- α >21.1 ng/ml). It can be concluded that besides routine laboratory parameters, serum TNF- α and IL-10 levels at the initiation of therapy and afterwards may help to predict prognosis and guide treatment in newborns with sepsis.

Key words: Sepsis, newborn, cytokine, TNF- α , IL-10, leptin, CRP, prognostic value.

GİRİŞ

Kompleks bir inflamatuvar yanıt süreci olan sepsis, gerek erişkinlerde gerekse yenidoğanlarda mortalite oranı çok yüksek enfeksiyon acillerinin başında gelen klinik bir sendromdur^{1,2}. Yoğun bakım ünitesine yatışların ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olan sepsiste prognozu etkileyen başlıca faktörler; hipotermi, alta yatan hastalık, yaş, sepsisin etkeni, kaynağı ve şiddeti (sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği), antibiyotik tedavisinin uygunluğu ve başlama süresi, sitokinler ve pıhtılaşma faktörleridir³⁻⁸. Sepsisin seyrinde önemli rol oynayan sitokinler arasında özellikle tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), prokalsitonin ve leptinin prognostik değer taşıdığı belirtilmektedir^{7,8}. Proinflamatuvar bir sitokin olan ve başlıca mononükleer fagositler hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve antijenle uyarılmış T lenfositler (özellikle Th1) tarafından salgılanan TNF- α , akut inflamatuvar yanıtın ana mediyatörüdür. Gram-negatif bakterilerden açığa çıkan endotoksin, TNF- α sentezlenmesinde en kuvvetli uyarandır. Serumda yüksek düzeylerde saptanmasının kötü prognoz ve mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir³. Antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 ise, yardımcı T (Th) lenfositlerinden salınır ve çok yönlü fonksiyona sahiptir. Artmış IL-10 düzeyleri, makrofaj aktivasyonu ile ilişkili şiddetli akut faz reaksiyonunu gösterir ve C-reaktif protein (CRP) ve neopterin düzeyleriyle paraleldir. Bunun yanı sıra IL-10, monositlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α üreti-

mini azaltır, Th1 lenfositlerden gama-interferon (IFN- γ) üretimini baskılar⁹. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu ağır hastalarda IL-6 ve IL-10 oranındaki değişiklik kötü prognoz göstergesidir. Bazı çalışmalarda sepsisten ölen hastalarda, yaşayanlara oranla daha yüksek IL-10 ve IL-4 düzeyleri bildirilmiştir^{2,3,5}. Leptin ise, enerji dengesinde rol alan adipoz dokulardan salınan bir sitokindir. Sepsis sırasında leptin, hematopoetik, immünomodülatör ve hepatosit stimüle edici etkilere sahip olup, akut faz reaktanı olarak rol oynamaktadır. Monosit aktivasyonu ve proliferasyonu ile monositlerden IL-6 ve TNF- α salınımını uyarır^{10,11}. Sepsisli hastalarda serum leptin düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek bildirilmekte ve bunun koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir¹¹.

Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal sepsis tanısı konan yenidoğanlarda TNF- α , IL-10, leptin ve CRP serum düzeylerinin prognostik öneminin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Temmuz 2005-Ağustos 2007 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ile Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniklerinin iş birliği ile gerçekleştirildi. Çalışma için katılımcı merkezlerden Etik Kurul kararı ve çalışmaya katılacak hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam formları alındı. Sepsisli hastalar ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) kriterlerine göre klinik ve laboratuvar bulguları ile tanımlandı^{1,4}.

Çalışmaya, 57 sepsisli yenidoğan ile kontrol grubu olarak 30 sağlıklı yenidoğan dahil edildi. Yenidoğanlarda sepsis kliniği, hastaneye yatıştan 72 saat sonra geliştiğinden bu olgular nozokomiyal sepsis olarak değerlendirildi. Enfeksiyon odağının saptanabilmesi için hastalardan kan, idrar, derin trakeal aspirat, beyin omurilik sıvısı ve apse materyali kültürleri alındı. Yoğun bakım ünitesinde yatan ve nozokomiyal sepsis tanısı konulan hastalardan kan örnekleri alındıktan sonraki ilk 6 saat içinde, hastanenin antibiyotik duyarlılık profilleri de göz önüne alınarak, olası etkenlere yönelik geniş spektrumlu (hem gram-pozitif, hem gram-negatif bakterilere yönelik) ampirik antibiyotik tedavisine başlandı. Etken izole edildiğinde, antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre tedavi yeniden düzenlendi. Hasta ve kontrol gruplarının tüm verileri ilgili takip formlarına kaydedildi.

Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar çalışma gününe dek -80°C'de saklandı. Serum TNF- α , IL-10, leptin ve CRP düzeyleri tedavi başlamadan önce (0. gün) ve tedavinin 3. ve 5. günlerinde ölçüldü. TNF- α , IL-10 ve leptin testleri ticari ELISA kiti (Biosource, Belçika) kullanılarak ELISA yöntemiyle üretici firmanın önerilerine göre uygulandı. CRP düzeyi ise "High Sensitive CRP" ELISA kiti (Dade Behring, Almanya) ile yine üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Tüm sitokin laboratuvar çalışmaları Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İmmünoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

İstatistiksel analizler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun verileri SPSS 11.5 Windows programına kaydedildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası dağılımı normalite testi (Kolmogorow-Smirow) ile yapıldı. Gruplar normal dağıldığında T testi, normal dağılmadığında Mann-

Whitney U testiyle gruplar arası ortalamalar karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan sepsisli 57 yenidoğanın 43 (%75.5)'ü iyileşirken, 14 (%24.5)'ü kaybedilmiştir. Sepsisli yenidoğanlarla kontrol grubu karşılaştırıldığında; başlangıç (0. gün) leptin düzeylerinin kontrol grubunda ($p = 0.00$), CRP düzeylerinin ise hasta grubunda ($p = 0.00$) anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüş; TNF- α ve IL-10 düzeylerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Tedavinin 3. gününde sepsisli yenidoğanların 6'sı kaybedilmiş; yaşayan yenidoğanlardan alınan sonuçların kontrollerle karşılaştırılmasında CRP düzeylerinin hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p = 0.001$). Üçüncü gün değerlendirmesinde diğer parametreler için gruplar arasında önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Tedavinin 5. gününde ise, yaşayan 43 sepsisli yenidoğan ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; CRP ve leptin düzeylerinin hastalarda (sırasıyla; $p = 0.023$ ve $p = 0.00$), TNF- α düzeyinin ise kontrollerde ($p = 0.00$) önemli oranda yüksek olduğu izlenmiş, IL-10 düzeyinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmamızda, yaşayan ve ölen sepsisli yenidoğanların 0., 3. ve 5. günlerdeki ortalama serum TNF- α , IL-10, leptin ve CRP düzeyleri de karşılaştırılmış ve bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sepsisli yenidoğanlarda tedavi başlangıcında ve tedavinin 5. gününde serum TNF- α ve IL-10 değerlerinin prognostik performansının belirlenmesi amacıyla ROC eğrisi çizilmiş ve eğri altında kalan alanın anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo II). Buna göre TNF- α ve IL-10 düzeylerinin tedavinin başlangıcında (0. gün) ve 5. gününde mortaliteyi tahmin etmede ayırıcı özellikte olduğu bulunmuştur (Tablo II).

Tablo 1. Yaşayan ve Ölen Sepsisli Yenidoğanlarda Serum Ortalama TNF- α , IL-10, Leptin ve CRP Düzeyleri

Parametre	Günler	Yaşayan hasta (n= 43)	Ölen hasta (n= 14)	p değeri
Ortalama TNF- α düzeyi (ng/mL)	0	23.4	39	0.008
	3	22.5	39.3	0.003
	5	13.2	26.9	0.00
Ortalama IL-10 düzeyi (ng/mL)	0	1.65	5.2	0.011
	3	1.65	3.5	0.08
	5	1.36	4.5	0.001
Ortalama CRP düzeyi (mg/dL)	0	3	20	< 0.05
	3	3	10.7	
	5	3	11	
Ortalama leptin düzeyi (pg/mL)	0	0.36	0.33	> 0.05
	3	0.46	0.45	
	5	1.2	1.4	

Tablo II. Başlangıç Serum TNF- α ve IL-10 Düzeylerinin Prognostik Performans Değerlendirmesi

	TNF- α düzeyi	IL-10 düzeyi
Eşik (cut-off) değeri*	0. gün→ 31.5 ng/mL 5. gün→ 21.1 ng/mL	0. gün→ 1.3 ng/mL 5. gün→ 1.8 ng/mL
Eğri altındaki alan (%95 CI)	0. gün→ 0.738 5. gün→ 0.901	0. gün→ 0.742 5. gün→ 0.863
Duyarlılık	78.5	89.2
Özgüllük	67.4	96.2
Pozitif prediktif değer	44	91.6
Negatif prediktif değer	90.6	60.45
Pozitif olabilirlik oranı	2.41	10.6
Negatif olabilirlik oranı	0.31	0.63

* Youden indeksiyle belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalar, sepsisin patogeneğinde ve prognozunu belirleğinde birçok sitokinin rol oynadığını vurgulamakta, özellikle IL-10, IL-6, TNF- α , prokalsitonin ve leptin düzeylerinin prognostik değer taşıdığını göstermektedir⁹⁻¹⁷. Heper ve arkadaşlarının¹³ toplum kaynaklı sepsis, ağır sepsis ve septik şoklu 39 hastada serum CRP, prokalsitonin, TNF- α ve IL-10'un tanıs ve prognostik önemini araştırdıkları çalışmalarında, prokalsitonin ve IL-10'un başlangıçta sepsis ve ağır sepsis ayırımında yararlı olduğu, yüksek TNF- α (≥ 65 pg/mL) ve IL-10 (≥ 90 pg/mL) düzeylerinin ise kötü prognozu ifade ettiği (duyarlılık %100, özgüllük %81.8) bildirilmiştir. Gogos ve arkadaşları¹⁴ da, sepsisten ölen hastalarda IL-10 ve TNF- α düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. Şeki ve arkadaşlarının¹⁵ çalışmasında, sepsisli hastalarda IL-10 düzeylerinin birinci, dördüncü ve yedinci günlerde anlamlı değişim göstermediği belirlenirken, IL-6 düzeyindeki farklılığın birinci ve dördüncü günler arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Buna karşın Koç ve arkadaşları¹², sepsisli yenidoğanlardaki serum leptin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark göstermediğini, ayrıca hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası da leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını saptamışlar; serum leptin, TNF- α ve IL-6 düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada, başlangıçtaki (0. gün) serum leptin düzeyleri kontrol grubunda, CRP düzeyleri hasta grubunda olmak üzere daha yüksek bulunmuş; tedavinin beşinci gününde ise serum leptin ve CRP düzeyleri sepsisli yenidoğanlarda yüksek iken, serum TNF- α düzeylerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu izlenmiştir ($p < 0.05$). Çalışmamızda, yaşayan ve ölen sepsisli yenidoğanların ortalama serum TNF- α , IL-10, leptin ve CRP düzeyleri karşılaştırıldığında ise, leptin düzeylerinin prognostik olmadığı ($p > 0.05$) ancak yüksek TNF- α , IL-10 ve CRP değerlerinin kötü prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). TNF- α ve IL-10 düzeylerinin sepsisli yenidoğanlarda tedavinin başlangıcında ve beşinci günündeki prognostik performansının belirlenmesi amacıyla

yapılan analizde, bu parametrelerin belirli eşik değerlerinin üzerinde (tedavinin 5. gününde IL-10 için > 1.8 ng/mL, TNF- α için > 21.1 ng/mL) mortaliteyi tahmin etmede ayırıcı özellikte olduğu gözlenmiştir (Tablo II). Çalışmamızın verileri, literatürdeki diğer birçok araştırmacının^{13,14,16,18} bulgularıyla uyumludur. Sonuç olarak; sepsisli yenidoğanlarda rutin laboratuvar parametrelerine ek olarak, serum TNF- α ve IL-10 düzeylerinin de tedavinin başlangıcında ve tedavi esnasında ölçülmesinin, prognozun takibi ve uygun tedavi değişikliklerinin yapılmasında yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Opal SM. Severe sepsis and septic shock: defining the clinical problem. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 529-34.
2. Kılıç D. Sepsis patogenezi, s: 19-31. Arman D, Uzun Ö (ed), Sepsis ve Tedavisi. 2004. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
3. Uzun Ö. Sepsis patogenezi, s: 7-19. Uzun Ö (ed), Sepsis ve Sekelleri. HÜTF İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi. 1996. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
4. Ünal N. Sepsiste tanı kriterleri. 1. Ankara Tıp, İç Hastalıkları Günleri, 6-8 Nisan 2007, Ankara. Bilimsel Program ve Bildiri Kitabı, s: 162-3.
5. Holmes CL, Russell JA, Walley KR. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest* 2003; 124: 1103-15.
6. Timurkaynak FA. Sepsiste sitokin tedavisi, s: 117-23. Arman D, Uzun Ö (ed), Sepsis ve Tedavisi. 2004. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
7. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000; 16: 179-93.
8. Zanetti G, Baumgartner JD, Glauser MP. Bacteremia, sepsis and septic shock, pp: 47-82. In: Root RK, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE (eds), *Clinical Infectious Diseases: A Practical Approach*. 1999, Oxford University Press, UK.
9. Hempel L, Körholz D, Nussbaum P, Bönig H, Burdach S, Zintl F. High interleukin-10 serum levels are associated with fatal outcome in patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 365-8.
10. Faggioni R, Moser A, Feingold KR, Grunfeld C. Reduced leptin levels in starvation increase susceptibility to endotoxic shock. *Am J Pathol* 2000; 156: 1781-7.
11. Balanco-Quiros A, Casado-Flores J, Arranz E, et al. Influence of leptin levels and body weight in survival of children with sepsis. *Acta Paediatr* 2002; 91: 626-31.
12. Koç E, Ustundag G, Aliefendioğlu D, et al. Serum leptin levels and their relationship to tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in neonatal sepsis. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2003; 16: 1283-7.
13. Heper Y, Akalin H, Mistik R, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 481-91.
14. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Shoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181: 176-80.
15. Şeki T, Taşova Y, Burgut R, Yaman A. Sepsiste procalcitonin, CRP, IL-6, IL-8, IL-10'un tanı ve prognozu belirlemedeki önemi. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 30 Mart-3 Nisan 2003, İstanbul. Kongre Kitabı, s: 316, Poster no: P10/02.
16. Silveira RC, Procianny RS. Evaluation of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 647-50.
17. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 2006; 22: 503-19, ix-x.
18. Kocabaş E, Sarıkıoğlu A, Aksaray N, Seydaoğlu 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: 7-20.