

* Klinika za dječje bolesti, UKC Tuzla,
** Odjeljenje za novorođenčad Klinike za ginekologiju i akušerstvo, UKC Tuzla

EVALUACIJA DIJAGNOSTIČKE VRIJEDNOSTI INTERLEUKINA-6 I C-REAKTIVNOG PROTEINA U PREPOZNAVANJU RANE INFEKCIJE DONOŠENE NOVOROĐENČADI MALE PORODNE TEŽINE

DIAGNOSTIC VALUE OF INTERLEUKIN 6 AND C-REACTIVE PROTEIN IN RECOGNITION OF EARLY INFECTION IN TERM NEWBORNS WITH LOW BIRTH WEIGHT

Almira Ćosićkić, Fahrija Skokić***

Izvorni članak

Ključne riječi: Interleukin-6, C-reaktivni protein, rana novorođenačka infekcija

SAŽETAK. Cilj rada Evaluirati dijagnostičku vrijednost Interleukina-6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP) iz krvi pupkovine u prepoznavanju rane novorođenačke infekcije (RNI) prema mikrobiološkim nalazima. **Ispitanici i metode.** Retrospektivno istraživanje u Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli obuhvatilo je 120 novorođenčadi gestacijske dobi 37–42 tjedna, porodne težine <2.500 grama. Formirane su dvije grupe: ispitivana, novorođenčad s mikrobiološkim nalazima dokazane RNI (n=38) i kontrolna grupa, novorođenčad bez RNI (n=82). Analizirane su vrijednosti IL-6 i CRP-a iz krvi pupkovine i uspoređene s mikrobiološkim nalazima. **Rezultati.** Medijana vrijednosti IL-6 u istraživanoj grupi novorođenčadi bila je 49 pg/mL, a u kontrolnoj 9,7 pg/mL, uz značajnu razliku među grupama (P<0,0001). Senzitivnost IL-6 iznosila je 79% i specifičnost 96%. Medijana vrijednosti CRP-a u istraživanoj grupi iznosila je 3,5 mg/L, a u kontrolnoj 2,8 mg/L bez značajne razlike među grupama (P=0,997). Senzitivnost CRP-a bila je 21% i specifičnost 85%. **Zaključak.** Dijagnostička vrijednost IL-6 u prepoznavanju RNI je značajna, dok je vrijednost CRP-a ograničena.

Original paper

Key words: Interleukin-6, C-reactive protein, early newborn infection

SUMMARY. Objective. Evaluation of diagnostic value of Interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) from the umbilical cord blood in recognition of early newborn's infection (ENI) in relation to the microbiological findings. **Methods.** In retrospective investigation were included 120 newborns, gestational age 37–42 weeks, birth weight <2500 grams. We made two groups: first, examined group, newborns with microbiological proof of ENI (n=38), and second, control group, newborns without ENI (n=82). Values of IL-6 and CRP from umbilical cord blood and microbiological findings were analyzed. **Results.** Median value of IL-6 in the first group was 49 pg/mL and in the second group 9,7 pg/mL with significant difference between these two groups (P<0,0001). Sensitivity of IL-6 was 79 % and specificity 96%. Median value of CRP in the first group was 3,5 mg/L, and in the control group 2,8 mg/L with no significant difference between groups. (P=0,997). Sensitivity of CRP was 21% and specificity 85%. **Conclusion.** Diagnostic value of IL-6 in recognition of ENI is remarkable, while CPR has limited importance.

Uvod

Rana novorođenačka infekcija (RNI) je značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi, a njeno prepoznavanje često se temelji na procjeni znakova i simptoma koji su nespecifični i mogu podsjećati na mnoga druga neinfektivna stanja, koja su zapravo odraz ekstrauterine adaptacije novorođenčeta. Novorođenčad male porodne težine (MPT) predstavljaju rizičnu grupu, jer imaju visoku perinatalnu smrtnost u novorođenačkom periodu, češće komplikacije, veću učestalost kongenitalnih anomalija i sklonija su infekcijama.¹

Imunološki sustav novorođenčeta razvija se postupno i osim što neki njegovi dijelovi nisu potpuno razvijeni, oni su i bez iskustva, jer u zaštićenoj intrauterinoj sredini nisu morali reagirati na strane antigene. Komponente nespecifične, a posebice specifične imunosti imaju funkcionalne i kvantitativne nedostatke, što rezultira neadekvatnim upalnim odgovorom na infekt i povećanom

sklonosti novorođenčadi infekciji, naročito novorođenčadi MPT.

Interleukin-6 (IL-6) je proinflatorni i antiinflatorni citokin koji sintetiziraju mononuklearni fagociti, vaskularne endotelne stanice, fibroblast te decidua, korion, amnion i trofoblastne stanice.² Ima ga u najranijoj fazi upale, značajan je medijator upalnog odgovora, stimulira stanice jetara na stvaranje reaktanata akutne faze upale, a među njima i C reaktivnog proteina (CRP)³. IL-6 doprinosi regulaciji placentalne funkcije stvaranja hormona, usklađuje biokemijske i imunološke procese značajne za preživljavanje fetusa.^{4,5} Uobičajeno je da se produkcija IL-6 povećava prije poroda, ali nije jasno da li porod sam po sebi povećava razinu IL-6.⁶ Istraživanja ukazuju na značajnu povezanost duljine trajanja poroda i gestacijske dobi na vrijednosti IL-6 u krvi pupkovine i u neinficirane novorođenčadi.^{7,8} Ovisno o podražaju, produkcija citokina može biti stimulirana u majke, fetusa i/ili placente, tako da uvijek postoji dilema tko zapra-

vo stvara IL-6 koji određujemo iz krvi pupkovine.⁹ U stanjima korioamnionitisa, placentarne stanice stimulirane infektivnim podražajima, kao što su bakterijski endotoksini, pojačano produciraju IL-6, a s druge strane, isti stimuli uzrokuju porast vrijednosti citokina i u fetalnoj cirkulaciji.¹⁰

Rana dijagnoza je ključni aspekt u preživljavanju novorođenčadi s RNI, jer svako odlaganje liječenja može dovesti do razbuktavanja infekcije. Mnogobrojni su pokušaji da se razviju testovi kojima bi se otkrila inficirana novorođenčad u vrijeme kada treba započeti terapiju, uz nastojanje da se novorođenče poštedi invazivnih dijagnostičkih procedura i nepotrebne intravenske primjene antibiotika.^{11,12}

Uz hipotezu da bi određivanje citokina iz krvi pupkovine mogao biti put za pravovremeno prepoznavanje novorođenčadi s RNI, postavljen je i cilj ovoga rada, da se evaluiraju dijagnostička vrijednost IL-6 i CRP-a iz krvi pupkovine u prepoznavanju RNI, u odnosu na mikrobiološke nalaze, koji su još uvijek »zlatni standard« u dokazivanju infekcije.

Ispitanici i metode

Retrospektivnim istraživanjem u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra u Tuzli u vremenskom periodu od 1. ožujka do 30. rujna 2006. godine, obuhvaćena su sva živorođena novorođenčad male porodne težine (<2.500 grama), dobi od 37. do 42. gestacijskog tjedna, oba spola, iz jednodolne trudnoće i bez vidljivih anomalija. Uvjete istraživanja je zadovoljilo 120 novorođenčadi od kojih su formirane dvije grupe: ispitivana grupa novorođenčadi (ispitanici) u kojih je RNI dokazana mikrobiološkim nalazima (n=38) i kontrolna grupa (kontrolni) novorođenčadi bez infekcije (n=82).

Dijagnoza RNI postavljena je na osnovi kliničke slike bolesti, hematoloških parametara i mikrobioloških nalaza. U prvih 48 sati po rođenju praćeni su klinički znaci respiratornog i kardiovaskularnog sustava, poremećaj reguliranja tjelesne temperature i patološke promjene u krvnoj slici.^{13,14} Zahvaćenost respiratornog sustava je prosuđena ako je postojao bar jedan od sljedećih poremećaja: tahipnea veća od 60 udisaja u minuti, dispnea, apnea ili postojanje potrebe za ventilacijom novorođenčeta.¹⁵ Pozitivni znaci od strane kardiovaskularnog sustava uključivali su jedan ili više od sljedećih parametara: srčana akcija iznad 160 otkucaja u minuti (u mirovanju), slab periferni puls, krvni tlak ispod petog percentila za dob, razina bikarbonata ispod 15 mEq/litru, pH krvi ispod 7,30 i potreba za nadoknadom volumena.¹⁶ Tjelesna temperatura, mjerena rektalno, manja od 36,5°C, ili veća od 38,0°C smatrana je patološkom. Hematološki parametri su obuhvaćali patološke promjene u krvnoj slici i smatrani su pozitivnim kada je nađeno tri ili više od sedam pokazatelja hematološkog skora stava za ranu dijagnozu neonatalne sepse, prema Rodwellu i sur.:¹⁷ ukupni broj leukocita <5.000 ili >30.000, ukupan broj segmentiranih leukocita iznad 5.000, uku-

pan broj nesegmentiranih leukocita veći od 500, odnos nesegmentiranih i segmentiranih veći od 0,2, nalaz toksičnih granulacija, nalaz mladih oblika leukocita i trombocitopenija.

Analizirane su vrijednosti IL-6 i CRP-a uzetih iz krvi pupkovine novorođenčadi, te mikrobiološki nalazi: kultura krvi, urina i likvora. Za identifikaciju uzročnika infekcije korišten je nalaz kulture krvi. Za svu novorođenčad uključenu u istraživanje uzet je 1 ml krvi iz pupkovine u bočice za uzimanje hemokulture BD Bactec PEDS PLUS/F, kultura likvora i standardni pregled likvora načinjeni su samo za onu novorođenčad koja su imala simptome koji su upućivali na meningitis. Urin za kultivaciju prikupljen je urinarnim vrećicama. Uzorci su analizirani u Poliklinici za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel mikrobiologije UKC Tuzla. Izolacija uzročnika u značajnom broju smatrana je pozitivnim nalazom.

Krv iz pupkovine za određivanje vrijednosti IL-6 i CRP-a uzeta je neposredno po rođenju, standardnom procedurom i analizirana je u Poliklinici za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel imunologije UKC Tuzla. Uzorci krvi za IL-6 su centrifugirani brzinom od 2.000 okretaja u minuti tijekom 10 minuta. Nakon centrifugiranja, odvojeni serum se do postupka određivanja čuvao u flakonima na temperaturi od –80°C. IL-6 određivan je ELISA metodom »R&D systems, Quantikine Human IL-6«, na aparatu »Metertech 960«. Vrijednosti IL-6 od 0 do 10 pg/mL smatrane su normalnima. Uzorci krvi za određivanje CRP-a analizirani su u tijeku 24 sata po uzimanju uzorka pomoću nefelometra »BN2 Behring«. Vrijednosti CRP-a od 0 do 5,0 mg/L smatrane su normalnim.¹⁸

Prethodno je dobiven pristanak Etičkog komiteta i sva-ke majke da želi sudjelovati u navedenom istraživanju.

U statističkoj obradi podataka za testiranje statističke značajnosti razlike među uzorcima korišteni su testovi Mann-Whitneyev test, a Yatesov korigirani χ^2 -test korišten je za uspoređivanje frekvencija, te omjer izgleda (OR) sa 95%-tnim rasponom pouzdanosti (CI). Razlika među uzorcima smatrana je značajnom ako je $p < 0,05$. Valjanosti nalaza IL-6 i CRP-a u odnosu na mikrobiološki nalaz procijenjene su izračunavanjem senzitivnosti, specifičnosti, prediktivno pozitivnih i negativnih nalaza te dijagnostičke točnosti. Za obradu podataka korišten je statistički program Arcus QuickStat.¹⁹

Rezultati

U razdoblju od 1. ožujka do 30. rujna 2006. godine u Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli od ukupno 2.449 živorođene novorođenčadi porodnu težinu manju od 2.500 grama imalo je 171 (6,98%) novorođenče. Iz istraživanja je isključeno 51 od 171 novorođenčeta MPM, od kojih je 41 rođeno prije 37. tjedna trudnoće, 9 novorođenčadi je bilo iz višeplođove trudnoće, a jedno je rođeno s vidljivim anomalijama.

Novorođenčad su bila prosječne porodne težine 2227±293 grama i gestacijske dobi 37,33±0,47. Rođena su u

Tablica 1. Kliničke značajke istraživane novorođenčadi.
Table 1. Clinical characteristics of examined newborns.

Kliničke značajke novorođenčadi / Clinical characteristics of newborns	
Gestacijska dob (tjedni) / Gestational age (weeks) (X±SD)	37.33±0.47
Porodna težina / Birth weight (g)	2.227±293
Porodna duljina / Birth length (cm)	49.55±0.9
Apgar skor 1. min. / Apgar score 1st min (X±SD)	7.56±1.97
Apgar skor 5. min / Apgar score 5th min (X±SD)	8.15±1.25
Perinatalna asfiksija / Perinatal asphyxia (n; %)	4 (3.3%)
Muški spol / Male gender (n; %)	38 (31.7%)

Tablica 2. Brojčani odnos vrijednosti IL-6 i mikrobioloških nalaza u novorođenčadi MPT, omjer izgleda pozitivnog i negativnog nalaza.
Table 2. Numeric relation between value of IL-6 and microbiological results in LBW newborns, ratio of positive and negative result chance.

IL-6 (pg/ml)	Mikrobiološki nalaz Microbiological result		Ukupno / Total
	pozitivan /Positive	Negativan/Negative	
>10	30	3	33
≤10	8	79	87
Ukupno/Total	38	82	120

Yatesov $\chi^2 = 70,09$; $P < 0,0001$; OR = 98,75 (95% CI: 21,94–569,58)

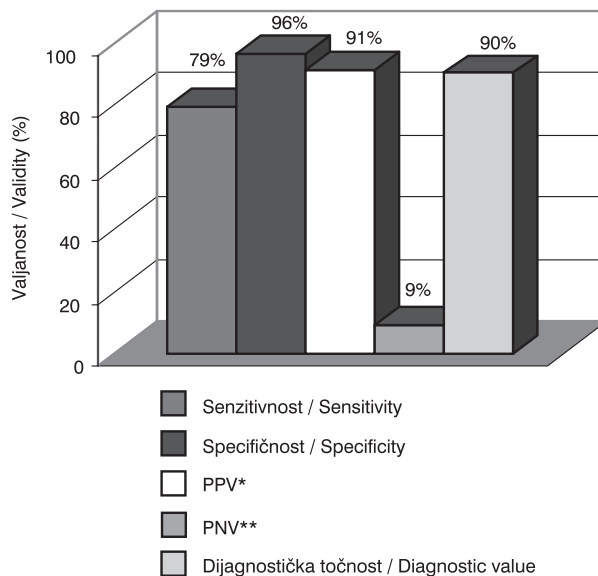
relativno dobroj kondiciji s prosječnim Apgar zbrojem u prvoj minuti 7,56±1,97 i bila su češće ženskog spola. Kliničke karakteristike novorođenčadi su prikazane u tablici 1.

Pozitivne mikrobiološke nalaze imalo je 38/120 (31,7%) novorođenčadi koja su i činila istraživanu grupu. Pozitivnu kulturu krvi imalo je 22/38 (57,9%) novorođenčadi (u najvećem broju izoliran je *Streptococcus β haemolyticus* – 11/22), pozitivna urinokultura bila je kod 12/38 (31,6%) novorođenčadi (u najvećem broju izolirana je *E.coli* – 7/12); kod 4/38 novorođenčadi ispitivane grupe bila je pozitivna kultivacija likvora: *Staphylococcus aureus* je izoliran u tri slučaja.

Kliničke znake za RNI imalo je 36 novorođenčadi istraživane grupe, a najčešći su bili: odbijanje hrane (82%), povišena tjelesna temperatura (60%), letargija (58%), povraćanje (44%), hiperbilirubinemija (42%). Hematološke parametre koji su govorili u prilog RNI imala su 32 novorođenčeta, a najčešći su bili: odnos nesegmentiranih i segmentiranih >0,2 (68%), leukocitoza (66%), trombocitopenija (52%) i leukopenija (32%).

Povišene vrijednosti IL-6 našli smo u 33/120 (27,5%) novorođenčadi MPT. Vrijednosti IL-6 uzetog na rođenju iz krvi pučanika u istraživanoj grupi novorođenčadi kretale su se u rasponu od 9,5 do 60 pg/mL, uz medijanu od 49 pg/mL. U kontrolnoj grupi novorođenčadi vrijednosti IL-6 uzetog iz krvi pupčanika kretale su se u rasponu 3,1 do 52 pg/mL, uz medijanu 9,7 pg/mL. Uočena je statistički značajna razlika između medijanih vrijednosti IL-6 u istraživanoj i kontrolnoj grupi ($P < 0,0001$).

Povišene vrijednosti CRP-a imalo je 20/120 (16,7%) novorođenčadi MPT. Vrijednosti CRP-a u istraživanoj



* Prediktivna pozitivna vrijednost / Predictive positive value
** Prediktivna negativna vrijednost / Predictive negative value

Slika 1. Valjanost nalaza IL-6 u odnosu na mikrobiološke nalaze novorođenčadi male porodne težine.

Figure 1. Validity of IL-6 value in relation to the microbiological results in newborns of low birth weight.

grupi novorođenčadi kretale su se u rasponu 0,1 mg/L do 12,5 mg/L, uz medijanu 3,5 mg/L, dok su u kontrolnoj grupi novorođenčadi bile u rasponu od 0,1 mg/L do 9,4 mg/L, a medijana je bila 2,8 mg/L. Nismo našli statistički značajnu razliku između medijana vrijednosti CRP-a u istraživanoj i kontrolnoj grupi novorođenčadi ($P = 0,997$).

Vrijednosti IL-6 iznad 10 pg/mL i pozitivne nalaze mikrobioloških pretraga imalo je 30/120 (25%) novorođenčadi MPT (tablica 2). Uočena je statistički značajna povezanost povišenih vrijednosti IL-6 i pozitivnih mikrobioloških nalaza ($\chi^2 = 70,09$, $P < 0,0001$). Izgled pojave povišenih vrijednosti IL-6 je 98,76 puta veća (95%CI: 21,94–569,58) kod novorođenčadi s pozitivnim mikrobiološkim nalazima, nego u onih s negativnim mikrobiološkim nalazima. Izgled pojave povišenih vrijednosti IL-6 je bar 21,94 puta veća ako su mikrobiološki nalazi za RNI pozitivni nego kada su negativni. Valjanost povišene vrijednosti IL-6 u odnosu na mikrobiološke nalaze praćena je putem senzitivnosti, specifičnosti, prediktivne pozitivne i negativne vrijednosti te dijagnostičke točnosti (slika 1). Uočili smo značajno visoku senzitivnost, specifičnost, prediktivnu pozitivnu vrijednost i dijagnostičku točnost vrijednosti IL-6 u odnosu na mikrobiološke nalaze, dok je prediktivna negativna vrijednost niska.

Povišene vrijednosti CRP-a i pozitivan mikrobiološki nalaz imalo je 8/120 (6,7%) novorođenčadi MPT, dok je 30/120 (25%) novorođenčadi MPT s pozitivnim mikrobiološkim nalazom imalo CRP normalnih vrijednosti za novorođenačku dob (tablica 3). Povezanost povišene vrijednosti CRP-a s mikrobiološkim nalazima u novoro-

Tablica 3. Brojčani odnos vrijednosti CRP-a i mikrobioloških nalaza u novorođenčadi MPT, omjer izgleda pozitivnog i negativnog nalaza.

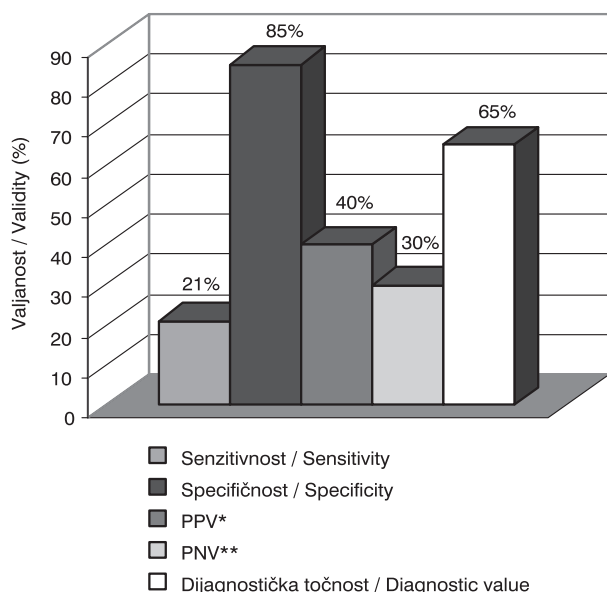
Table 3. Numeric relation between value of CRP and microbiological results in LBW newborns, ratio of positive and negative result chance.

CRP (mg/l)	Mikrobiološki nalaz Microbiological result		Ukupno / Total
	Pozitivan/ Positive	Negativan/ Negative	
>5	8	12	20
≤5	30	70	100
Ukupno/ Total	38	82	120

Yatesov $\chi^2 = 0.377$, $P = 0.539$; OR = 1.56 (95% CI: 0.58–4.19)

* Prediktivna pozitivna vrijednost / Predictive positive value

** Prediktivna negativna vrijednost / Predictive negative value



* Prediktivna pozitivna vrijednost / Predictive positive value

** Prediktivna negativna vrijednost / Predictive negative value

Slika 2. Valjanost nalaza CRP-a u odnosu na mikrobiološke nalaze novorođenčadi male porodne težine.

Figure 2. Validity of IL-6 value according to the microbiological results in newborns of low birth weight.

đenčadi MPT je bila na granici statističke značajnosti ($\chi^2=0,377$, $P=0,539$). Izgled pojave visokih vrijednosti CRP-a je samo 1.56 puta veća (95%CI: 0,58–4,19) u novorođenčadi s pozitivnim mikrobiološkim nalazima, nego kod novorođenčadi s negativnim nalazima. Izgled pojave povišenog CRP-a je samo 0,58 puta veća ako su i mikrobiološki nalazi za RNI pozitivni. Valjanost povišene vrijednosti CRP-a u prepoznavanju RNI prema nalazima mikrobioloških pretraga, praćena putem senzitivnosti, specifičnosti, prediktivne pozitivne i negativne vrijednosti te dijagnostičke točnosti prikazana je na slici 2. Uočili smo nisku senzitivnost i prediktivnu negativnu vrijednost povišene vrijednosti CRP-a u odnosu na mikrobiološke nalaze, ali je specifičnost i dijagnostička točnost bila značajna.

Rasprava

Istražili smo dijagnostičku valjanost IL-6 i CRP-a iz krvi pupkovine prema mikrobiološkim nalazima s na-

mjerom da se utvrdi njihova vrijednost u pravovremenom prepoznavanju RNI-a u novorođenčadi MPT. U strukturi morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi RNI ima značajan udio. Do teških oštećenja ili smrti obično dolazi u prva 24 sata po rođenju, dok je klinička slika još nejasna, laboratorijski nalazi nespecifični, a mikrobiološki nalazi tek uzeti.²⁰ Danas su još uvijek »zlatni standard« za dijagnozu RNI mikrobiološki nalazi, ali to su dijagnostički »alati« na koje se čeka par dana, a upravo taj period je rizičan za razbuktavanje neliječene infekcije. Pristupanje incijalnom antibiotskom liječenju prije pristizanja mikrobioloških nalaza zasniva se na kliničkim znacima bolesti, hematološkim pokazateljima i podacima o epidemiološkim faktorima vezanim za RNI. Ove procjene su subjektivne, tako da terapija često bude primijenjena nepotrebno. Ranija istraživanja to i potvrđuju. Od trideset novorođenčadi u kojih se terapija započne na osnovi ovakvih procjena, potreba za antibiotskom terapijom dokaže se samo u jednog novorođenčeta.^{21,22}

U našem je istraživanju 31,7% novorođenčadi MPT imalo pozitivan mikrobiološki nalaz, a povišene vrijednosti IL-6 i pozitivne mikrobiološke nalaze našli smo u 25% novorođenčadi, dok samo 6,6% novorođenčadi MPT s pozitivnim mikrobiološkim nalazom nije imalo povišene vrijednosti IL-6. Analizirajući rezultate našli smo značajnu povezanost vrijednosti IL-6 s pozitivnim mikrobiološkim nalazima. Evaluacijom valjanosti IL-6 iz krvi pupkovine uočili smo senzitivnost 79%, a specifičnost 96%. Visoka pozitivna prediktivna vrijednost od 91% te značajna povezanost vrijednosti IL-6 i pozitivnih nalaza mikrobioloških pretraga potvrđuju i u našem istraživanju pouzdanost ovog dijagnostičkog parametra u prepoznavanju RNI.

Naši rezultati određivanja IL-6 iz krvi pupkovine su donekle slični rezultatima drugih istraživanja. Yoon i sur.²³ dokazuju značajnu povezanost povišenih vrijednosti IL-6 s nastankom RNI. Reyes i suradnici²⁴ za prepoznavanje RNI ističu senzitivnost IL-6 od 80%. Nekoliko studija potvrđuju da je IL-6 iz krvi pupkovine osjetljiviji biljeg za dijagnozu novorođenačke infekcije koja nastaje u prva 72 sata života, uz senzitivnost 87–100% i negativnu prediktivnu vrijednost 93–100%.^{25–27} Druga istraživanja ističu pouzdanost IL-6 i u prepoznavanju kasne novorođenačke infekcije, uz senzitivnost 89% i negativnu prediktivnu vrijednost 91%, te značajniju senzitivnost od drugih biljega, među njima i CRP-a.²⁸ Hadzidaki i sur.²⁹ su analizirali vrijednosti IL-6 majčine krvi, iz krvi pupčanika i periferne krvi novorođenčadi. Našli su da su vrijednosti IL-6 iz krvi pupkovine značajno veće u novorođenčadi s infekcijom, uz senzitivnost 95%, specifičnost 100%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 100% i negativnu prediktivnu vrijednost 97,4%. Zaključuju da je IL-6 iz krvi pupkovine jedan od najosjetljivijih biljega za prepoznavanje RNI.

S druge strane pak, Janota i sur.³⁰ ističu da IL-6 iz krvi pupkovine ili iz krvi novorođenčeta u prva dva sata života nema dovoljnu senzitivnost ni specifičnost za prepoznavanje RNI. Dooy i sur.³¹ su analizirali povezanost

stvaranja upalnih medijatora i perinatalne kolonizacije respiratornog trakta. Njihovi rezultati govore o tome da su proinflatorni citokini, među kojima je i IL-6, bili značajno povećani u novorođenčadi koja je bila inficirana gram-negativnim patogenima izoliranim mikrobiološkim pretragama. Vrijednosti CRP-a iz pupkovine također su bile znatno više. Uočene su i povišene vrijednosti CRP-a u novorođenčadi s dokazanom infekcijom gram-pozitivnim bakterijama, ali bez statističke značajnosti. Dolner i sur.³² u istraživanju ističu pouzdanost kombiniranog testa CRP-a i IL-6 u prepoznavanju novorođenčadi s infekcijom i vjerojatnom infekcijom te izvješćuju o njihovoj senzitivnosti 85% i specifičnosti 62%.

Povišene vrijednosti CRP-a i pozitivan nalaz hemokulture imalo je 6,7% novorođenčadi MPT, dok je 25% novorođenčadi uz pozitivan mikrobiološki nalaz imalo CRP normalnih vrijednosti za novorođenački period. Nismo našli ovisnost povišene vrijednosti CRP-a i mikrobioloških nalaza,

Procjenom valjanosti povišene vrijednosti CRP-a prema pozitivnim mikrobiološkim nalazima, našli smo nisku senzitivnost 21%, specifičnost 85%, uz dijagnostičku točnost od 65%. Ovako značajna specifičnost testa navodi nas na zaključak da negativan nalaz CRP-a sa sigurnošću od 85% znači i odsutnost infekcije.

Mali broj novorođenčadi istraživane grupe s povišenim CRP-om tumačimo njegovom biološkom ulogom u organizmu i dinamikom njegove sinteze. Odgađanje njegova porasta za nekoliko sati počiva na kaskadi zbivanja koja dovode do porasta razine CRP-a, uključujući aktivaciju neutrofila, poticaj od strane IL-6 i same hepatičke sinteze CRP-a. Benitz i sur.³³ u svojoj studiji pokazuju da je serijsko mjerenje CRP-a iz krvi pupkovine i potom 12–24 sata nakon rođenja značajno za otkrivanje novorođenčadi s infekcijom. Nameće se zaključak da je senzitivnost testa CRP-a u našem istraživanju očekivano snižena, s obzirom na potrebu praćenja vrijednosti CRP-a u određenim vremenskim intervalima (12–24 sata). Arshad i sur.³⁴ nalaze da povišen CRP 12 do 24 sata nakon pojave znakova infekcije ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od samo 7–43%, ali prediktivnu negativnu vrijednost od 97–99,5%, te se CRP može smatrati vrlo korisnim u procjeni odsutnosti infekcije. Isti autori ističu da je senzitivnost CRP-a iznosila 86,7% i 80,6% za kultivaciju pozitivne i negativne slučajeve RNI. Zee-shan i sur.³⁵ izvješćuju o senzitivnosti, specifičnosti, pozitivnoj prediktivnoj i negativnoj prediktivnoj vrijednosti CRP-a od 85,7%, 95%, 82,7% i 95,9% u grupi novorođenčadi s pozitivnim nalazom hemokulture.

Jedan od razloga širokog raspona senzitivnosti CRP-a koji se kreće od 47–100% i specifičnosti od 6–97% u detekciji RNI možemo tražiti u donekle još uvijek neusuglašenom stavu u literaturi o dopuštenoj gornjoj vrijednosti CRP-a u novorođenačkom periodu. Mogući razlog diskrepancije u senzitivnosti CRP-a u različitim studijama može biti i različitost dijagnostičkih kriterija, ali i različitim metoda kojima se određuje vrijednost CRP-a.³⁶

Zaključak

Dijagnostička vrijednost IL-6 u odnosu na mikrobiološke nalaze je značajna zbog visoke senzitivnosti, specifičnosti i pozitivne prediktivne vrijednosti, dok je dijagnostička vrijednost CRP-a u odnosu na mikrobiološke nalaze niske senzitivnosti ali visoke specifičnosti, te može poslužiti kao brza i danas lako dostupna pretraga kojom se s velikom sigurnošću mogu odabrati novorođenčad bez infekcije.

Literatura

1. Levene M, Tudehope D, Thearle J. Neonatal transport and organization of perinatal services. In: Levene M, Tudehope D, Thearle M. *Essentials of Neonatal Medicine*. London: Blackwell Science Ltd, 2000:283–9.
2. Dudley DJ, Trautman MS, Araneo BA, Edwin SS, Mitchell MD. Decidual cell biosynthesis of interleukin-6: regulation by inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74: 884–9.
3. Naccasha N, Hinson R, Montag A, Ismail M, Bentz L, Mitendorf R. Association between funisitis and elevated interleukin-6 and C-reactive protein in cord blood. *Obstet Gynecol* 2001;97:220–4.
4. Romero R, Avila C, Santhanam U, Seghal PB. Amniotic fluid interleukin 6 in preterm labor. Association with infection. *J Clin Invest* 1990;85:1342–50.
5. Rønnaug A, Ødegard MD, Lars JV, Nilsen ST, Salvesen KA, Vefring H, Austgulen R. Umbilical cord plasma interleukin-6 and fetal growth restriction in preeclampsia. *The American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2001; 98:289–94.
6. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A et al. C-reactive protein, interleukin 6 and procalcitonin in immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications and infection. *Clin Chem* 2003;49:60–8.
7. De Jongh RF, Puylaert M, Bosmans E, Ombelet W, Maes M, Heylen R. The fetomaternal dependency of cord blood interleukin-6. *Am J Perinatol* 1999;16:121–8.
8. Jokic M, Guillois B, Cauquelin B, Bessis JL, Morello R. Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumour necrosis factor- α cord blood levels in noninfected full-term neonates. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:420–5.
9. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997;42:1–8.
10. Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N et al. Chorioamnionitis decreases incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. *Eur Soc Hum Reprod Embryol* 2005;15(109):2234–40.
11. Joram N, Boscher C, Denizat S et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(1):65–6.
12. Heep A, Behrendt D, Nitsch P, Fimmers B, Bartmann P, Dembinski J. Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:501–04.
13. Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Saunders B, Conteras R, Petitti DB. The influence of intrapartum antibiotics on

the clinical spectrum of early – onset group B Streptococcal infection in term infants. *J Pediatr* 2000;106(2):244–50.

14. Saez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993;123:497–8.

15. D'Harlingue AE, Durand DJ. Recognition, stabilization and transport of the high risk newborn. In : Klaus MH, Fanaroff AA (eds). *Care of the High Risk Neonate*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1993;p.72.

16. Graves GR, Rhodes PG. Tachycardia as a sign of early onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:404–6.

17. Rodwell RL, Leslie AL, Tudhope DL. Early diagnosis of neonatal sepsis using a haematologic scoring system. *J Pediatr* 1993;12:761–7.

18. Mathers NJ, Pohlandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infections. *Eur J Pediatr* 1987;146:147–51.

19. Buchan IE. *Arcus QuickStat Biomedical version 1st ed.* Cambridge: Adisson Wesley Longman Ltd; 1997.

20. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care* 2003;3:3–13.

21. Hammerschlag MR, Klein JO, Herschel M, Chen FC, Fermi R. Patterns of use of antibiotics in two newborn nurseries. *N Engl J Med* 1997;296:1268–9.

22. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980;65:1036–41.

23. Yoon BH, Roberto RP, Shin J. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(5):1124–9.

24. Reyes SC, Garcia-Munoz F, Reyes D, Gonzalez G, Dominguez C, Domenech E. Role of cytokines (interleukin-1 beta, 6, 8, tumor necrosis factor-alpha and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2003;92:221–7.

25. Messer J, Eyer D, Donato L. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;129:574–80.

26. Brener R, Niemeyer CM, Leititis JU. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1-beta and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res* 1998;44:469–77.

27. Sulian JC, Vintzileos AM, Lai YL. Maternal chorioamnionitis and umbilical vein interleukin-6 levels for identifying early neonatal sepsis. *J Matern Fetal Med* 1999;8:88–94.

28. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:229.

29. Hatzidaki E, Gourgiotis D, Manoura A, Korakaki E, Bossios A, Galanakis E. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome. *Am J Perinatol* 2001;18(7):387–91.

30. Janota J, Stranák Z, Bělohávková S, Jirásek JE. Chorioamnionitis and early-onset neonatal sepsis do not significantly affect levels of interleukin-6 in very low birth weight infants. *Sb Lek* 2001;102(3):411–8.

31. Dooy JD, Ieven M, Stevens W. Endotracheal colonization at birth is associated with a pathogen-dependent pro- and anti-inflammatory cytokine response in ventilated preterm infants: A prospective cohort study. *Pediatr Res* 2004;54(4):547–52.

32. Døllner H, Vatten L, Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epidemiol* 2001;54(12):1251–7.

33. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Preventing early onset group B streptococcal sepsis, strategy development using decision analysis. *Pediatrics* 1999;103(6):76.

34. Arshad A, Asghar I, Tariq MA. Role of serum C-reactive protein in the rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Pak Armed Forces Med J* 2003;53:178–82.

35. Zeeshan A, Ghafoor T, Waqar T, Ali S, Aziz S, Mahmud S. Diagnostic Value of C-reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis. *JCPSP* 2005;15(3):152–6.

36. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: A clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004;50:279–87.

Članak primljen: 08. 08. 2008; prihvaćen: 15. 10. 2008.

Adresa autorice: Almira Ćosićkić, Gruje Novakovića 19, Tuzla, BiH, e-mail: almira_cosickic@yahoo.com

* * *

VIJESTI NEWS

XXXI ALPE ADRIA MEETING OF PERINATAL MEDICINE Loeben, Austria, 8–10. X. 2009.

- Topics:** 1. Imaging in Perinatal Medicine
2. Time and Induction of Labour and Mode of Delivery
3. Free papers

Informations: Prof. Dr. Wolfgang Walcher, Universitäts Frauenklinik, Auengruberplatz 14, 8036 Graz, Austria.
Tel. +43 316 385 7069; Fax.+43 316 385 4197; E-mail. obstet.obgyn@meduni-graz.at