

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**NEONATOLOJİ BİLİM DALI**  
Anabilim Dalı ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı  
**PROF.DR. RAHİMİ ÖRS**

**YENİDOĞAN SEPSİSİNDE TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE,  
TOTAL OKSİDAN SEVİYE VE SERUM PARAOKSONAZ  
DÜZEYLERİ**

**Dr.Ali ANNAGÜR**  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
**Prof. Dr. Rahmi ÖRS**

**KONYA**

**2011**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.YENİDOĞAN SEPSİSİ	3
2.2.OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN SİSTEMLER	9
2.2.1.OKSİDAN SİSTEMLER	9
2.2.2.ANTİOKSİDAN SİSTEMLER	13
2.3.PARAOKSONAZ-1 (PON1) ENZİMİ	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM	20
4.BULGULAR	22
5.TARTIŞMA	33
6.SONUÇ	42
7.ÖZET	44
8.İNGİLİZCE ÖZET	45
9.KAYNAKLAR	46
10.TEŞEKKÜR	51

## KISALTMALAR

Kısaltma	Açıklama
YDS	: Yenidoğan sepsisi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
PON-1	: Paraoksonaz-1
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HIV	: Human immundeficiency virus
TOS	: Total oksidan seviye
TAS	: Total antioksidan seviye
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
EMR	: Erken membran rüptürü
KNS	: Koagülaz negatif stafilokoklar
ENS	: Erken neonatal sepsis
GBS	: Grup B Streptokok
GNS	: Geç neonatal sepsis
RES	: Retiküloendotelyal sistem
TNF- $\alpha$	: Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
NEK	: Nekrotizan enterokolit
SSS	: Santral sinir sistemi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
ANS	: Absolü nötrofil sayısı
BK	: Beyaz küre
CRP	: C-reaktif protein
SAA	: Serum amiloid A
PCT	: Prokalsitonin
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
ICAM-1	: Solubl intersellüler adezyon molekülü 1
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

rRNA	: Ribozomal ribonükleik asit
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
PDA	: Patent duktus arteriyozus
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
ROP	: Prematüre retinopatisi
BPD	: Bronkopulmoner displazi
PVL	: Periventriküler lökomalazi
İVH	: İntraventriküler hemoraji
SIRS	: Systemic inflammatory response syndrome
MODS	: Multiple organ dysfunction syndrome
LPS	: Lipopolisakkarit
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
HO <sup>-</sup>	: Hidroksil radikali
O <sub>2</sub> <sup>↑↓</sup>	: Singlet oksijen
MDA	: Malondialdehit
8-OhdG	: 8-hydroxydeoxyguanosine
LPO	: Lipit peroksit
RDS	: Respiratuar distres sendromu
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
TBARS	: Thibarbitric acid reactive substance
ABTS	: 2,2-azino-bis-3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonic acid
SOD	: Süperoksit dismütaz
GPx	: Glutatyon peroksidaz
GST	: Glutatyon-S-transferaz
GR	: Glutatyon redüktaz
PAF-AH	: Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz Platelet
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
MM-LDL	: Minimal Modifiye LDL
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
Ort	: Ortalama

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo no</b>	<b>Tablo adı</b>	<b>Sayfa no</b>
<b>Tablo-1</b>	Yenidoğan sepsisinin özellikleri	<b>3</b>
<b>Tablo-2</b>	EMR'li bebeklerde sepsis skorlaması	<b>4</b>
<b>Tablo-3</b>	Töllner sepsis skorlama sistemi	<b>4</b>
<b>Tablo-4</b>	İnsan PON1 enziminin substratları	<b>18</b>
<b>Tablo-5</b>	Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	<b>22</b>
<b>Tablo-6</b>	Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası tam kan sayımı, akut faz reaktanları ve kan biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması	<b>23</b>
<b>Tablo-7</b>	Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi tam kan sayımı, akut faz reaktanları ve kan biyokimya sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması	<b>24</b>
<b>Tablo-8</b>	Sepsis grubundaki hastaların tedavi sonrası tam kan sayımı, akut faz reaktanları ve kan biyokimya sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması	<b>25</b>
<b>Tablo-9</b>	Hasta ve kontrol grubunun lipit profili	<b>26</b>
<b>Tablo-10</b>	Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipit profili sonuçlarının karşılaştırılması	<b>26</b>
<b>Tablo-11</b>	Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi lipit profili sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması	<b>27</b>
<b>Tablo-12</b>	Sepsis grubundaki hastaların tedavi sonrası lipit profili sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması	<b>27</b>
<b>Tablo-13</b>	Hasta ve kontrol grubunun TAS, TOS, OSİ, PON1 sonuçları	<b>28</b>
<b>Tablo-14</b>	Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ, PON1 sonuçlarının karşılaştırılması	<b>28</b>
<b>Tablo-15</b>	Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi TAS, TOS, OSİ, PON1 sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması	<b>29</b>
<b>Tablo-16</b>	Sepsis grubundaki hastaların tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ, PON1 sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması	<b>29</b>
<b>Tablo-17</b>	Sepsis grubunun tedavi öncesi bakılan lipit profili ve PON1, TAS, TOS, OSİ arasındaki Spearman's korelasyon testi sonuçları	<b>30</b>
<b>Tablo-18</b>	Sepsis grubunun tedavi sonrası bakılan lipit profili ve PON1, TAS, TOS, OSİ arasındaki Spearman's korelasyon testi sonuçları	<b>31</b>
<b>Tablo-19</b>	Kontrol grubunun lipit profili ve PON1, TAS, TOS, OSİ değerleri arasındaki Spearman's korelasyon testi sonuçları	<b>32</b>

## ŒEKİL DİZİNİ

Œekil no	Œekil adı	Sayfa no
Œekil -1:	PON1 enziminin yapısı	17

## 1.GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi (YDS), hayatın ilk ayında kan kültürü pozitifliği ile kesin tanısı konan sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu hastalık tablosu olarak tanımlanır (1,2). YDS'nin ana etkeni bakterilerdir. Beyin omurilik sıvısı ve diğer organların da tutulumu görülebilmekle birlikte, yenidoğan sepsisi temel olarak kan dolaşımının hastalığıdır. Dünyada bebek ölümlerinin yaklaşık 2/3'ü, 5 yaşından küçük çocuk ölümlerinin 1/3'ü yaşamın ilk ayında görülmektedir. Bu ölümlerin %50-75'inin enfeksiyonlara ve prematürelığe bağlı komplikasyonlarla geliştiği bildirilmektedir (1-4).

Yenidoğan sepsisinin insidansı 1000 canlı doğumda 1-10 arasında değişmektedir (5). Yenidoğan sepsisi, ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı (<7 gün), geç başlangıçlı (7-30 gün) ve çok geç başlangıçlı (>30 gün) sepsis olarak üçe ayrılır. Yenidoğan bakımı alanında ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde sağlanan tüm gelişmelere rağmen yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki mortalitenin başlıca nedeni yenidoğan sepsisidir. Yenidoğan sepsisinde ölüm oranı, erken sepsiste %10-20, geç sepsiste %5-10 ve çok geç başlangıçlı sepsiste %5'in altında bildirilmektedir (2).

Sepsis tanısında altın standart bir veya daha fazla kan kültüründe etken patojenin izole edilmesidir. Ancak sepsisli bebeklerin %10-15'inde etken üretilmez. Yenidoğan sepsisinde akut faz reaktanları ve sitokinlerin saptanması tanıda yararlıdır. Yardımcı tanı yöntemlerinin sepsisi yüksek oranda göstermesi, sepsis olmadığında ise sepsisi dışlayabilmesi istenir. Ancak bu anlamda ideal bir tanı testi bulunmamaktadır. Tarama testlerinden hiçbiri enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip olmadığı için, sepsis tanısı koymak ve ampirik tedavi başlamak için klinik değerlendirme önem kazanır (6,7).

Bütün organizmalarda serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasında hassas bir denge vardır. Oksidatif stres, serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelmektedir. Serbest oksijen radikalleri, lipit, protein, karbonhidrat oksidasyonu ve DNA (deoksiribonükleik asit) hasarına neden olan toksik biyolojik maddelerdir (8).

Prematüre bebekler resüsitasyon, mekanik ventilasyon gibi işlemlere sık maruz kaldıklarından serbest oksijen radikallerinin üretimi daha fazla olmakta ve dolayısı ile bunların toksik etkileri ile daha fazla karşılaşmaktadırlar. Buna karşın yenidoğan bebeklerde ve özellikle prematüre bebeklerde antioksidan sistemler yeteri kadar gelişmemiştir (8,9).

Prenatal ve erken postnatal dönemde oksidatif strese maruziyetin obezite, insülin direnci, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi,

periventriküler lökomalazi gelişimine neden olabileceği düşüncesi bu konuya ilgiyi arttırmaktadır (10).

Ancak yenidoğan bebeklerde oksidatif stresin etkisini araştıran çalışmalar az sayıdadır. Özellikle yenidoğan sepsisinin oksidatif dengeye etkisini araştıran yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır.

Paraoksonaz-1 (PON1), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol yapısında yer alan ve okside LDL (düşük dansiteli lipoprotein) yapısındaki lipit peroksitleri hidrolize ederek lipoprotein oksidasyonunu önleyici role sahip bir enzimdir. PON1 aktivitesinin; miyokard infarktüsü, ailesel hiper kolesterollemi, diyabet, kronik renal yetmezlikte azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (11). Sepsis gibi sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan olaylar serbest oksijen ve nitrojen radikallerinde artışa, HDL kolesterol konsantrasyonunda azalmaya neden olur (12,13). PON1 proinflamatuvar mediatörlerin salınımını sınırlayan, antiinflamatuvar özelliklere sahip bir enzim olarak kabul edilmektedir (14).

PON1'in inflamatuvar barsak hastalığı, elektif cerrahi, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği gibi oksidatif stresin arttığı non-enfeksiyöz hastalıklarda düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (15-18). Yine kronik inflamatuvar yanıtı neden olan H.pilori (*Helicobacter pylori*) ve HIV (human immunodeficiency virus) gibi kronik enfeksiyonlarda düzeyi azalmaktadır (19,20). Hayvan sepsis modellerinde lipopolisakkarit uygulaması sonucu PON1 düzeyinde azalma gözlenmiştir (21). Erişkin sepsisinde yapılan tek çalışma vardır. Bu çalışmada sepsisin başlangıç döneminde PON1 düzeyinde düşüş olduğu ve tedavi sonrası normal düzeylere geldiği gösterilmiştir (12). Ancak yenidoğan ve daha büyük çocukluk dönemindeki sepsis tablosunda PON1 düzeyi ile ilgili yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle çalışmamızda, yenidoğan sepsisinde total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) ve PON1 düzeylerinin nasıl etkilendiğini ve PON1'in yenidoğan sepsisinin tanısında ve tedavi etkinliğini değerlendirmede tanısal parametre olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.YENİDOĞAN SEPSİSİ

Yenidoğan sepsisi (YDS), hayatın ilk ayında kan kültürü pozitifliği ile doğrulanan sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu hastalık tablosu olarak tanımlanır (1,2). Ancak yenidoğan sepsislerinde etken patojenin her zaman kan kültürü ile saptanması ve sepsisin kültürle kanıtlanması olanaksızdır. YDS insidansı 1000 canlı doğumda 1-8.1 arasında değişmektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde klinik olarak tanı konulan sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 49-170 arasında değişmektedir (22). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde genel sepsis oranı %5,4 bulunmuştur. Bu oran 1000-1500gr arası bebeklerde %15,7 iken 2500gr üzerindeki bebeklerde %1,4'e düşmektedir. YDS doğum sonrası başlangıç yaşına göre erken (ilk 6 gün), geç (7-30 gün), çok geç (1. aydan sonra) başlangıçlı neonatal sepsis olarak üçe ayrılır. Yaşamın ilk 3 gününde gelişen sepsis çok erken başlangıçlı sepsis olarak adlandırılmaktadır (2,3). Tablo-1'de YDS'nin özellikleri verilmiştir.

**Tablo-1:** Yenidoğan sepsisinin özellikleri (2,23)

Başlangıç	Geçiş	Risk faktörleri	Etken patojenler	Mortalite (%)
Prenatal	Transplental Asendan	Annede enfeksiyon EMR	HIV, TORCH Sifiliz	
Erken sepsis (<7 gün)	Annenin genital bölgelerinden	EMR Prematürite Erkek cinsiyet Septik/travmatik doğum Fetal Anoksi	E.coli, GBS, Klebsiella, L.monositogenez, Enterokokkus türleri Diğer enterik gram negatif bakteriler	% 10-20
Geç sepsis (7-30 gün)	Hastane kaynaklı	Annede enfeksiyon Katater Entübasyon Ventilasyon Cerrahi Kolonize el teması Kontamine malzeme	ENS etkenleri S.aureus KNS P.aeruginosa Kandida türleri	% 5-10
Çok geç sepsis (>30 gün)	Hastane kaynaklı	Katater İleri prematürite BPD Kısa barsak sendromu Konjenital anomali Antibiyotik alımı	S.aureus KNS P.aeruginosa Kandida türleri Direnci gram negatif bakteriler	< %5

### 2.1.1.YENİDOĞAN SEPSİSİNDE TANI

Sepsis tanısı için yapılması gereken, klinik ve laboratuvar bulgularını birlikte değerlendirilerek karar vermektir. Anneye ait ve fetal risk faktörleri ile ya da klinik bulgularla enfeksiyon düşünülen bir yenidoğanda sepsisin kesin tanısını koymada en spesifik metot bakterinin izolasyonudur.

Teşhis için kullanılan testlerin hiç birisi özgün, duyarlı ve güvenilir değildir. Bu yüzden sepsis tanısında kullanmak üzere bir takım klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı skorlama sistemleri geliştirilmiştir.. Bu sistemlerden biri, EMR’li yenidoğanlarda kullanılan sepsis skorlamasıdır. Bu skorlama sistemine göre 3 ve üzerinde puan alan bebekler sepsis kabul edilerek tedavi başlanır ( 24) (Tablo-2).

**Tablo-2:** EMR’li bebeklerde sepsis skorlaması

Puan	0	1	2
Gebelik haftası	>37	34-37	<34
APGAR skoru	>7	5-7	<5
Annede korioamniyonit veya bebekte midede lökosit	yok	var	
EMR süresi (gün)*	-	1	2

\*Rüptür sonrası geçen her gün için 1 puan verilir.

Şüpheli sepsis olgularına klinik yaklaşım sağlayan bir diğer yöntem de “Töllner sepsis skorlama sistemi”dir. Bu skorlama sistemine göre; 5 puan altı (0-4) sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5-10 puan sepsis şüphesini, 10 puan üzeri ise olası sepsise işaret eder (25) (Tablo-3).

**Tablo-3:** Töllner sepsis skorlama sistemi

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	yok	-	orta	belirgin*
Periferik dolaşım bozukluğu	yok	-	bozuk	belirgin
Hipotoni	yok	orta	belirgin	-
Bradikardi	yok	var	-	-
Apne	yok	var	-	-
Solunum güçlüğü	yok	var	-	-
Hepatomegali	yok	>4cm	-	-
GİS bulgusu	yok	var	-	-
Lökosit sayısı	yok	lökositoz	-	lökopeni
Sola kayma	yok	-	orta	belirgin
Trombositopeni	yok	-	var	-
Metabolik asidoz	yok	>7.2	<7.2	-

\*4 puan verilir.

Sepsis tanısı için kullanılan tanısal testlerin güvenilirliğinin sınırlı olması ve hızlı sonuç vermemeleri nedeniyle tedavi başlanması klinik tabloya göre yapılmalıdır. Ancak klinik şüphe olmasa da pozitif test sonuçları tedaviye başlanmasını gerektirir. Bu yüzden ideal tarama testin negatif prediktif değeri ve pozitif prediktif değeri yüksek olmalıdır. Fakat her tarama testi için bunu söylemek mümkün değildir. En spesifik tanısal test olan kan kültürü bile birçok yanlış negatif sonuç nedeniyle altın-standart test olma özelliğini kaybetmiştir (2). Kan kültüründe mikroorganizma her zaman izole edilemeyebilir. Bu yüzden ki ; “ABD Enfeksiyon Kontrol Komitesi” tarafından, kültürü negatif ya da kan kültürü olmayan, sepsis kliniği bulunan yenidoğanlara “klinik sepsis” tanımlaması yapılmıştır (26).

### **2.1.1.1.Mikrobiyolojik Testler**

YDS tanısında altın standart bir veya daha fazla kan kültüründe patojenin izole edilmesidir. Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün sensitivitesi en iyi koşullarda %50-80’dir. Yenidoğan sepsisinde pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsisi ekarte ettirmez. Yenidoğan bebeklerden alınan kan kültürlerinin %90’dan fazlasında 48 saat sonunda üreme saptanır (2,6).

Yenidoğan bebeklerde kanıtlanmış menenjitin en sık görülen bulguları SSS için özgün olmadığından sepsis şüphesi olan bütün yenidoğan bebeklerde lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir. Patojen BOS (beyin omurilik sıvısı) kültüründe izole edilebileceği gibi gram boyalı BOS yaymalarında etkenin gram negatif mi yoksa gram pozitif mi olduğu saptanabilir (2).

Erken sepsiste idrar kültüründe üreme olması gerçek üriner enfeksiyondan çok bakteriyemiye gösterdiğinden ve pozitif idrar kültürü oranı düşük olduğundan erken sepsisin rutin araştırılmasında, özellikle yaşamın ilk üç gününde idrar kültürü alınması önerilmez. Geç sepsisli bebeklerde sepsisin primer odağı üriner sistem olabileceğinden ve idrar kültürünün pozitif bulunma olasılığı erken sepsise göre daha fazla olduğundan geç sepsis açısından araştırılan bebeklerde üretral kateterizasyon veya suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar kültürü alınması önerilir (2,5,6).

Yaşamın ilk 12 saati içerisinde alınan trakeal aspirasyon kültürlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Sepsisten şüphelenilen, pnömoni veya solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon ve ventilasyon gereken bebeklerde trakeal aspirasyon kültürleri tanı koydurucu olabilir. Ancak mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde trakeal aspirasyon kültürlerinde üreme olduğunda kolonizasyon ve kontaminasyon olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

### 2.1.1.2.Tanı ve Tarama Testleri

Tarama testleri (nonspesifik enflamasyon belirteçleri) ideal olarak mevcut sepsisi kaçırmamalı (yüksek sensitivite), sepsis olmadığında sepsisi ekarte ettirebilmelidir (yüksek negatif prediktif doğruluk). Ancak hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle sonuçta sepsis tanısı koymak ve empirik tedavi başlamak için klinik değerlendirme yapılır. Bununla birlikte tarama testleri antibiyotik tedavisinin başlanmasına ve kesilmesine karar vermede yardımcıdır (2,6,27).

**Tam kan sayımı:** Beyaz küre (BK) göstergeleri (total BK sayısı, periferik yayma incelemesinde absolü nötrofil sayısı [ANS], immatür/total nötrofil oranı (I/T) ve immatür nötrofil sayısı) en sık başvuru testlerdir. Bebeğin yaşı göz önüne alınmadığında BK sayısının mm<sup>3</sup> de 20.000'nin üzerinde veya 5.000'nin altında olması sepsis riski olan bebekleri tanımlamada önemlidir (2).

**Akut faz reaktanları:** Enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı cevabın bir parçası olarak esas olarak karaciğerde yapılan endojen peptitlerdir. Bu proteinler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi en az bir kaç saat almaktadır (28). Bebeklerde C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptoglobin, serum amiloid A (SAA), prokalsitonin (PCT), orosomukoid, lipopolisakkarit bağlayıcı protein,  $\alpha$ -1-antitripsin, laktoferrin, neopterin, inter-a inhibitör proteinler, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), antitrombinin de aralarında olduğu çok sayıda akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır (27-30). Bir enflamatuvar uyarıdan sonra serum düzeyleri en önce (birkaç saat sonra) artan akut faz reaktanları CRP, PCT ve SSA'dır (28). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'ndaki artış, fibrinojen düzeyinin artması ile ilişkili olarak daha geç dönemde görülür ve sensitivitesi düşüktür (22).

Yenidoğan sepsisinde en iyi çalışılmış akut faz reaktanı CRP'dir (28). Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten ana etken enfeksiyon olmakla birlikte maternal ateş, EMR, fetal distress, zor doğum, vakumla doğum ve perinatal asfiksi gibi bazı faktörler sistemik enfeksiyon olmaksızın CRP düzeyinde artışa neden olabilir ve bu nedenle CRP'nin erken sepsis için spesifitesi düşüktür. CRP enflamatuvar uyarının başlamasından 4-6 saat sonra salınır, 24-48. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır. Yenidoğanda normal serum CRP düzeyinin üst sınırı olarak sıklıkla 1 mg/dl veya 5 mg/dl önerilmektedir. Seri ölçümler (12-24 saat arayla) yapıldığında artmış CRP düzeyi yenidoğan enfeksiyonunu belirlemede en yararlı yöntemdir. Seri CRP ölçümlerinin negatif prediktif doğruluğu yüksek olduğundan CRP düzeyleri antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesinde de yardımcıdır (28,29).

Sepsiste tarama testi olarak PCT'nin ölçümünün kullanılmasını öneren çalışmalar vardır(27,28,29). PCT bakteri endotoksinleri ile temastan 4 saat sonra artmaya başlar, 6-8. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır ve en az 24 saat yüksek düzeyde kalır. PCT düzeyinin 8,1 mg/dl'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (28,29). Serum PCT düzeyi, CRP düzeyinden daha önce artsa da PCT'nin doğum sonrası fizyolojik olarak hızla artması erken sepsis tanısı için PCT'nin değerini kısıtlamaktadır. Ayrıca doğum asfiksisi, intrakranial kanama ve hipoksemide de serum PCT konsantrasyonlarında artış olabilmektedir. PCT düzeyi ENS'de olduğu gibi geç sepsiste de artar (27,28).

SAA seviyesinde sepsisin başlamasından 8-24 saat sonra belirgin bir artış görülür. Vajinal doğumun SAA düzeyinde geçici bir artışa neden olması nedeniyle erken sepsis taramasında elde edilen SAA değerinin yorumlanmasını zorlaştırabileceği ancak geç sepsis için SSA'nın CRP'den daha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (28).

**Sitokinler:** Enflamatuar cevabı düzenleyen protein, glikoprotein ve lipitlerdir. Sepsisli bebeklerin kanında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), solubl IL-2 reseptör, solubl intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), solubl TNF- $\alpha$  reseptör, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve G-CSF'nin de aralarında bulunduğu çok sayıda sitokin artmış olduğu gösterilmiştir (6,7,27-29).

Bazı sitokinlerin yenidoğan sepsisinin araştırılmasında oldukça yararlı oldukları saptanmıştır Bunlar arasında en ümit verici olanlardan biri IL-6'dır. IL-6 düzeyinin 70 pg/ml'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir. Bakteri ürünlerine maruz kalımdan sonra IL-6 hızla artar ve CRP'den önce yükselir. Ancak IL-6'nın doğum sonrası düzeylerinde fizyolojik dalgalanmalar olduğu, doğum sonrası ilk 48 saat içerisindeki düzeyinin gebelik yaşından etkilendiği, doğum sonrası sensitivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (22,27-29).

**Hücre yüzey antijenleri:** Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında aktive lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonu artar (27,28). Nötrofillerin mikrobiyal ürünler ile temasını izleyen birkaç dakika içerisinde ekspresyonu belirgin olarak artabildiğinden CD11b'nin "erken" uyarı belirteci olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (27). Nötrofil veya monosit CD11b/CD18'inin günlük ölçümünün sepsis için klinik şüphe uyanmadan önce vakaları tanımlayabileceği bildirilmiştir (30).

Prematüre ve matür bebeklerde bakteriyel enfeksiyona cevap olarak ekspresyonunda belirgin artış olan CD64'ün erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısı için sensitivitesinin yüksek

olduğu rapor edilmiştir (27,28). Sitokinler ve lökosit yüzey antijenlerinin ölçümü; testlerin sensitiviteilerinin düşük olması, tanı koydurucu sınırların belirlenememiş olması, ileri teknoloji gerektirmeleri gibi nedenlerle rutin olarak önerilmemektedir.

**Bakteri genomlarının ölçümü:** Son yıllarda erken ve geç sepsis tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) gen tayininin yararlı olabileceği bildirilmektedir. PCR'nin kan kültürüne göre avantajları hızlı (birkaç saat içinde) sonuç elde edilebilmesi ve 0.2-0.3 ml kadar az kan volümü ile tanı konulabilmesidir (28,29).

## 2.2.OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN SİSTEMLER

### 2.2.1.OKSİDAN SİSTEMLER

#### 2.2.1.1.Serbest radikaller

Serbest oksijen radikalleri (SOR), metabolik ve fizyolojik süreçler sırasında meydana gelen ve enzimatik olan veya olmayan antioksidan mekanizmalar ile uzaklaştırılan maddelerdir. Bütün organizmalarda SOR üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasında hassas bir denge vardır. Oksidatif stres, serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Yenidoğan dönemi kendine has özelliklerinden dolayı oksidatif stres açısından riskli bir dönemdir. Yenidoğan bebekler, doğum sonrasında özellikle ilk hafta yüksek düzeyde oksidatif strese maruz kalmaktadır. İntrauterin dönemdeki düşük oksijenli ortamdan doğum sonrası aniden yüksek oksijenli ortama geçiş fazla miktarda serbest oksijen radikali oluşumuna neden olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri lipit, protein, polisakkarit oksidasyonuna ve DNA hasarına neden olarak; diyabetes mellitus, nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriyozus (PDA), hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD), periventriküler lökomalazi (PVL), intraventriküler hemoraji (İVH) gibi patolojiler başta olmak üzere 100'den fazla hastalığın gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır (31,32).

Serbest oksijen radikalleri, hücre metabolizmasında oksijen içeren pek çok biyokimyasal reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Bu kimyasal reaksiyonlar sırasında oksijen, elektron transport zincirinde suya kadar indirgenirken her basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır (32,33). En önemli serbest oksijen radikalleri; süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $HO^\cdot$ ) ve singlet oksijen ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ )'dir (33,34).

**Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ):** Süperoksit radikali, kendisi zayıf bir serbest oksijen radikali olmakla birlikte,  $H_2O_2$  'nin ana kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonlarını redükleyici etkisi vardır. Mitokondride tüketilen oksijenin %1-5'i süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive olan fagositik hücrelerde fazla miktarda süperoksit üretimi olmaktadır. Antibakteriyel etki için gerekli olan süperoksit radikali, aynı zamanda daha reaktif olan radikallerin oluşumunu da tetiklemektedir (33,34).

**Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ):** Serbest radikal değildir. Ancak metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasından dolayı oksitleyici olarak kabul edilmektedir. Hidrojen peroksitin kaynağı süperoksit radikalleridir. Hidrojen peroksit, proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile reaksiyona girerek yüksek oksidasyon özelliği

olan reaktif demir formlarının oluşturmaktadır. Reaktif demir, hücre zarlarında lipit peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatmaktadır (33-35).

**Hidroksil radikali (HO<sup>•</sup>):** Hidroksil radikali, en reaktif radikal olarak bilinir. Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilen, normal biyolojik reaksiyonlarda da kullanılan reaktif bir ajandır. Hidroksil radikalının meydana getirdiği en önemli biyolojik reaksiyon, lipit peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (33,34).

**Singlet oksijen (O<sub>2</sub><sup>↑↓</sup>):** Oksijenin uyarılmış şekline singlet (tekil) oksijen denir. Radikal olmayan bir reaktif oksijen türüdür. Reaktivitesi çok yüksektir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkili bir lipit peroksidasyonunu başlatmaktadır (33).

### 2.2.1.2.Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller hücrenin lipit, protein, karbonhidrat metabolizması ve DNA üzerine çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir.

### 2.2.1.3.Hücre Membranlarının Lipit Peroksidasyonu

Serbest radikallerin hücre üzerindeki en önemli etkisi membran lipitlerinin peroksidasyonudur. Bu reaksiyonda serbest radikaller çoklu doymamış yağ asitlerine, membranlardaki kolesterol ve lipoproteinlere saldırır. Lipit peroksidasyonu enzimler ve redoks sensitif genler tarafından düzenlenen fizyolojik bir süreçtir. Ancak kontrolsüz lipit peroksidasyonu hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen hasar geri dönüşümsüzdür (34). Membran lipitlerinin peroksidasyonu permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Sinir liflerindeki miyelin kılıfının peroksidasyonu dismiyelinizasyona neden olarak nörolojik hastalıklara yol açmaktadır. Akciğer sürfaktanının peroksidasyonu ise atelektazi ve pulmoner disfonksiyona yol açabilmektedir (36).

Membrandaki fosfolipitlerin peroksidasyonu hücrenin geçirgenliğini bozarak hücre içi organellerinin hasarına yol açar. SOR'i çoklu doymamış yağ asidi moleküllerini okside ederek aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Aldehitler uzun ömürlü oldukları için hücre hasarının yayılmasına neden olurlar. En iyi bilinen aldehid malondialdehit (MDA)'dir. MDA lipit peroksidasyonu derecesiyle korelasyon göstermektedir. MDA membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyona yol açarak membran özelliklerini değiştirmektedir. Membrandaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ



asitleri ve aminoasitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu, membran permeabilitesinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır (37)

#### **2.2.1.4. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu**

Proteinler serbest radikallerden çoklu doymamış yağ asitlerine göre daha az etkilenirler. Proteinler serbest oksijen radikallerine maruz kaldıklarında aminoasit yan zincirlerinde modifikasyonlar oluşur ve protein yapısı bozulur. Bu da fonksiyonel değişikliğe yol açarak hücre metabolizmasını bozmaktadır. Oksidasyon reaksiyonları sonucu protein moleküllerinin yapısı değişir ve denatürasyon oluşur. Aynı şekilde oksidatif modifikasyon yoluyla, sitozolik nötral proteazlar kritik enzimlerin yıkımını gerçekleştirebilirler. Ayrıca serbest radikaller enzimlerin, nörotransmitterlerin ve reseptör proteinlerin ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarında bozulmasına neden olabilirler (33).

#### **2.2.1.5. Karbonhidratlar üzerine etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Örneğin; enflamatuar eklem hastalılarında, sinoviyal sıvıya geçen lökositlerden hücre dışı sıvıya salınan  $H_2O_2$  ve  $O_2$  buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asiti parçalamaktadır. Gözün vitreus sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunduğundan bunun oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (33)

#### **2.2.1.6. DNA üzerine etkileri**

Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikallerin pürin ve pirimidin bazlarını okside ederek; baz modifikasyonları, baz delesyonları ve zincir kırılmaları neden olabilmektedir. Oksijen radikalleri, oksidatif yarılma ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle pirimidinler en hassas yapılardır. DNA zincirinin kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gerçekleşebilmektedir. 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OhdG) oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olarak yenidoğan ve hipoksiye maruz kalan bebeklerde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (33).

#### **2.2.1.7. Serbest Radikallerin Hedef Organları**

Yüzden fazla hastalık serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, intraventriküler hemoraji (İVH), periventriküler lökomalazi (PVL), travmatik beyin hasarı, beyin tümörleri etyopatogenezinde rol oynar. Gözlerde katarakt, retinopati,

maküler dejenerasyon oluşumuna neden olabilmektedir. Solunum sisteminde; astım, amfizem, respiratuar distres sendromu (RDS), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), böbreklerde; glomerülonefrit ve renal yetmezlik oluşumunda rol almaktadır. Nekrotizan enterokolit (NEK), Crohn hastalığı, hemoglobin ve immün sistem hastalıkları oluşumunda rol almaktadır. Serbest oksijen radikalleri erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar ve enflamatuar hastalıkların etyopatogenezinde de rol almaktadır (33-35,38,39).

#### **2.2.1.8.Serbest Oksijen Radikallerinin Ölçümü**

Kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin ömrü oldukça kısadır. Bundan dolayı laboratuvar şartlarında ölçülmesi zordur. Genellikle *spin rezonans* ve *spin trapping* metotlarıyla ölçülürler. Ancak bu metotlarla ölçüm teknik olarak oldukça güçtür. Serbest radikallere bağlı oluşan ürünlerin ölçümü daha pratik metotlardır. Serbest radikallerin en önemli etkileri lipid peroksidasyonudur. Yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu aldehitler oluşur (MDA gibi). Günümüzde serbest radikal ölçümünde en çok kabul gören yöntem TBARS (thibarbitric acid reactive substance), MDA veya ABTS (2,2-azino-bis-3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonic acid) belirteçlerini kullanarak ölçüm yapmaktır (40,41).

#### **2.2.2.ANTİOKSİDAN SİSTEMLER**

Vücutta oluşan serbest oksijen radikallerini metabolize eden, serbest oksijen radikali oluşumunu önleyen, temizlenmesini arttıran, oluşabilecek hasarı onaran veya önleyen savunma maddeleri vardır. Savunma yapan bu maddelere antioksidan madde denir. Aerobik hücrelerde bulunan antioksidan maddeler ekzojen veya endojen kaynaklı olabilmektedir (33).

Endojen antioksidanlar; enzimatik (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon transferaz, mitokondriyal oksidaz sistemi) veya non-enzimatik (bilirubin, albumin, ürik asit,  $\alpha$ -tokoferol, seruloplazmin, transferin, ferritin, glutatyon) maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadır (42,43).

Ekzojen antioksidanlar; C vitamini, E vitamini, folik asit, N-asetilsistein, mannitol, adenozin, demir şelatörleri, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflatuar ilaçlar sayılabilir (33,43).

Antioksidanlar işlevlerine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak üçe ayrılır. Primer antioksidanlar (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, ferritin, seruloplazmin, haptoglobulin, metal bağlayıcı proteinler, hemopeksin), yeni serbest radikal oluşumunu önler. Sekonder antioksidanlar (vitamin-C, vitamin-E, ürik asit, bilirubin), zincir kırıcı reaksiyonlar

sayesinde serbest radikalleri uzaklaştırırlar. Tersiyer antioksidanlar (DNA onarımı yapan enzimler) ise serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar (33).

### 2.2.2.1.Enzimatik Antioksidanlar

**Süperoksit dismutaz (SOD):** SOD substrat olarak oksijen radikalini kullanarak süperoksiti hidrojen peroksite çeviren bir metalloenzimdir. Lipit peroksidasyonunu inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. Hücre dışı aktivitesi düşüktür. SOD, lösemi, RDS, iskemik olaylar, hepatit, preeklampsi ve sepsis gibi olaylarda koruyucu rol oynamaktadır (44).

**Katalaz:** Katalaz hidrojen peroksiti su ve oksijene ayırmaktadır. Peroksizomlarda bulunur. Bulunduğu hücreyi oksidatif strese karşı korumaktadır (45).

**Glutasyon peroksidaz (GPx):** Hücre sitozolünde bulunan bir enzimdir. SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asiti peroksitlerini inhibe ederler. Kofaktör olarak selenyum kullanır. Fagositik hücrelerin ve eritrositlerin oksidatif strese karşı korunmasında rol alırlar (33).

**Glutasyon-S-transferaz (GST):** Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev alırlar. Araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri başta olmak üzere lipit hidroperoksitlere karşı GST'ler selenyum bağımsız aktivite göstermektedir (33).

**Glutasyon redüktaz (GR):** Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (33).

**Mitokondriyal sitokrom oksidaz:** Süperoksit radikalini suya çevirerek etki gösterir.

### 2.2.2.2.Non-enzimatik Antioksidanlar

**Vitamin E:** Yağda çözünen ve zincir kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipitlerindeki yağ asitlerini korumaktır.

**Vitamin C:** Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonun engeller.

**Vitamin A:** Serbest radikalleri biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikallerinin oluşumunu önler.

**Bilirubin:** Lipit peroksidasyonunda zincirleme gelişen reaksiyonu engelleyici antioksidan olarak en az  $\alpha$ -tokoferol kadar etkilidir. Bilirubin yüksek serum düzeylerinde toksik bir bileşiktir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda konjuge çift bağ içeren bilirubinin in-vivo ve in-vitro güçlü bir antioksidan olduğu ispatlanmıştır. Oksidatif stresle tetiklenen bilirubinin hızlı ve uzun süreli oksidanlara bağlı hücre yıkımında fizyolojik koruyucu olarak rol oynamaktadır (46).

**Ürik Asit:** Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

**Albümin:** Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albumin yüzeyinde oluşacak olan OH<sup>-</sup> radikali albumin tarafından temizlenir.

**Seruloplazmin:** Demir ve bakır bağımlı lipit peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

**Transferin ve Laktoferrin:** Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

**Polifenoller:** Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır.

### 2.2.2.3.Total Antioksidan Kapasite

Organizmaların, metabolik ve fizyolojik reaksiyonlar sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu oluşan oksidatif stres ile mücadele eden antioksidan sisteme sahiptir. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'ini oluşturmaktadır. Yenidoğan döneminde total antioksidan kapasitenin ana elemanları bilirubin ve ürik asittir.

Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi vermektedir. Antioksidanların tek tek ölçülmesi, zaman alıcı, pahalı, zaman alıcı ve karmaşık teknikler gerektirmektedir. Bu nedenle total anti oksidan kapasite (total antioxidant capacity = TAC) veya total antioksidan durum (total antioxidant status = TAS) ölçümü giderek daha çok kabul görmektedir (47,48). Yenidoğanlarda plazma TAS, hastalıktan ve uygulanan tedavilerden etkilenmektedir. Örneğin hemoliz ile plazma bilirubin düzeyinin yükselmesi veya fototerapi ile azalması, anüri ile ürik asit seviyesinin artması veya diüretiklerle seviyesinin düşmesi gibi nedenlerle TAS'ta değişiklikler meydana gelebilmektedir(49).

## 2.3.PARAOKSONAZ-1 (PON1) ENZİMİ

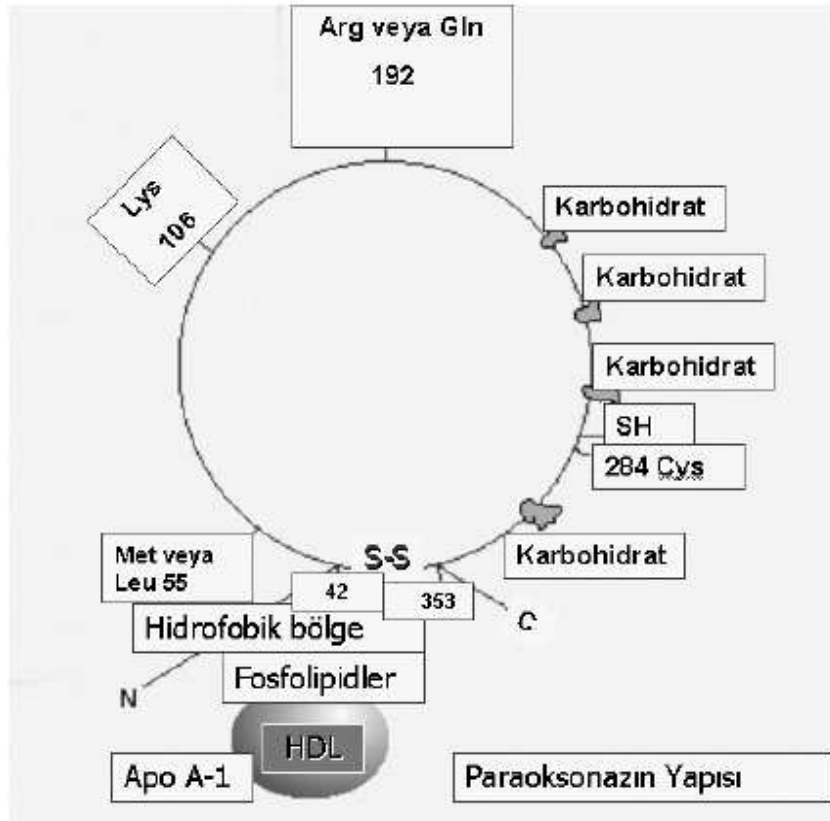
Paraoksonaz-1 (PON1), 354 aminoasitten oluşan, paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir. PON1'i kodlayan gen 7. kromozomun q21-22 bölgesine yerleşmiştir. İnsan serum PON1 enzimi HDL ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olan bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda PON1 enziminin HDL kolesterolün Apo-A1 ve Apo-J (Clustrein) proteini ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. Ancak PON1'in 105. pozisyonunda bulunan lizin rezidüsü PON2 ve PON3'te bulunmadığından paraoksonu hidrolize edemez ve plazmada bulunmazlar. PON1'in, oromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazokson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği düşünülmektedir. Ayrıca PON1'in, LDL kolesterolü bakır (Cu) iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirmektedir. En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)'i %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir. Paraoksonaz enzim aktivitesinin; miyokard enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (11,50,51).

### 2.3.1.Paraoksonaz-1 (PON1) enziminin yapısı

İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum (Ca) bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43- 45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır. Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Paraoksonazın yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. Paraoksonaz enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır (50). Şekil-1'de PON1 enzim yapısı gösterilmiştir (11).

Paraoksonaz enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (50) Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini modüle eder. İnsan serum paraoksonaz enziminin iki genetik polimorfizmi bulunmaktadır. Bu iki polimorfizm 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkar (11).

Paraoksonaz aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekine yaklaşıklık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşıklık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır ve hayat boyu değişmeden devam eder (50).



Şekil-1: PON1 enziminin yapısı (11)

Paraoksonaz aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller sergilediği gözlenmiştir(11).

Paraoksonaz enzimi parathionun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar. Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile kataliz edilmektedir. Paraoksonaz enzim aktivitesi -20°C'de 1 yıl stabildir (11,50).

### 2.3.2. Paraoksonaz-1 (PON1) enziminin fonksiyonu

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır (50).

**Tablo -4:** İnsan PON1 enziminin substratları (50)

<b>Organofosfatlı bileşiklerin okson metabolitleri</b>	<b>Sinir gazları</b>
- Paraokson	- Soman
- Metil paraokson	- Sarin
- Pirimifos-metil okson	- Tabun
- Klorprifos okson	- Armin
- Diazokson	<b>Aromatik laktonlar</b>
- Klortion okson	<b>Alifatik laktonlar</b>
- Fenitokson	- Dihidrookumarin
- Aril (aromatik) esterler	- $\gamma$ -butirolakton
- Fenil asetat	- Homosistein tiolakton
- Tiofenilasetat	<b>Siklik karbonatlar</b>
- 2-naftilasetat	- Prulifloksasin

**Fosfolipit hidroperoksitler**

HDL ve LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz Platelet (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz; LDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır (52). HDL yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder (11,50).

Paraoksonazın, HDL'de lipit peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir (53). Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipitler de lipit peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipit peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize ederek hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşleri destekleyen çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (11).

PAF-AH ve PON1'in aynı ortamda bulduklarında MM-LDL'deki aktif lipitleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı kadar bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. Paraoksonazın yokluğunda PAF-AH ve LCAT, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler. Oksidatif stres altında, HDL' de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL, lipit peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma

fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır.(11).

PON1 aktivitesi yaşa ve cinsiyete bağlı değişim göstermez. Bununla birlikte diyet, sigara, akut faz proteinleri ve gebelik serum PON1 düzeylerini ve aktivitesini etkiler. DM, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi oksidatif stresin arttığı durumlarda PON1 aktivitesi düşük bulunmuştur (54). PON1 ve kanser arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar az sayıdadır. Ancak akciğer, pankreas, mide, meme ve prostat kanserlerinde PON1 düzeyleri düşük olarak bulunmuştur (55-60).



### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Mart 2011 - Ağustos 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı. Çalışma öncesinde Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 27.01.2011 tarih ve 2010/005 numaralı onay kararı alındı. Hasta ailelerinden bilgilendirilmiş sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Yenidoğan Servisinde sepsis tanısı alan 35 bebek (Hasta grubu) ile sağlıklı 35 bebek (Kontrol grubu) çalışmaya alındı. "Töllner sepsis skorlama sistemi"ne göre >10 puan alan hastalar çalışma grubuna alındı. Sepsis kliniği olan hastalardan tam kan sayımı, kan biyokimyası, CRP, PCT, periferik yayma, kan kültürü ve kan gazı tetkikleri için kan örneği alındı. Menenjit kliniği olan hastalara lomber ponksiyon yapıldı. Gerekli durumlarda BOS ve diğer kültür örnekleri (göz sürüntüsü, trakeal aspirasyon, göbek sürüntü, ve idrar kültürü) alındı.

#### **3.1.Çalışmaya alınma kriterleri:**

- "Töllner sepsis skorlama sistemi"ne göre >10 puan alan hastalar
- Hematolojik bulgu varlığı (lökositoz, lökopeni, trombositopeni, I/T oranı  $\geq 0.2$ )
- CRP ve/veya PCT yüksekliği
- Yedi günden büyük ve yenidoğan döneminde olmak

#### **3.2.Çalışma dışında bırakılma kriterleri:**

- Antioksidan tedavi alanlar
- Diyaliz uygulanan hastalar
- Doğuştan metabolik hastalığın olması
- Siyanotik konjenital kalp hastalığı olması
- Ağır konjenital malformasyon olması
- Perinatal asfiksi olması
- Renal ve hepatik yetmezliğin olması
- Annenin alkol ve madde kullanması
- Annenin antioksidan tedavi alması
- Annenin hipolipidemik tedavi alması
- Annede diyabet olması
- Tanı sırasında mekanik ventilatöre bağlı olma
- RDS, PVL, ROP, İVH, BPD tanısı olanlar
- Uzamış sarılığı olanlar

- Erken neonatal sepsisi olanlar

Klinik ve laboratuvar bulguları sepsis ile uyumlu olan hastalara ampirik antibiyotik başlamadan önce ve antibiyotik tedavisi tamamlandıktan 72 saat sonra TAS, TOS ve PON-1 analizi için serum örnekleri alındı. TAS, TOS ve PON-1 için alınan 1 cc kan örneği düz biyokimya tüpüne aktarıldı ve 2500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, üstte kalan serum *epend-off mikrosantrifüj (ependorf tüpü)* tüpüne alınarak -80 derecede saklandı. Alınan örneklerde TAS, TOS ve PON-1 düzeyleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez laboratuvarında toplu olarak bir defada çalışıldı.

**Paraoksonaz 1 aktivitesi ölçümü:** Paraokson substrat olarak kullanılır ve paraoksonun hidrolizi ile oluşan rengin 412 nm'de, 37°C absorbanı ölçülecektir. PON1 aktivitesi bazal aktivite olarak ölçüldü sonuçlar U/L olarak verilecektir.

**Serum total antioksidan durum ölçümü:** TAS *2,2'-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonik asid) (ABTS)* radikalinin oluşturduğu karakteristik rengin ortama ilave edilen numunedeki antioksidanlar ile açılması esasına dayanan otomatik ölçüm metodu ile belirlenecektir. Sonuçlar *mmol Trolox ekuvalen/L* olarak verilecektir.

**Serum total oksidan durum ölçümü:** TOS otomatik ölçüm metodu ile belirlenecektir. Örnekteki oksidanlar ferrous iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonu dönüştürürler. Ferrik iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile kalibre edilerek sonuçlar litrede mikromolar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ekuvalanı ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{equiv./L}$ ) olarak verilecektir.

### 3.3.İstatistiksel analiz

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi, SPSS 15.0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değerler için bağımsız iki örnek t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen enzim düzeyleri için, değişkenler arasındaki farklılığı belirlemek için non-parametrik Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon sıra ortalaması testi kullanıldı. Veriler ortalama değerleri  $\pm$  standart sapma (SD) ile birlikte verildi. Testlerin tümünde  $p>0.05$  anlamsız olarak kabul edildi.  $p<0.05$  anlamlı,  $p<0.01$  çok anlamlı,  $p<0.001$  ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 70 yenidoğan bebek alındı. Bu bebeklerin 35'i hasta grubunda, 35'i kontrol grubunda idi. Hasta grubundaki bebeklerin 12'si (%34.3) term, 23'ü ((%65.7) prematüre, kontrol grubundaki bebeklerin 10'u (%28.6) term, 25'i (%71.4) prematüre idi. Hasta grubunun gebelik haftası ortalama  $35.9 \pm 2.5$ , kontrol grubunun  $35.9 \pm 2.3$  haftaydı. Hasta grubundaki bebeklerin 20'i (%57.1) erkek, 15'i (%42.9) kız, kontrol grubundaki bebeklerin 21'i (%60.0) erkek, 14'ü (%40.0) kızdı (Tablo-5).

**Tablo-5:** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta grubu n = 35	Kontrol grubu n = 35	p değeri
<b>Yaş (gün) (Ort ± SD)</b>	17.9 ± 8.1	19.7 ± 6.9	>0.05
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek (n) (%)	20 (%57.1)	21 (%60.0)	>0.05
Kız (n) (%)	15 (%42.9)	14 (%40.0)	>0.05
<b>Doğum haftası</b>			
(Ort ± SD)	35.9 ± 2.5	35.9 ± 2.3	>0.05
Ortanca (min - maks)	37 (32 – 40)	36 (32 – 40)	>0.05
<b>Doğum şekli</b>			
Sezaryen (n) (%)	25 (%71.4)	18 (%51.4)	>0.05
Vajinal (n) (%)	10 (%28.6)	17 (%48.6)	>0.05
<b>Doğum kilosu (Ort ± SD)</b>	2843 ± 687	2848 ± 605	>0.05
<b>Töllner sepsis skoru</b>			
(Ort ± SD)	14.91 ± 1.97	-	-
Ortanca (min - maks)	15 (12 - 19)	-	-

Hasta grubunun yaş ortalaması  $17.9 \pm 8.1$  gün, kontrol grubunun yaş ortalaması  $19.7 \pm 6.9$  gün idi. Hasta grubundaki bebeklerin 25'i (%71.4) sezaryen, 10'u (%28.6) vajinal yolla, kontrol grubunun 18'i (%51.4) sezaryen, 17'si (%48.6) vajinal yolla doğmuştu. Hasta grubunun doğum kilosu ortalama  $2843 \pm 687$  gr, kontrol grubunun  $2848 \pm 605$  gr idi. Hasta grubunun "Töllner sepsis skorlama sistemi"ne göre aldığı ortalama puanların medyan değeri 15 (12-19) idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, doğum haftası, doğum şekli, doğum kilosu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo-5).

Hasta grubundaki bebeklerin tedavi önsesi ve tedavi sonrası CRP, PCT, beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, trombosit, AST, ALT, albümin, kreatinin, total bilirübin, direkt bilirübin sonuçları tablo-6'de gösterilmiştir. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP, PCT, Beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, albümin, kreatinin, total bilirübin ve direkt bilirübin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-6).

**Tablo-6:** Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası tam kan sayımı , akut faz reaktanları ve kan biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması

Test	Tedavi öncesi (Ort ± SD)	Tedavi sonrası (Ort ± SD)	p değeri
CRP (mg/L)	33.99 ± 13.84	4.0 ± 1.9	<0.0001
PCT (ng/ml)	45.26 ± 31.21	0.11 ± 0.16	<0.0001
Beyaz küre sayısı (K/uL)	17182 ± 9801	10555 ± 2353	0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.34 ± 2.34	13.73 ± 1.52	0.159
Hematokrit (%)	41.11 ± 7.35	41.85 ± 4.98	0.399
Trombosit (10e3/uL)	208 ± 112	306 ± 86	<0.0001
AST (U/L)	45 ± 15	41 ± 14	0.555
ALT (U/L)	30 ± 15	33 ± 15	0.204
Albümin (g/dL)	3.1 ± 0.4	3.7 ± 0.3	<0.0001
Kreatinin (mg/dL)	0.63 ± 0.21	0.49 ± 0.14	<0.0001
Total bilirübin(mg/dL)	4.3 ± 2.9	2.6 ± 1.8	<0.0001
Direkt bilirübin (mg/dL)	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.001

Hasta grubunun tedavi öncesi CRP, PCT, beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, trombosit, AST, ALT, albümin, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin sonuçlarının kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırılması tablo-7’de gösterilmiştir. CRP, PCT, Beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, albümin, total bilirubin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken diğer parametreler arasında anlamlı fark yoktu (Tablo-7).

**Tablo-7:** Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi tam kan sayımı , akut faz reaktanları ve kan biyokimya sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Test	Sepsis grubu (Tedavi öncesi) (Ort ± SD)	Kontrol grubu (Ort ± SD)	p değeri
CRP (mg/L)	33.99 ± 13.84	2.51 ± 1.43	<0.0001
PCT (ng/ml)	45.26 ± 31.21	0.02 ± 0.03	<0.0001
Beyaz küre sayısı (K/uL)	17182 ± 9801	10216 ± 2710	<0.0001
Hemoglobin (g/dL)	13.34 ± 2.34	13.72 ± 1.47	0.431
Hematokrit (%)	13.34 ± 2.34	42.11 ± 5.01	0.509
Trombosit (10e3/uL)	208 ± 112	292 ± 66	<0.0001
AST (U/L)	45 ± 15	39 ± 14	0.069
ALT (U/L)	30 ± 15	33 ± 16	0.658
Albumin (g/dL)	3.1 ± 0.4	3.7 ± 0.3	<0.0001
Kreatinin (mg/dL)	0.63 ± 0.21	0.49 ± 0.20	0.005
Total bilirubin(mg/dL)	4.3 ± 2.9	2.5 ± 1.1	0.001
Direkt bilirubin (mg/dL)	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.159

Hasta grubunun tedavi sonrası CRP, PCT, beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, trombosit, AST, ALT, albümin, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin sonuçlarının kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırılması tablo-8’de gösterilmiştir. Gruplar arasında CRP ve PCT dışında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-8).

**Tablo-8:** Sepsis grubundaki hastaların tedavi sonrası tam kan sayımı , akut faz reaktanları ve kan biyokimya sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Test	Sepsis grubu (Tedavi sonrası) (Ort ± SD)	Kontrol grubu (Ort ± SD)	p değeri
CRP (mg/L)	4.0 ± 1.9	2.51 ± 1.43	<0.0001
PCT (ng/ml)	0.11 ± 0.16	0.02 ± 0.03	0.005
Beyaz küre sayısı (K/uL)	10555 ± 2353	10216 ± 2710	0.578
Hemoglobin (g/dL)	13.73 ± 1.52	13.72 ± 1.47	0.962
Hematokrit (%)	41.85 ± 4.98	42.11 ± 5.01	0.828
Trombosit (10e3/uL)	306 ± 86	292 ± 66	0.442
AST (U/L)	41 ± 14	39 ± 14	0.407
ALT (U/L)	33 ± 15	33 ± 16	0.805
Albumin (g/dL)	3.7 ± 0.3	3.7 ± 0.3	0.628
Kreatinin (mg/dL)	0.49 ± 0.14	0.49 ± 0.20	0.995
Total bilirubin(mg/dL)	2.6 ± 1.8	2.5 ± 1.1	0.987
Direkt bilirubin (mg/dL)	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.256

Hasta grubunun lipit profilinde, sepsis tedavisi öncesi; total kolesterol  $107 \pm 26$  mg/dL, HDL  $14 \pm 5$  mg/dL, LDL  $75 \pm 26$  mg/dL, VLDL  $21 \pm 11$  mg/dL, trigliserit  $119 \pm 36$  mg/dL, sepsis tedavisi sonrası total kolesterol  $127 \pm 26$  mg/dL, HDL  $42 \pm 8$  mg/dL, LDL  $68 \pm 20$  mg/dL, VLDL  $18 \pm 8$  mg/dL, trigliserit  $121 \pm 26$  mg/dL olarak saptandı. Kontrol grubunun lipit profili ise total kolesterol  $126 \pm 19$  mg/dL, HDL  $43 \pm 7$  mg/dL, LDL  $65 \pm 15$  mg/dL, VLDL  $19 \pm 7$  mg/dL, trigliserit  $108 \pm 22$  mg/dL olarak bulundu (Tablo-9).

**Tablo-9:** Hasta ve kontrol grubunun lipit profili

Test	Hasta grubu Tedavi öncesi (Ort $\pm$ SD)	Hasta grubu Tedavi sonrası (Ort $\pm$ SD)	Kontrol grubu (Ort $\pm$ SD)
Total Kolesterol (mg/dL)	$107 \pm 26$	$127 \pm 26$	$126 \pm 19$
HDL (mg/dL)	$14 \pm 5$	$42 \pm 8$	$43 \pm 7$
LDL (mg/dL)	$75 \pm 26$	$68 \pm 20$	$65 \pm 15$
VLDL (mg/dL)	$21 \pm 11$	$18 \pm 8$	$19 \pm 7$
Trigliserit (mg/dL)	$119 \pm 36$	$121 \pm 26$	$108 \pm 22$

Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası total kolesterol ve HDL değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.0001$ ) iken LDL, VLDL, trigliserit arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-10).

**Tablo-10:** Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipit profili sonuçlarının karşılaştırılması

Test	Tedavi öncesi (Ort $\pm$ SD)	Tedavi sonrası (Ort $\pm$ SD)	p değeri
Total kolesterol (mg/dL)	$107 \pm 26$	$127 \pm 26$	$<0.001$
HDL (mg/dL)	$14 \pm 5$	$42 \pm 8$	$<0.0001$
LDL (mg/dL)	$75 \pm 26$	$68 \pm 20$	0.106
VLDL (mg/dL)	$21 \pm 11$	$18 \pm 8$	0.059
Trigliserit (mg/dL)	$119 \pm 36$	$121 \pm 26$	0.623

Hasta grubunun tedavi öncesi total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grupların total kolesterol ve HDL sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ,  $p<0.0001$ ) iken; LDL, VLDL, trigliserit sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-11).

**Tablo-11:** Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi lipit profili sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Test	Sepsis grubu (Tedavi öncesi) (Ort ± SD)	Kontrol grubu (Ort ± SD)	p değeri
Total kolesterol (mg/dL)	107 ± 26	126 ± 19	<0.001
HDL (mg/dL)	14 ± 5	43 ± 7	<0.0001
LDL (mg/dL)	75 ± 26	65 ± 15	0.045
VLDL (mg/dL)	21 ± 11	19 ± 7	0.333
Trigliserit (mg/dL)	119 ± 36	108 ± 22	0.157

Hasta grubunun tedavi sonrası total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, grupların sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-12).

**Tablo-12:** Sepsis grubundaki hastaların tedavi sonrası lipit profili sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Test	Sepsis grubu (Tedavi sonrası) (Ort ± SD)	Kontrol grubu (Ort ± SD)	p değeri
Total kolesterol (mg/dL)	127 ± 26	126 ± 19	0.901
HDL (mg/dL)	42 ± 8	43 ± 7	0.420
LDL (mg/dL)	68 ± 20	65 ± 15	0.512
VLDL (mg/dL)	18 ± 8	19 ± 7	0.290
Trigliserit (mg/dL)	121 ± 26	108 ± 22	0.035



Hasta grubunun sepsis tedavisi öncesi TAS  $3.62 \pm 0.57$  mmol Trolox equiv./L, TOS  $42.17 \pm 10.31$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  equiv./L, OSİ  $0.12 \pm 0.04$  (arbitrary unit) ve PON1  $9.02 \pm 4.90$  U/L bulundu. Sepsis tedavisi sonrası TAS  $1.35 \pm 0.32$  mmol Trolox equiv./L, TOS  $10.44 \pm 4.30$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  equiv./L, OSİ  $0.08 \pm 0.04$  (arbitrary unit) ve PON1  $40.57 \pm 14.82$  U/L bulundu. Kontrol grubunun TAS  $1.19 \pm 0.17$  mmol Trolox equiv./L, TOS  $8.91 \pm 2.66$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  equiv./L, OSİ  $0.08 \pm 0.03$  (arbitrary unit) ve PON1  $46.23 \pm 12.22$  U/L bulundu (Tablo-13).

**Tablo-13:** Hasta ve kontrol grubunun TAS, TOS, OSİ, PON1 sonuçları

Test	Hasta grubu Tedavi öncesi (Ort $\pm$ SD)	Hasta grubu Tedavi sonrası (Ort $\pm$ SD)	Kontrol grubu (Ort $\pm$ SD)
TAS (mmol Trolox equiv./L)	$3.62 \pm 0.57$	$1.35 \pm 0.32$	$1.19 \pm 0.17$
TOS ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L)	$42.17 \pm 10.31$	$10.44 \pm 4.30$	$8.91 \pm 2.66$
OSİ (arbitrary unit)	$0.12 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.03$
PON1 (U/L)	$9.02 \pm 4.90$	$40.57 \pm 14.82$	$46.23 \pm 12.22$

Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ ve PON1 değerlerinin karşılaştırılması tablo 8’de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ ve PON1 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (dört parametre için de p değeri  $<0.0001$ ) (Tablo-14).

**Tablo-14:** Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ, PON1 sonuçlarının karşılaştırılması

Test	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
TAS (mmol Trolox equiv./L)	$3.62 \pm 0.57$	$1.35 \pm 0.32$	$<0.0001$
TOS ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L)	$42.17 \pm 10.31$	$10.44 \pm 4.30$	$<0.0001$
OSİ (arbitrary unit)	$0.12 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.04$	$<0.0001$
PON1 (U/L)	$9.02 \pm 4.90$	$40.57 \pm 14.82$	$<0.0001$

Hasta grubunun tedavi öncesi TAS, TOS, OSİ ve PON1 değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (dört parametre için de p değeri <0.0001) (Tablo-15).

**Tablo-15:** Sepsis grubundaki hastaların tedavi öncesi TAS, TOS, OSİ, PON1 sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Test	Sepsis grubu (Tedavi öncesi) (Ort ± SD)	Kontrol grubu (Ort ± SD)	p değeri
TAS (mmol Trolox equiv./L)	3.62 ± 0.57	1.19 ± 0.17	<0.0001
TOS (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equiv./L)	42.17 ± 10.31	8.91 ± 2.66	<0.0001
OSİ (arbitrary unit)	0.12 ± 0.04	0.08 ± 0.03	<0.0001
PON1 (U/L)	9.02 ± 4.90	46.23 ± 12.22	<0.0001

Hasta grubunun tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ ve PON1 değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması tablo-20’da gösterilmiştir. Grupların TOS, OSİ ve PON1 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.078, p=0.597, p=0.086), grupların TAS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.009) (Tablo-16).

**Tablo-16:** Sepsis grubundaki hastaların tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ, PON1 sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Test	Sepsis grubu (Tedavi sonrası) (Ort ± SD)	Kontrol grubu (Ort ± SD)	p değeri
TAS (mmol Trolox equiv./L)	1.35 ± 0.32	1.19 ± 0.17	0.009
TOS (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equiv./L)	10.44 ± 4.30	8.91 ± 2.66	0.078
OSİ (arbitrary unit)	0.08 ± 0.04	0.08 ± 0.03	0.597
PON1 (U/L)	40.57 ± 14.82	46.23 ± 12.22	0.086

**Tablo-17:** Sepsis grubunun tedavi öncesi bakılan lipit profili ve PON1, TAS, TOS, OSİ arasındaki Spearman's korelasyon testi sonuçları

	T.Kol	HDL	LDL	VLDL	TG	PCT	CRP	PON1	TAS
<b>HDL</b>	-0,034								
<b>LDL</b>	<b>,743**</b>	-0,209							
<b>VLDL</b>	-0,254	-0,026	<b>-,436**</b>						
<b>TG</b>	-0,019	0,184	-0,198	<b>,360*</b>					
<b>PCT</b>	0,247	-0,134	<b>,379*</b>	0,010	-0,201				
<b>CRP</b>	0,250	-0,022	0,265	0,127	-0,002	<b>,422*</b>			
<b>PON1</b>	-0,290	-0,136	-0,201	0,196	-0,019	-0,333	-0,196		
<b>TAS</b>	-0,035	-0,147	-0,017	0,013	<b>-,393*</b>	0,196	-0,045	0,141	
<b>TOS</b>	0,119	0,160	0,230	<b>-,545**</b>	<b>-,408*</b>	0,180	-0,058	-0,128	0,078

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Sepsis grubunun tedavi öncesi bakılan lipit profili, PON1, TAS, TOS, CRP ve PCT arasında yapılan Spearman's korelasyon testinde; PCT ile LDL arasında pozitif korelasyon (p<0.05), CRP ve PCT arasında pozitif korelasyon (p<0.05), TAS ile TG arasında negatif korelasyon (p<0.05), TOS ile VLDL ve TG arasında negatif korelasyon (p<0.05, p<0.01) vardı. PON1 ile lipit profili arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamadık (Tablo-17).

**Tablo-18:** Sepsis grubunun tedavi sonrası bakılan lipit profili ve PON1, TAS, TOS, OSİ arasındaki Spearman's korelasyon testi sonuçları

	T.Kol	HDL	LDL	VLDL	TG	PCT	CRP	PON1	TAS
<b>HDL</b>	<b>,469**</b>								
<b>LDL</b>	<b>,832**</b>	0,220							
<b>VLDL</b>	<b>,475**</b>	0,051	0,116						
<b>TG</b>	0,188	0,032	0,155	0,197					
<b>PCT</b>	0,173	0,168	-0,106	0,332	-0,042				
<b>CRP</b>	-0,191	-0,043	-0,257	0,099	0,112	<b>,354*</b>			
<b>PON1</b>	0,086	0,256	0,078	0,087	<b>,337*</b>	0,129	0,161		
<b>TAS</b>	0,211	-0,114	0,024	<b>,535**</b>	0,035	0,077	0,073	0,173	
<b>TOS</b>	-0,206	0,129	-0,239	0,071	-0,200	-0,217	-0,187	-0,008	0,125

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Sepsis grubunun tedavi sonrası lipit profili, PON1, TAS, TOS, CRP ve PCT arasında yapılan Spearman's korelasyon testinde; CRP ve PCT arasında pozitif korelasyon ( $p<0.05$ ), PON1 ile TG arasında pozitif korelasyon ( $p<0.01$ ), TAS ile VLDL arasında pozitif korelasyon ( $p<0.01$ ) saptadık. TOS ile lipit profili arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo-18).

**Tablo-19:** Kontrol grubunun lipit profili ve PON1, TAS, TOS, OSİ değerleri arasındaki Spearman's korelasyon testi sonuçları

	T.Kol	HDL	LDL	VLDL	TG	PCT1	CRP	PON1	TAS
HDL	<b>,510**</b>								
LDL	<b>,842**</b>	0,200							
VLDL	0,168	-0,043	0,032						
TG	-0,032	0,199	-0,200	0,075					
PCT	-0,309	<b>-,412*</b>	-0,162	0,008	-0,142				
CRP	0,119	-0,149	0,219	0,001	-0,253	0,190			
PON1	-0,171	0,081	-0,199	-0,262	0,133	-0,127	0,159		
TAS	-0,056	-0,074	-0,116	-0,082	0,004	0,145	0,284	0,133	
TOS	<b>-,390*</b>	-0,091	<b>-,508**</b>	-0,026	-0,097	0,032	-0,009	-0,082	0,320

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Kontrol grubunun lipit profili, PON1, TAS, TOS, CRP ve PCT değerleri arasındaki Spearman's korelasyon testi ne göre; PCT ile HDL arasında negatif korelasyon ( $p<0.05$ ), TOS ile TK ve LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ) vardı. Diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (Tablo-19).

## 5.TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi (YDS), hayatın ilk ayında kan kültürü pozitifliği ile kanıtlanan sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu hastalık tablosu olarak tanımlanır (1,2). YDS, yenidoğan bakımı ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki mortalitenin başlıca nedenidir. Sepsis tanısında altın standart bir veya daha fazla kan kültüründe patojenin izole edilmesidir. Ancak sepsisli bebeklerin %10-15'inde etken üretilmez. Aynı zamanda kültür sonuçlarının alınması zaman alan bir süreç olduğu için bebeklerde sepsisle ilgili klinik tanıyı güçlendirecek hızlı tanı araçlarına ihtiyaç vardır. Tamamen klinik olarak hastalara yaklaşım göstermek aşırı tanı ile gereksiz tedaviye veya prematüre bebeklerde olduğu gibi silik klinik bulguların yerleşmesini beklemek tedavi açısından çok hayati olan zaman kaybına yol açarak ölümlere yol açabilir. Erken tanıyı destekleyecek laboratuvar yöntemleri kritik role sahiptir. Yenidoğan sepsisinin erken tanısında akut faz reaktanları ve sitokin düzeylerinin saptanması yararlıdır. İdeal olarak yardımcı tanı yöntemlerinin sepsisi yüksek oranda tanınması, sepsis olmadığında ise sepsisi ekarte edebilmesi istenir. Fakat tarama testlerinden hiçbiri enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadıkları için, yenidoğan sepsisinin erken tanısında yeni biyobelirteç arayışı sürmektedir. (1,6,7).

Yenidoğanlar, özellikle prematürel oksidatif strese karşı çok hassastırlar. Bunun birkaç sebebi vardır; 1) yüksek oksijen konsantrasyonuna maruziyet daha sık olması, 2) enfeksiyon ve inflamasyon, 3) antioksidan savunma sisteminin zayıf olması, 4) serbest demir seviyesindeki yüksekliğin daha fazla olması sayılabilir (9,32). Oksidatif stres, yenidoğan döneminde ve özellikle prematüre doğanlarda etkilediği organa göre farklı klinik tabloların ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır; akciğerlerde BPD, gözde ROP, gastrointestinal sistemde NEK, santral sinir sisteminde İVH, PVL, kardiyovasküler sistemde PDA gelişmesinde rol oynamaktadır (9,32,61,64,65). Oluşan bu klinik tablolar oksijen radikal hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Yenidoğan bebeklerde oksidatif stresin etkisini araştıran çalışmalar az sayıdadır. Özellikle yenidoğan sepsisinin oksidatif dengeye etkisini ve PON1 enzim aktivitesini değerlendiren yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, yenidoğan sepsisinde total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) ve PON1 düzeylerinin nasıl etkilendiğini ve PON1'in yenidoğan sepsisinin tanısında ve tedavi etkinliğini değerlendirmede tanısal parametre olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla 35 YDS tanısı alan hasta ve 35 sağlıklı bebek çalışmaya dâhil edildi.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; Hasta grubundaki bebeklerin 12 'si (%34.3) term, 23'ü ( %65.7) prematüre, kontrol grubundaki bebeklerin 10'u (%28.6) term, 25'i (%71.4) prematüre idi. Hasta grubunun gebelik haftası ortalama  $35.9 \pm 2.5$ , kontrol grubunun  $35.9 \pm 2.3$  haftaydı. Hasta grubundaki bebeklerin 20'i (%57.1) erkek, 15'i (%42.9) kız, kontrol grubundaki bebeklerin 21'i (%60.0) erkek, 14'ü (%40.0) kızdı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $17.9 \pm 8.1$  gün, kontrol grubunun yaş ortalaması  $19.7 \pm 6.9$  gün idi. Hasta grubundaki bebeklerin 25'i (%71.4) sezaryen, 10'u (%28.6) vajinal yolla, kontrol grubunun 18'i (%51.4) sezaryen, 17'si (%48.6) vajinal yolla doğmuştu. Hasta grubunun doğum kilosu ortalama  $2843 \pm 687$  gr, kontrol grubunun  $2848 \pm 605$  gr idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, doğum haftası, doğum şekli, doğum kilosu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo-5). Demografik özellikler açısından benzer grubun alınması sonuçların karşılaştırılabilir olması açısından önemlidir. Hasta grubundaki bebekleri ağırlıklı olarak premature ve erkek cinsiyette bebekler oluşturmaktadır. Prematürelilik yenidoğan sepsisi açısından en önemli risk faktörünü oluşturmaktadır (1,2,3,5). Literatürde erkek cinsiyet, doğum ağırlığının 2000 gr altında olması ve vajinal doğumlarda sepsise daha fazla eğilim olduğu belirtilmektedir (1,2). Prematürelilik ve erkek cinsiyet açısından bakıldığında bizim hasta grubu literatür ile benzerlik göstermektedir. Ancak bizim hasta grubunda sezaryen oranının daha yüksek olması ve doğum ağırlığının 2000gr üzerinde olması ile literatürden farklılık göstermekteydi.

Hasta grubunda tanı anında ve tedaviden 72 saat sonra, kontrol grubundan ise bir kez olmak üzere TAS, TOS, OSİ, lipit profili ve PON-1 analizi yapıldı. Sepsiste, gram negatif ve gram pozitif patojen bakterilerin hücre duvarında bulunan ve ortama salınan endotoksinler (lipopolisakaritler, LPS) klinik tablonun ortaya çıkmasından sorumlu asıl mediyatörlerdir (66). LPS polimorf nüveli lökositler (nötrofil, PNL), lenfosit, monosit, makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu tetiklemektedir. Ayrıca LPS'ler humoral ve hücrel immünitende aktive olmasına neden olmaktadır. Sepsis sonucu stimule olan fagositik hücreler doku infiltrasyonunun yanı sıra proteolitik enzimler (elastaz, katepsin gibi) ve serbest oksijen radikallerinin üretimini (MPO, HOCl) de stimule etmektedir. Bu reaktanlar fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesine katkıda bulunmaktadır. Ancak bu serbest oksijen radikallerinin ve proteolitik enzimlerin üretimi aşırı olursa mikrovasküler disfonksiyona ve organ hasarına neden olmaktadır (13,32).

Sepsis kaynaklı organ disfonksiyonu, oksidatif stresin bir sonucu olarak mitokondrial disfonksiyondan dolayı olduğu ileri sürülmektedir (67). Serbest oksijen radikalleri direkt veya indirekt mitokondri fonksiyon ve enerji üretimini etkileyerek organ hasarına neden

olmaktadır. Şiddetli sepsisten ölen hastaların karaciğerinden alınan örneklerde mitokondrilerin ultrastrüktural yapının bozulduğu patolojik olarak da gösterilmiştir (68).

Sepsisli yetişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, antioksidan ve komponentlerinin (ürük asit, vitamin C, vitamin E, vitamin A, selenyum,  $\alpha$ -tokoferol, GSH, protein SH grupları, ankonjuge bilirubin gibi) plazma düzeyinin azaldığı, lipit ve proteinlerin oksidatif hasar markerlerinde artış olduğu gösterilmiştir (32,62,69,70).

Doise ve ark. (71) sepsisli hastalarda plazma total antioksidan düzeyinin hastalığın başlangıcında sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, sonrasında hayatta kalan sepsisli hastalarda plazma antioksidan düzeyinin normale veya normalin üzerine çıktığını, fakat ölen hastalarda düzeyin düşük seyrettiğini göstermişlerdir. Pascual ve ark.(72) ile Tsai ve ark.(73) yaptıkları çalışmada, şiddetli sepsis olan (septik şok tablosunda olan veya ölen hasta grubu) hasta grubunda oksidatif strese karşı oluşan total anti oksidan kapasitenin daha yüksek düzeyde olduğunu göstermişlerdir.

Ogilvie ve ark. (74) multi organ disfonksiyon sendromu (MODS) gelişen sepsisli hastalarda lipit peroksidasyon ürünü olan TBARS (thiobarbiruric acid reactive substances)'ın daha yüksek olduğunu ve diğer bir lipit peroksidasyon ürünü olan malondialdehit düzeyinin ölen hastalarda daha yüksek düzeyde seyrettiğini gözlemlemişler. Aynı çalışmada Serbest oksijen radikallerinin enzimatik bir kaynağı olan ksantin oksidazın sepsisli hastalarda aktivitesinin arttığını belirtmektedirler. Ksantin oksidaz aktivitesinin artışı doku mikrovasküler dolaşımının kontrolünde yetersizliğe yol açarak doku perfüzyonunda azalmaya ve iskemiye neden olmaktadır (62).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada, oksidatif modifikasyon markerleri ile yoğun bakım hastalık şiddet skorları [PIM 2 (Paediatric Index of Mortality 2 ), PELOD (Paediatric Logistic Organ Dysfunction ) ve PELODd (Paediatric Logistic Organ Dysfunction daily) gibi] arasında bir ilişki gösterilememiştir (75).

Klinik çalışmalar neonatal sepsis ve komplikasyonlarının gelişmesinde reaktif oksijen radikallerinin etkisi olduğunu göstermiştir. Batra ve ark.(76) neonatal sepsiste reaktif oksijen radikallerinin arttığını göstermiştir. Sema ve ark.(77) 'da proinflamatuvar mediyatör olan TNF- $\alpha$ 'nın düzeyinde ve antioksidan enzim olan SOD ve GPx düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir. Carcelier ve ark.(78) erken neonatal sepsisin prediktör marker olarak kord kanında inflamatuvar sitokinleri ( IL-6, IL-10) ve oksidatif parametreleri (TBARS VE karbonil protein düzeyi) değerlendirdikleri çalışmada; sepsis bulguları ortaya çıkmadan önce oksidatif stres parametrelerinde ve inflamatuvar sitokinlerin düzeyinde artış olduğunu göstermişlerdir.



Çalışmamıza aldığımız, kontrol grubundaki bebekler ile sepsis grubundaki bebeklerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP, PCT, beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, trombosit, AST, ALT, albümin, kreatin, total bilirubin, direkt bilirubin sonuçları karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo-6,7 ve 8). Hasta grubundaki PCT ve CRP değerlerindeki yükseklik literatür ile paralellik göstermekteydi. CRP ve PCT günümüzde sepsisin tanısı, tedavinin etkinliğini değerlendirmede ve tedavinin sonlandırılmasına kararının verilmesinde kullanılan biyolojik belirteçlerdir (27-29).

Grupların TAS, TOS ve OSİ değerleri tablo-13'te gösterilmiştir. Sepsis grubunun tedavi öncesi TAS, TOS, OSİ değerleri tedavi sonrası ve kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ( $p < 0.0001$ ). Sepsis grubunun tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ değerleri karşılaştırıldığında TOS ve OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı (herikisi içinde  $p > 0.05$ ), ancak TAS değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gözlemledik ( $p < 0.05$ ). Bu sonuçlar yenidoğan sepsisin bebekler için ciddi bir oksidatif strese yol açtığını ve bebekte oluşan bu oksidatif sitrese karşı antioksidan sistemin savunma yaparak organizmayı korumaya çalıştığını göstermektedir. Klinik iyileşme sonrası TAS değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek seyretmesi ise dokularda oluşan hasarın tamamen düzeline kadar antioksidan savunmanın devam ettiği şeklinde yorumladık. Bizim çalışmamızda, sepsis grubunda ölüm ve ciddi organ hasarı ile sonuçlanan hasta yoktu. Antioksidan savunmada yetersizlik olması veya oksidatif sitresin aşırı olması durumunda bu savunma mekanizmalarının yetersiz kalması sonucu organ hasarı veya ölüm ile sonuçlandığı birçok çalışmada gösterilmiştir (62,71-73,76-78).

HDL bağımlı bir enzim olan PON1, HDL ve LDL'yi peroksidasyondan koruduğuna ve proinflatuar mediatörlerin üretimini sınırlayarak anti-inflatuar özelliklere sahip bir enzim olarak işlev yapmaktadır (14). Oksidatif stres kaynaklı birçok hastalıkta PON1'in enzim aktivitesinin ölçümü ve PON1'i kodlayan gende bulunan polimorfizmlerin tespit edilmesi popüler araştırma konuları olmuştur (50).

Bugüne kadar PON1, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, amyotrofik lateral sklerozis (ALS), göz hastalıkları, astım, sistemik vaskülit, sistemik lupus eritömatosis, multipl myeloma, inflamatuvar barsak hastalığı gibi klinik tablolar ağırlıklı olmak üzere bir çok non-enfeksiyöz hastalıkta araştırma konusu olmuştur (16-18,79,80).

Karaciğer, PON1'in sentezinde ve gen ekspresyonunda anahtar rol oynamaktadır. Bu yüzden karaciğer fonksiyonu değerlendirmede bir marker olarak, serum PON1 aktivitesinin

ölçülmesi yönündeki görüşler giderek artmaktadır (81). Yapılan çalışmalarda alkolik karaciğer hastalığı, hepatit, siroz gibi kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda serum PON1 aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (82-84). Kılıç ve ark. (84)'da kronik hepatitli hastalarda serum PON1 aktivitesinde düşüklük olduğunu göstermiştir. Xu ve ark. (85) kronik karaciğer hastalığı nedeniyle düşük olarak saptadıkları serum PON1 aktivitesinin başarılı karaciğer transplantasyonu sonrasında PON1 aktivitesinin arttığını göstermişlerdir. Marsillach ve ark.(86) PON1'in inflamasyon, fibrozis ve karaciğer hastalığına karşı hepatositleri koruduğunu rapor etmişlerdir.

Kedage ve ark. (81) karaciğer yetmezliğine neden olan akut viral hepatit, sepsis, siroz, leptospirozis, falciparum malaria'da serum HDL ve PON1 seviyesinin düştüğünü göstermişlerdir. Otörler, PON1 aktivitesindeki bu düşüklük hepatic disfonksiyona ve HDL sentez ve sekresyonundaki değişikliğe bağlı olarak geliştiğini belirtmişler.

Aslan ve ark.(87) HBV (hepatit B virüsü) ve HCV (hepatit C virüsü) 'nin neden olduğu kronik hepatitli hastalarda yaptıkları çalışmada, kontrol grubu ile kıyaslandığında PON1 aktivitesinin daha düşük ve lipit peroksit düzeyinin daha yüksek olarak saptamışlardır. Otörler düşük PON1 aktivitesinin karaciğerin lipit peroksidasyona duyarlılığını artırarak karaciğer hastalığının patogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişler. Ayrıca PON1 aktivitesinin karaciğer fonksiyonunu değerlendirmede biyolojik bir belirteç olarak kullanılabilirliğini belirtmişlerdir.

Yapılan benzer çalışmalarda, brucella (88), Helicobacter pylori (20,89), HCV (84,90), HIV (19,91), Epstein-Barr virüs (92), Leptospirozis (93) nematod (94) enfeksiyonlarında serum PON1 aktivitesinin azaldığı ve tedaviye olumlu yanıt alındığında düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Selek ve ark. (95) akciğer tüberkülozu olan hastalarda oksidatif stresin arttığını, serum HDL düzeyinin ve PON1 aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir.

Sepsiste PON1 aktivitesini çalışan çok az çalışma vardır. Feingold ve ark. (21) lipopolisakkarit vererek oluşturdukları hayvan sepsis modelinde PON1 aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir. Literatürde yenidoğan sepsisinde PON1 düzeyi ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır.

Sepsis, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda başlıca ölüm nedenidir (96). Patojenler tarafından aktive olan endotelial hücreler, beyaz kan hücreleri ve epitelial hücrelerden vasoaktif mediatörlerin (tromboksan, prostaglandin, nitrik oksit, serbest oksijen radikalleri gibi) salınmasına neden olur (97). Bu mediatörler enfeksiyona karşı savunmada önemli bir rol oynamasına rağmen, anti-inflamatuvar cevabın kontrolsüz aktivasyonu metabolik ve hemodinamik dengeyi bozarak organ disfonksiyonuna ve yetmezliğine neden

olmaktadır (98). Vucudun antioksidan kapasitesini aşan reaktif nitrojen ve oksijen radikallerinin üretimi olarak tanımlanan oksidatif stres, SIRS'ın başlıca mediatörü ve teşvikçisidir. Reaktif nitrojen ve oksijen radikallerinin aşırı üretimi, sepsisli hastalarda mortalite ve morbiditenin artışı ile ilgili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (70,99). HDL bağımlı bir enzim olan serum PON1'in oksidatif strese karşı koruyucu olduğu birçok klinik ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (100-102).

PON1 predominant olarak karaciğerde sentezlenir ve plazmada HDL'ye bağlı olarak taşınmaktadır. Bu yüzden HDL'nin lipit ve protein kompozisyonunun değişmesi, PON1'in aktivite ve fonksiyonunu etkileyerek inflamasyona neden olmaktadır(14). Akut faz süresince HDL, apolipoprotein A1, esterifiye kolesterol ve HDL ile ilişkili enzimlerin (PON1'de dâhil) çoğunu kaybetmektedir (103).

HDL'nin hayvan sepsis modeli çalışmalarında, mortalite oranını azalttığı, aşırı sitokin cevabını engellediği ve in vitro lipopolisakkaridi (LPS) bağlayarak nötralize ettiği gösterilmiştir (104,105). Anti-inflamatuar özelliklere sahip olan HDL'nin septik şoklu hastalar ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda organ hasarının şiddetini azaltabilmenin yanı sıra inflamatuvar cevabı düzenleyerek doğal immünitede önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur (104,106). Birçok klinik gözlemlerde, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıkların başlangıç döneminde HDL'nin saatler içinde düştüğü göstermektedir (13,104-106). Daha önemlisi, SIRS (Systemic inflammatory response syndrome), multiorgan yetmezliği sendromu (MODS), sepsis veya septik şoklu yoğun bakım hastalarında HDL seviyesinde dramatik bir düşüş gözlenmektedir (106,107). Sepsisli hastalarda mortalite ve morbiditeyi değerlendirmede, HDL'nin prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini ileri süren çalışmalar vardır (107,108). Shor ve ark. (104) çok düşük HDL değerlerinin ( $HDL \leq 20$  mg/dl) sepsis ve malinitesi olan hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Chien ve ark.(107)'da sepsisli hastalarda birinci gündeki düşük HDL değerinin, mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda sepsis ve kontrol grubunda; total kolesterol, HDL, LDL, VLDL ve trigliserit sonuçlarını da değerlendirdik (Tablo-9). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipit profili karşılaştırıldığında (Tablo-10) total kolesterol ve HDL düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu (sırasıyla p değerleri 0.001 ve  $<0.0001$ ), tedavi öncesi ile kontrol grubu lipit profili karşılaştırıldığında ise (Tablo-11) total kolesterol, HDL, LDL arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla p değerleri 0.001,  $<0.0001$ , 0.045) olduğunu gözlemledik. Yapılan birçok çalışmada; sepsis, MODS, septik şok, enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar gibi akut hastalık durumunda plazma HDL düzeyinin düştüğü gösterilmiştir

(19,104-106). HDL düzeyinin, sepsisli hastalarda mortalite ve morbiditeyi değerlendirmede prognostik bir marker olduğunu gösteren çalışmalar literatürde giderek artmaktadır (107,108). Bizim çalışmamızda da lipit profili sonuçlarımız literatür ile paralellik gösteriyordu. Sepsis grubunda tedavi öncesi HDL değerlerinin tedavi sonrası ve kontrol grubu ile kıyaslandığında aradaki farkın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ( $p < 0.0001$ ) olduğunu gözlemledik. Sepsis grubunun tedavi sonrası HDL değerleri ile kontrol grubunun HDL sonuçları karşılaştırıldığında (Tablo-12) arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuçlar bize sepsis tanısında, sepsisin tedaviye yanıtının takibinde HDL'nin kullanışlı bir biyolojik belirteç olduğunu göstermektedir.

HDL, PON1'in sekresyonu, stabilizasyonu ve enzimatik aktivitesi için önemlidir (109). Diğer yandan PON1 de HDL'nin anti-inflamatuar ve anti-oksidan özelliklerini gösterebilmesi için de önemlidir (102). Ancak akut faz yanıtı süresince, HDL'nin protein kompozisyonunda ve yapısında değişiklik olduğundan pro-inflamatuar ve antioksidan özelliklerinde değişiklik meydana gelmektedir. Bu yüzden sepsisin sonucunu saptamada, PON1 aktivitesini ölçmek HDL kolesterolden daha iyi gözükmemektedir (110).

Novak ve ark. (12) erişkin sepsisli hastalarında yaptıkları çalışmada, PON1 düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu ve bu düşük PON1 düzeyi ile artmış CRP ve düşük HDL kolesterol arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Aynı hasta grubunda tedavi sonrasında PON1 düzeyinin arttığını gözlemlemişler. Yazarlar, artmış serbest oksijen radikallerinin HDL oksidasyonu arttırarak, HDL ve PON1 düzeyinde düşüşe neden olduğu yorumunu yapmışlardır.

Syrian hamsterlerinde yapılan, gram negatif bakteriyel enfeksiyon modelinde, LPS (lipopolisakkarit) verilmesini takiben 24 saat içinde PON1 düzeyinin düştüğü ve sepsis süresince düşük düzeyde seyrettiğini gözlemlenmiş. Aynı çalışmada LPS verilmesini takiben 4 saat sonra karaciğer PON1 mRNA düzeyinde belirgin bir düşüklük saptanmıştır. Ayrıca LPS verilmeksizin TNF- $\alpha$  ve İL-1 sitokinlerinin verilmesini takiben serum PON1 aktivitesinde ve karaciğer PON1 mRNA düzeyinde düşme olduğunu göstermişlerdir(21)

Pilot bir çalışmada (111), yoğun bakım ünitesinde yatan sepsisli hastalardan alınan kan örneklerinde PON1 aktivitesi, lipit ve lipoprotein metabolizması, lipit peroksit (LPO) ve TBARS (thiobarbuturic acid reacting substances) düzeylerine bakılmış. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında trigliserit, LPO ve TBARS düzeyinde artış, HDL kolesterol ve PON1 düzeyinde düşüş, PON1 ile HDL kolesterol arasında pozitif korelasyon, LPO ve TBARS ile negatif korelasyon olduğunu saptamışlar. Bu çalışmada PON1 düzeyinin tüm hastalarda

düşük olduğunu, ancak yaşamını kaybeden hastalarda daha düşük düzeylerde seyrettiği belirtilmektedir.

Draganov ve ark.(111) 18 yaş üstü sepsisli hastalarda, PON1 düzeyi ve aktivitesi ile oksidatif stres ve inflamatuvar cevap arasındaki korelasyonu göstermeyi hedefledikleri pilot çalışmalarında; kontrol grubu ile kıyaslandığında serum PON1 aktivitesi ve HDL düzeyinin düşük, trigliserit, LPO ve TBARS düzeyinin arttığını saptamışlar. Aynı çalışmada yaşamını kaybeden ve iyileşen sepsisli hastalar karşılaştırıldığında PON1 aktivitesi ve HDL düzeyinin daha düşük seviyede seyrettiğini ve trigliserit, LPO ve TBARS düzeyindeki artışın daha fazla olduğunu gözlemlemişler.

Remick ve ark. (112,113) hayvan sepsis modellerinde yaptıkları çalışmalarda, inflamatuvar sitokinlerin düzeyindeki artışla birlikte, HDL ve PON1 düzeyinin azatlığını, LPO ve TBARS düzeyinde artış olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada da yaşamını kaybeden deneklerde PON1 düzeyinin ve total antioksidan kapasitenin giderek azaldığını gözlemlemişler.

Çalışmamızda, sepsis grubunun tedavi öncesi PON1 düzeyleri, tedavi sonrası ve kontrol grubunun PON1 düzeyleri ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulduk (her iki karşılaştırma için  $p < 0.0001$ ) (Tablo-14, Tablo-15, Tablo-16). Sepsis grubunda tedavi öncesi düşük PON1 düzeyleri düşük HDL değerleri ile paralellik gösteriyordu. Yapılan hayvan çalışmalarında ve sınırlı sayıda insan çalışmalarında sepsisin başlangıç döneminde HDL düzeyinin düştüğü ve beraberinde HDL bağımlı biyolojik bir belirteç olan PON1 düzeyinde de düşüklük olduğu gösterilmiştir (10,21,110-113). Bu çalışmalarda klinik iyileşme ile HDL ve PON1 düzeylerin normale geldiği, ölüm ile sonuçlanan olgularda ise düşük düzeyde seyrettiği belirtilmektedir. Yine bu çalışmalarda HDL ve PON1'in sepsiste akut faz reaktanı olarak kullanılabilceği ileri sürülmektedir. Ancak akut faz yanıtı süresince, HDL'nin protein kompozisyonunda ve yapısında değişiklik olduğundan sepsisin sonucunu saptamada, PON1 aktivitesini ölçmek HDL kolesterolden daha iyi bir klinik korekasyon sağlamaktadır (110). Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi düşük olarak saptanan PON1 ve HDL düzeyleri tedavi sonrası normal düzeylere yükseldi. Bu sonuçlarda literatür ile paralellik gösteriyordu. Ancak bizim çalışmamız yenidoğan sepsisinde ilk çalışma olması nedeniyle önem kazanmaktadır. Biz PON1'in yenidoğan sepsisi tanısında ve tedavi etkinliğini takip etmede kullanışlı bir biyolojik belirteç olduğu kanaatindeyiz.

Novak ve ark. (12) yaptıkları çalışmada, sepsisli hastalarda saptanan düşük PON1 düzeyi ile HDL ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu saptamışlardı. Ancak bizim çalışmamızda PON1, HDL; CRP ve PCT arasında anlamlı bir

korelasyonu gösteremedik (Tablo-17, Tablo-18, Tablo-19). Sadece CRP ve PCT arasında pozitif korelasyon vardı ( $p<0.05$ ) (Tablo-17, Tablo-18).

Sonuç olarak sepsisli hastalarda, serum PON1 ve HDL düzeyinin daha düşük olduğunu saptadık. PON1'deki bu azalma olasılıkla sepsiste artan serbest oksijen radikallerinin sonucu olarak oluşan oksidatif stresin dolaşımdaki PON1 aktivitesinin azalmasına ve karaciğerde HDL' ye bağımlı olarak salınan PON1'in sentezinin azalmasına yol açması nedeniyle oluşmaktadır. Sepsisli hastalarda enfeksiyon süresince serum PON1 düzeyinin takibi sepsisin gidişatının takibinde, tedavinin etkinliğini ve iyileşmeyi değerlendirmede kullanışlı bir biyomarker olduğu kanaatindeyiz.

## 6.SONUÇLAR

1. Sepsisli hastalarda, enfeksiyonun serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkışını arttırarak oksidatif stresin oluşumuna neden olarak doku ve organ hasarına neden olmaktadır. Sepsisin başlangıcında alınan TOS ve OSİ tedavi sonrası ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olarak saptadık ( $p<0.0001$ ).
2. Hasta grubunda oluşan oksidatif strese karşı antioksidan savunma sisteminin devreye girerek organizmada oluşabilecek muhtemel doku ve organ hasarına karşı korumaktadır. Sepsis grubunda başlangıç döneminde alınan TAS değeri kontrol grubu ve tedavi sonrası TAS değerleri ile kıyaslandığında aralarındaki farklar ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.0001$ ). Aynı şekilde sepsisli hastalarda tedavi sonrası alınan TAS değeri kontrol grubu ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0.009$ ). Bu sonuçta bize oksidatif stres faktörleri ortadan kalksa bile mikro düzeyde oluşan doku ve organ hasarı tamamen düzeline kadar antioksidan savunma sistemlerinin aktif olduğunu göstermektedir.
3. Sepsisli hastalarda TAS ve TOS düzeylerinin takibi hastalığın gidişatını, oluşan doku ve organ hasarını değerlendirmede ve tedavi etkinliğini değerlendirmede önemli göstergeler olduğu kanaatindeyiz.
4. Sepsisli hastalarda lipit profilini değerlendirdiğimizde tedavi öncesi T.Kol ve HDL düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.0001$ ). Burada oluşan fark daha çok HDL düzeyinin azalmasına bağlı oluşmaktadır. Sepsiste oluşan oksidatif stresin özellikle karaciğerde mikro dolaşımı bozması sonucu HDL sentezini engelleyerek serum HDL düzeyinin düşmesine neden olmaktadır. Literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi bizde sepsisli hastalarda serum HDL düzeyinin ölçülmesi hastalığın gidişatı ve tedavi etkinliğini değerlendirmede önemli bir gösterge olduğunu düşünmekteyiz.
5. Sepsisli hastalarda HDL bağımlı bir antioksidan olan PON1 düzeyinin tedavi başlangıcındaki değerlerinin tedavi sonrası ve kontrol grubu PON1 düzeyleri ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.0001$ ). PON1 düzeyindeki bu düşüş, sepsis sırasında oluşan oksidatif stres serum PON 1 aktivitesinin azalması sonucu HDL okside olarak plazma düzeyi düşmektedir. HDL düzeyindeki düşmeye paralel olarak PON1 düzeyi de düşmektedir. Yine sepsis sırasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin karaciğerde mikro dolaşımını bozması sonucu HDL ve PON1'in sentezi bozulmaktadır.

6. Sepsis tedavisi sonrası PON1 düzeyleri ile Kontrol grubu PON1 düzeyleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.086$ ).
7. HDL ve PON1 düzeyleri akut dönemde düzeylerinin düşmesi ve iyileşme sonrası düzeylerinin yükselmesi gözlemsel olarak paralellik göstermesine rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamadık ( $p > 0.05$ )
8. CRP ve PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon vardı ( $p<0.05$ ).
9. Bu sonuçlar ile biz sepsisin tanısı, sepsisin gidişatını, tedavinin etkinliğini değerlendirme ve tedaviyi sonlandırma kararında kullanılan pozitif akut faz reaktanları olan CRP ve PCT gibi serum PON'in negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabileceğini savunmaktayız.



## 7.ÖZET

### YENİDOĞAN SEPSİSİNDE TOTAL ANTIOKSİDAN SEVİYE, TOTAL OKSİDAN SEVİYE VE SERUM PARAOKSONAZ DÜZEYLERİ

**Amaç:** Paraoksonaz-1 (PON-1) serumda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) üzerinde yer alan, kalsiyuma bağımlı glikoprotein yapısında bir enzimdir. PON-1'in düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteini (HDL) oksidasyona karşı koruduğu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Sepsiste oksidatif stres artmakta ve HDL konsantrasyonu azalmaktadır. Bu çalışmanın amacı, yenidoğan sepsisinde tedavi öncesi ve sonrası PON-1 düzeyini ve oksidan/anti-oksidan durumu değerlendirmek ve PON-1'in yenidoğan sepsis tedavisinin takibinde kullanılabilirliğini belirlemektir.

**Yöntem:** 35 yenidoğan sepsisli hasta ve 35 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edildi. Gruplarda PON-1 aktivitesi, total oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS) ölçüldü ve oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı.

**Bulgular:** Yenidoğan sepsisli hastalarda tedavi öncesi TAS, TOS ve OSİ düzeyleri tedavi sonrası ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla  $p < 0.000$ ,  $p < 0.000$ ,  $p < 0.000$ ), PON-1 düzeyi ise anlamlı düzeyde düşüktü ( $p < 0.000$ ). Benzer şekilde, tedavi öncesi TAS, TOS ve OSİ düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede daha yüksek (sırasıyla,  $p < 0.000$ ,  $p < 0.000$ ,  $p < 0.000$ ) ve PON-1 düzeyi ise anlamlı düzeyde düşüktü ( $p < 0.000$ ). Tedavi sonrası TAS değeri kontrol grubu ile kıyaslandığında aradaki fark anlamlı düzeyde yüksek ( $p = 0.009$ ) iken TOS, OSİ ve PON-1 düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında sonuçlar benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla,  $p = .0.078$ ,  $p = 0.597$ ,  $p = 0.086$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda, yenidoğan sepsisinde, serum PON1 düzeyinin daha düşük olduğunu saptadık. PON1'deki bu azalma olasılıkla sepsiste artan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif stresin dolaşımdaki PON1 aktivitesini azaltmasına ve karaciğerden PON1 sentezini engellemesi sonucu oluşmaktadır. Sepsisli hastalarda enfeksiyon süresince serum PON1 düzeyi takibinin sepsisin seyrini, tedavinin etkinliğini ve iyileşmeyi değerlendirmede yararlı bir biyomarker olduğu kanaatindeyiz. Sonuçlarımızı doğrulayan daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8.ABSTRACT

### TOTAL OXIDATIVE STATUS, TOTAL ANTI-OXIDATIVE STATUS AND PARAOXONASE-1 LEVELS IN NEONATAL SEPSIS

**Background:** Paraoxonase-1 (PON-1) is a calcium dependent glycoprotein enzyme that is found on the high density lipoprotein (HDL) in serum. PON-1 has been shown to protect low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) against oxidation and can reduce oxidative stress. In sepsis increases oxidative stress and decreases HDL concentrations. Aim: To evaluate oxidant/anti-oxidant status in neonatal sepsis before and after therapy and to determine whether PON-1 could be used to monitor the treatment of neonatal sepsis.

**Method:** Thirty-five patients with neonatal sepsis and 35 neonates as controls were included in the study. PON-1 activities, total oxidant status (TOS), total anti-oxidant status (TAS) groups were measured and an oxidative stress index (OSI) was calculated.

**Results:** Plasma levels of TOS, TAS and OSI were significantly higher in patients with neonatal sepsis before therapy as compared to after treatment ( $p < 0.000$ ,  $p < 0.000$  and  $p < 0.000$ , respectively), plasma PON-1 level was significantly lower ( $p < 0.000$ ). Plasma levels of TOS, TAS and OSI were significantly higher in patients with neonatal sepsis before therapy as compared to the control group ( $p < 0.000$ ,  $p < 0.000$  and  $p < 0.000$ , respectively) and plasma PON-1 level was significantly lower ( $p < 0.000$ ). TAS levels in after treatment were significantly higher than in the control group ( $p = 0.009$ ), while TOS, OSI and PON-1 levels were similar in after treatment compared to control group ( $p = .0.078$ ,  $p = 0.597$ ,  $p = 0.086$ , respectively).

**Conclusion:** The present study showed that levels of serum PON1 were lower in neonatal sepsis than control group. The decrease in levels of PON1 was attributed to reduced synthesis of PON1 in liver and PON1 activity in blood by oxidative stress due to increased free oxygen radicals formed in sepsis. In preterms with sepsis, monitoring the level of serum PON1 is thought to be anticipated as a useful biomarker to assess the course of infection, effectiveness of treatment and recovery. Further studies are needed to confirm our results.

## 9.KAYNAKLAR

1. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7st Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 222-75.
2. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11st ed. Philadelphia: Mosby, 2004: 545-61.
3. Arısoy ES. Yenidoğan sepsisi: Tanı ve tedavi yaklaşımları. *ANKEM Derg* 2010;24(Ek 2):168-75.
4. Darmstadt GL, Lawn JE, Costello A. Advancing the state of the world's newborns, *Bull World Health Organ* 2003;81(3):224-5.
5. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Text Book of Pediatrics*. 17st ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 623-40.
6. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(4):939-59.
7. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3):45-9.
8. Thibeault DW. The precarious antioxidant defenses of the preterm infant. *Am J Perinat* 2000;17:167-81.
9. Rogers S, Witz G, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(4):544-8.
10. Ingelfinger JR. Prematurity and the legacy of intrauterine stress. *N Engl J Med* 2007;356:2093-5.
11. Ekmekçi ÖB, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. *Cerrahpaşa J Med* 2004;35:78-82.
12. Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, Novak FS, Hynkova M, Zak A, et al. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis. *Clin Exp Med* 2010;10(1):21-5.
13. van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1359-66.
14. James RW, Deakin SP. The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1986-94.
15. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Lipoprotein associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005;46:389-403.
16. Mackness B, Hine D, McElduff P, Mackness M. High Creactive protein and low paraoxonase1 in diabetes as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2006;186:396-401.
17. Dirican M, Akca R, Sarandol E, Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. *J Nephrol* 2004;17:813-8.
18. Boehm D, Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, Matusiewicz M, Berdowska I, Zielinski B, et al. Paraoxonase-1 status in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:93-9.
19. Parra S, Alonso-Villaverde C, Coll B, Ferre N, Marsillach J, Aragones G, et al. Serum paraoxonase-1 activity and concentration are influenced by human immunodeficiency virus infection. *Atherosclerosis* 2007;194:175-81.
20. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Gur M, et al. Serum paraoxonase-1 activity in *Helicobacter pylori* infected subjects. *Atherosclerosis* 2008;196:270-4.
21. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998;139:307-15.
22. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisi. *Çocuk Enf Derg* 2009;3:174-81.
23. Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5st ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2004: 929-66.
24. St Geme JW Jr, Murray DL, Carter J, Hobel CJ, Leake RD, Anthony BF, et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984;104:608-13.

25. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982;138:331-7.
26. Garne JS, Jarvis WR, Emoni TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
27. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:125-31-3.
28. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:223-7.
29. Alhan E. Sepsis'te tanı ve klinik. *Çocuk Enf Derg* 2007;1:66-72.
30. Turunen R, Andersson S, Nupponen I, Kautiainen H, Siitonen S, Repo H. Increased CD11b sensitivity on circulating phagocytes as an early sign of late onset sepsis in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 2005;57:270-5.
31. Gitto E, Pellegroni S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res* 2009;46:128-39.
32. Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine* 2010;7(5):36-44.
33. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. baskı. Konya: Mimoza yayınları, 1995.
34. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi* 2002;33:2,110-8.
35. Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* 2003;666-667:387-92.
36. Rao GM, Rao AV, Raja A, Rao S, Rao A. Lipid peroxidation in brain tumours. *Clinica Chimica Acta* 2000;302:205-11.
37. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry* 1993;26:351-7.
38. Bayır H, Kagan VE. Assessment of antioxidant reserves and oxidative stress in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric Research* 2002;51:571-8.
39. Cirak B, Inci S, Palaoglu S, Bertan V. Lipid peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta* 2003; 327, 103-7.
40. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
41. Traverse JH, Nesselov YE, Crampton M, Linstrom P, Thomas DD, Bache RJ. Measurement of myocardial free radical production during exercise using EPR spectroscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(6):2453-8.
42. Buhimschi IA, Buhimschi CS, Pupkin M, Weiner CP. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:181-8.
43. Hung JH. Oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *J Chin Med Assoc* 2007;70(10):430-2.
44. Scandalios JG. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences* 2002;27:483-6.
45. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS* 2000;25:502-7.
46. Gathwala G, Sharma S. Oxidative stress, phototherapy and the neonate. *Indian Pediatr* 2000;67(11):805-8.
47. Wijnberger LDE, Krediet TG, Visser GHA, Van Bel F, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev* 2003;71:111-6.
48. Vlachos GD, Bartzeliotou A, Schulpis KH, Partsinevelos GA, Lazaropoulou C, Papadima C, et al. Maternal-neonatal serum paraoxonase 1 activity in relation to the mode of delivery. *Clin Biochem* 2006;39:923-8.
49. Korkmaz A, Yurdakök M, Oran O, Tekinalp G. Hiperbilirubinemili yenidoğan bebeklerde serum bilirubin ve ürik asit düzeyleri arasındaki denge. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001;44:338-41.

50. Demirdöğen BC. Organofosfatlı pestisit zehirlenmeleri ve serum paraoksonaz 1 (PON1) enziminin organofosfat metabolizmasındaki rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2010;67(2):97-112.
51. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2000;149:91-7.
52. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999;145:227-38.
53. Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CL. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998;101:1581-90.
54. Memişoğulları R, Orhan N. Paraoksonaz ve kanser. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010;2(2):22-6
55. Kaynar H, Meral M, Turhan H, Keles M, Celik G, Akcay F. Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in erythrocytes of patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* 2005;227:133-9.
56. Gonenc A, Ozkan Y, Torun M, Simsek B. Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:141-4.
57. Marchesani M, Hakkarainen A, Tuomainen TP, Kaikkonen J, Pukkala E, Uimari P, et al. New paraoxonase 1 polymorphism I102V and the risk of prostate cancer in Finnish men. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:812-8.
58. Antognelli C, Del Buono C, Ludovini V, Gori S, Talesa VN, Crino L, et al. CYP17, GSTP1, PON1 and GLO1 gene polymorphisms as risk factors for breast cancer: an Italian case control study. *BMC Cancer* 2009;9:115-6.
59. Akcay MN, Polat MF, Yilmaz I, Akcay G. Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50:225-7.
60. Akcay MN, Yilmaz I, Polat MF, Akcay G. Serum paraoxonase levels in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:273-5.
61. Gitto E, Aversa S, Reiter RJ, Barberi I, Pellegrino S. Update on the use of melatonin in pediatrics. *J Pineal Res* 2011;50:21-8.
62. von Dessauer B, Bongain J, Molina V, Quilodrán J, Castillo R, Rodrigo R. Oxidative stress as a novel target in pediatric sepsis management. *J Crit Care* 2011;26(1):103.e1-7.
63. Sarker AH, Watanabe S, Seki S, Akiyama T, Okada S. Oxygen radical-induced single-strand DNA breaks and repair of the damage in a cell-free system. *Mutat Res* 1995;337:85-95.
64. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn – a 30-year perspective. *Biol Neonate* 2005;88:228-36.
65. Haynes RL, Folkerth RD, Keefe RJ, Sung I, Swzeda LI, Rosenberg PA, et al. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:441-50.
66. Lush CW, Kvietys PR. Microvascular dysfunction in sepsis. *Microcirculation* 2000;7:83-101.
67. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 2011;107(1):57-64.
68. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005;365:53-9.
69. Alonso de Vega JM, Díaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:1782-6.
70. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 1995;23:646-51.
71. Doise JM, Aho LS, Quenot JP, Guillaud JC, Zeller M, Vergely C, et al. Plasma antioxidant status in septic critically ill patients: a decrease over time. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:203-9.

72. Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A, Oberhoffer M, Horn A, Bredle D, et al. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:705-9.
73. Tsai K, Tai-Ger H, Chi-Woon K, Kuan-Chia L, Fung-Jou L. Is the peroxy-radical scavenging capacity of plasma protective in systemic inflammatory disorders in humans? *Free Radic Biol Med* 2000;28:926-33.
74. Ogilvie AC, Groeneveld AB, Straub JP, Thijs LG. Plasma lipid peroxides and antioxidants in human septic shock. *Intensive Care Med* 1991;17:40-4.
75. Marcin JP, Pollack MM. Review of the acuity scoring systems for the pediatric intensive care unit and their use in quality improvement. *J Intensive Care Med* 2007;22:131-40.
76. Batra S, Kumar R, Seema, Kapoor AK, Ray G. Alterations in antioxidant status during neonatal sepsis. *Ann Trop Pediatr* 2000;20:27-33.
77. Seema KR, Mandal RN, Tandon A, Randhawa VS, Mehta G, Batra S, et al. Serum TNF- $\alpha$  and free radical scavengers in neonatal septicaemia. *Ind J Pediatr* 1999;66:511-6.
78. Cancelier AC, Petronilho F, Reinke A, Constantino L, Machado R, Ritter C, et al. Inflammatory and oxidative parameters in cord blood as diagnostic of early-onset neonatal sepsis: a case-control study. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(4):467-71.
79. Furlong CE, Suzuki SM, Stevens RC, Marsillach J, Richter RJ, Jarvik GP, et al. Human PON1, a biomarker of risk of disease and exposure. *Chem Biol Interact* 2010;187:355-61.
80. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005;46:389-403.
81. Kedage V, Muttigi MS, Shetty MS, Suvarna R, Rao SS, Joshi C, et al. Serum paraoxonase 1 activity status in patients with liver disorders. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16(2):79-83.
82. Ferré N, Marsillach J, Camps J, Mackness B, Mackness M, Riu F, et al. Paraoxonase-1 is associated with oxidative stress, fibrosis and FAS expression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2006;45(1):51-9.
83. Prakash M, Shetty JK, Tripathy S, Verma M, Vasudev S, Bhandary PV. Serum paraoxonase in alcohol abusers associated with alcoholic liver disease. *Clin Chim Acta* 2007;378(1):232-4.
84. Kilic SS, Aydin S, Kilic N, Erman F, Aydin S, Celik I. Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7351-4.
85. Xu GY, Lv GC, Chen Y, Hua YC, Zhu SM, Yang YD. Monitoring the level of serum paraoxonase 1 activity in liver transplantation patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005;4(2):178-81.
86. Marsillach J, Camps J, Ferré N, Beltran R, Rull A, Mackness B, et al. Paraoxonase-1 is related to inflammation, fibrosis and PPAR delta in experimental liver disease. *BMC Gastroenterol* 2009;14;9:3-4.
87. Aslan M, Horoz M, Nazligul Y, Bolukbas C, Bolukbas FF, Selek S, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities for the evaluation of patients with chronic hepatitis. *Int J Clin Pract* 2008;62(7):1050-5.
88. Apostolou F, Gazi IF, Kostoula A, Tellis CC, Tselepis AD, Elisaf M, et al. Persistence of an atherogenic lipid profile after treatment of acute infection with *Brucella*. *J Lipid Res* 2009;50(12):2532-9.
89. Akbas HS, Basyigit S, Suleymanlar I, Kemaloglu D, Koc S, Davran F, et al. The assessment of carotid intima media thickness and serum paraoxonase-1 activity in *Helicobacter pylori* positive subjects. *Lipids Health Dis* 2010;30;9:92-3.
90. Horoz M, Aslan M, Selek S, Koylu AO, Bolukbas C, Bolukbas FF, et al. PON1 status in haemodialysis patients and the impact of hepatitis C infection. *Clin Biochem* 2007;40(9):609-14.
91. Pereira SA, Batuca JR, Caixas U, Branco T, Delgado-Alves J, Germano I, et al. Effect of efavirenz on high-density lipoprotein antioxidant properties in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(6):891-7.
92. Apostolou F, Gazi IF, Lagos K, Tellis CC, Tselepis AD, Liberopoulos EN, et al. Acute infection with Epstein-Barr virus is associated with atherogenic lipid changes. *Atherosclerosis* 2010;212(2):607-13.

93. Turk R, Habus J, Flegar-Mestric Z, Svetina A, Mojcec V, Perkov S, et al. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase and paraoxonase-1 activity in horses infected with *Leptospira* spp. *Acta Trop* 2011;118(2):97-100.
94. Farid AS, Mido S, Linh BK, Hayashi T, Horii Y. An atherogenic lipid profile with low serum paraoxonase-1 activity during nematode infection in rats. *Eur J Clin Invest* 2010;40(11):984-93.
95. Selek S, Cosar N, Kocyigit A, Erel O, Aksoy N, Gencer M, et al. PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Biochem* 2008;41(3):140-4.
96. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.
97. De Backer D. Benefit-risk assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of sepsis. *Drug Saf* 2007;30(11):995-1010.
98. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35(10):2408-16.
99. Berger MM, Chioloro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007;35(9):584-90.
100. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 2004;37(9):1304-16.
101. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. *Curr Opin Lipidol* 2005;16(4):393-9.
102. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005;38(2):153-63.
103. Gaidukov L, Tawfik DS. High affinity, stability, and lactonase activity of serum paraoxonase PON1 anchored on HDL with ApoA-I. *Biochemistry* 2005;44:11843-54.
104. Shor R, Wainstein J, Oz D, Boaz M, Matas Z, Fux A, et al. Low HDL levels and the risk of death, sepsis and malignancy. *Clin Res Cardiol* 2008;97(4):227-33.
105. Akcay MN, Yilmaz I, Polat MF, Akcay G. Serum paraoxonase levels in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50(2):cclxxiii–cclxxv.
106. Wu A, Hinds CJ, Thiernemann C. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions and therapeutic applications. *Shock* 2004;21(3):210-21.
107. Chien JY, Jerng JS, Yu CJ, Yang PC. Low serum levels of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;33(8):1688-93.
108. Vermont CL, den Brinker M, Kakeci N, de Kleijn ED, de Rijke YB, Joosten KF, et al. Serum lipid and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005;33(7):1610-5.
109. James RW, Deakin SP. The contribution of high density lipoprotein apolipoproteins and derivatives to serum paraoxonase-1 activity and function. *Adv Exp Med Biol* 2010;660:173-81.
110. Navab M, Yu R, Gharavi N, Huang W, Ezra N, Lotfizadeh A, et al. High-density lipoprotein: antioxidant and anti-inflammatory properties. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9(3):244-8.
111. Draganov D, Teiber J, Watson C, Bisgaier C, Nemzek J, Remick D, et al. PON1 and oxidative stress in human sepsis and an animal model of sepsis. *Adv Exp Med Biol* 2010;660:89-97.
112. Remick DG, Newcomb DE, Bolgos GL, Call DR. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. *Shock* 2000;13(2):110-6.
113. Remick DG, Bolgos GR, Siddiqui J, Shin J, Nemzek JA. Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock* 2002;17(6):463-7

## 10.TEŞEKKÜR

*Yan dal uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm tüm değerli hocalarıma,  
Tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana ışık tutup yol gösteren, desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Rahmi Örs'e,  
Laboratuar çalışmalarında her türlü kolaylığı gösteren sayın Doç.Dr.Sevil Kurban'a,  
Verilerin istatistiksel analizinde emeği geçen Prof.Dr.Said Bodur'a  
Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,  
Uzmanlık eğitimin ve tezimin her aşamasında maddi-manevi yardımlarından, sabır ve gösterdikleri özveriden dolayı çocuklarım Ceren, Ahmet Ozan ve değerli eşim Yard.Doç. Dr. Bilge Burçak Annagür'e  
Sonsuz teşekkürler*