

Yenidoğan Sepsisinin Karar Sürecinde Solübl CD14 ve Yüksek Duyarlı C-Reaktif Proteininin Rolü

The Role of Soluble CD14 and High-Sensitivity C-Reactive Protein in the Decision Process of Neonatal Sepsis

Ihsan Hakkı Çiftci¹, Ayşegül Bükülmez², Ömer Doğru³, Zafer Çetinkaya⁴, Özlem Yoldaş⁴, Afişin Kundak², Gülşah Aşık⁴, Mustafa Altındış⁴

¹Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

³Medical Park İstanbul Göztepe Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada sepsisin erken tanısında çözünebilen CD14 (sCD14) ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerinin diğer laboratuvar verileriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Yöntemler:** Yenidoğan Servisi'nde 16'sı erkek, 11'i kız, toplam 27 yenidoğan bebekten alınan kan örneklerinde lökosit sayımı, nefelometrik yöntemlerle CRP ve hs-CRP ölçümleri, ek olarak ELISA yöntemiyle sCD14 ölçümleri gerçekleştirilmiştir. BACTEC 9050 otomatize kan kültürü sistemi aracılığıyla kan kültürleri yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen yenidoğanlarda laboratuvar verileri ve klinik gözlemler kullanılarak Töllner sepsis skorları belirlenmiştir. Çalışma için yerel Etik Kurulu onayı alınmış ve yapılacak uygulamalar hakkında aileler bilgilendirilerek onay alınmıştır. Konjenital anomalisi olan bebekler çalışma dışında tutulmuştur.

Bulgular: Bebeklerde en sık görülen semptom %74 (20/27) oranında beslenmenin reddi olmuş, takiben de letarji ve sarılık saptanmıştır. Sepsis ön tanısı almış 13 bebeğin 4'ünde kan kültürü pozitif bulunmuştur. CRP ölçümleri sepsis tanısı almış 13 bebeğin 7'sinde pozitif bulunurken, sepsis ve CRP arasında anlamlı düzeyde istatistiksel ilişki gözlenmiştir. Sepsis tanılı bebeklerin 12'sinde hs-CRP pozitif ($p<0.003$), 13 bebeğin tamamında sCD14 pozitif (klinikle uyumlu ilişki; $p<0.001$) bulunmuştur. Uygulanan sCD14, hs-CRP ve CRP testleri için duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %100 ve %57, %93 ve %64, %54 ve %100 olarak hesaplanmıştır.

Sonuçlar: Yenidoğan sepsisinde klinik özelliklerle sCD14 ve hs-CRP arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiş, bu gözlemlerle sCD14 ve hs-CRP'nin yenidoğan sepsisinin erken tanısına katkı sağlayacağı kanısına varılmıştır. *Klimik Dergisi 2012; 25(2): 63-6.*

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, sepsis, C-reaktif protein, hs-CRP, sCD14.

Abstract

Objective: In this study, we aimed to compare soluble CD14 (sCD14) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels with other laboratory data for early diagnosis of sepsis.

Methods: In this study, leukocyte counts were measured by the hemacytometric method, CRP and hs-CRP levels by the nephelometric method, and sCD14 levels by ELISA in blood samples from 27 (16 male and 11 female) babies in the Newborn Clinic. Blood cultures were performed using BACTEC 9050 automated blood culture system. Töllner sepsis scores were calculated according to defined clinical and laboratory findings for newborns. The local Ethics Committee approved the study and informed consent was obtained from the parents of all participating infants. Infants with any congenital malformation were excluded from the study.

Results: The most common symptoms, with which 74% (20/27) of the babies presented, were refusal of food, followed by lethargy and jaundice. The blood culture was positive in 4 of 13 babies with sepsis. Instantaneous measurement of CRP was positive in 7 of 13 babies with sepsis and significant statistical correlation was demonstrated. In 12 babies with a sepsis pre-diagnosis, hsCRP was found positive ($p<0.003$), and sCD14 was found positive in all 13 babies (clinically correlated relationship; $p<0.001$). Specificity and sensitivity for sCD14, hsCRP, and CRP tests were 100 and 57%, 93 and 64%, 54 and 100%, respectively.

Conclusions: We observed a correlation between clinical features and sCD14 and hsCRP levels in neonatal sepsis. Therefore, they may contribute to the early diagnosis of neonatal sepsis. *Klimik Dergisi 2012; 25(2): 63-6.*

Key Words: Newborn infant, sepsis, C-reactive protein, hs-CRP, sCD14.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Ihsan Hakkı Çiftci, Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Tel./Phone: +90 264 295 54 54 Faks/Fax: +90 264 295 66 29 E-posta/E-mail: ihciftci@hotmail.com

(Geliş / Received: 23 Mart / March 2012; Kabul / Accepted: 18 Haziran / June 2012)

doi:10.5152/kd.2012.18

Giriş

Yenidoğan sepsisi, yaşamı tehdit eden ciddi bir klinik tablo olup hızlı tanı ve tedavi gerektirmektedir. Sıklığı 1000 canlı doğumda 1-8 kadardır ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu oran 4-10 kata kadar artabilmektedir (1). Klinik değerlendirme, fizik muayene ve sepsis tanısında altın standard olan kan kültürüne ek olarak lökosit sayımı, total nötrofil sayısı, trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibronektin ve haptoglobülin düzeyleri sıkça başvurulan laboratuvar yöntemleri arasında bulunmaktadır (2-5). Bu testlerin özgüllüğü ve duyarlılığının yetersiz olması hekimleri antibiyotiklere başlayıp başlamama kararında yalnız bırakmakta; aynı durum antibiyotiklerin kesilme zamanını geldiğinde de sorun olmaktadır. Bu yüzden tanı, tedavi ve izlemede kullanılacak yeni laboratuvar testlerine gereksinim duyulmaktadır (2).

CD14, mononükleer hücrelerin yüzeyinde ve serbest olarak serumda (sCD14) bulunan ve lipopolisakkaride (LPS) bağlanma afinitesi yüksek olan bir proteindir. sCD14 serumda iki farklı büyüklükte (49-55 kDa) bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerin serumunda daha çok 49 kDa büyüklüğündeki forma rastlanırken, septik şoktaki hastaların serumunda her iki form birlikte bulunmakla birlikte 55 kDa formunun oranında ciddi artış gözlenmekte ve sCD14 düzeyi 3.5 mg/ml'nin üzerinde saptanmaktadır. Serum düzeyindeki bu yapısal ve oransal değişim, sCD14'ün neonatal sepsisin belirlenmesinde bir erken tanı kistası olarak kullanılabileceği fikrini desteklemektedir (6,7).

CRP, infeksiyon ya da doku hasarı sonrası yükselen, yenidoğan döneminde önemli erken tanı kriterlerinden biri olarak ardışık çalışılan ve yaygın kullanım alanı bulan bir göstergedir. Yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP)'in inflamatuvar reaksiyonların birçok sürecinin aktivasyonunda rol oynadığı *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir (6).

Bu çalışmada, sCD14 ve hs-CRP verilerinin neonatal sepsisin erken tanısında öneminin belirlenmesi için diğer laboratuvar sonuçları ve klinik izleme karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Bu çalışma kapsamına Mart-Nisan 2005 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne doğumdan en az 72 saat sonra ve 7 gün içerisinde "erken neonatal sepsis" ön tanısıyla yatırılan 16'sı erkek, 11'i kız, toplam 27 bebeğe ait klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları irdelenmiştir. Klinik tanı ve izlem tüm yenidoğanlar için Töllner skorlaması çerçevesinde, deri renginde değişiklik, periferik dolaşım bozukluğu, hipotoni, bradikardi, apne, respiratuvar distres, hepatomegali, gastrointestinal sistem bulgusu, lökosit sayısı, sola kayma, trombositopeni, ve metabolik asidoz kriterlerinin puanlanmasına göre yapılmıştır. Değerlendirme sonucunda 5-10 puan sepsis olasılığı, >10 puan sepsis olarak değerlendirilmiştir. Tedavi başlangıcını takip eden 3. gün değerlendirmesinde klinik ve laboratuvar olarak tedaviye yanıt vermediği düşünülen hastalara lomber ponksiyon (LP) yapılması planlanmıştır.

Çalışmada, lökosit sayımı hemositometri (CELL-DYN 3700, Abbott Diagnostics, ABD) yöntemiyle, CRP ve hs-CRP düzeyleri nefelometrik (Immagine 800, Beckman, ABD) yöntemle, sCD14 ölçümleri ELISA (Cell Sciences, ABD) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.

Ayrıca BACTEC 9050 (Becton Dickinson, ABD) otomatize kan kültürü izleme sistemiyle kan kültürü yapılmış, kültür-pozitif örnekler %5 koyun kanlı agar, eozin-metilen mavisi agar ve çikolatamsı agara pasajlanmıştır. İnkübasyon amacıyla 36°C'de 18-24 saat etüvde bekletilen plaklardan etken patojenin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi amacıyla bakteriyolojik çalışmalar yapılmıştır.

Çalışma için yerel Tıbbi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışma kapsamına dahil edilen hastalara ait gönüllü olur formları aileler tarafından incelenerek onaylanmış, bebelere yapılacak tüm işlemler hakkında aileler ayrıntılı olarak bilgilendirilmiştir. Elde edilen veriler SPSS istatistik programıyla değerlendirilmiştir.

Bulgular

Sepsisle gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, yatış süresi ve cinsiyet arasındaki ilişki irdelendiğinde; anlamlı istatistiksel birliktelik saptanmamış, yatış süresinde ciddi düzeyde artış göze çarpmıştır (Tablo 1). Töllner skorlamasıyla yenidoğanlar arasında 8'i erkek, 5'i kız toplam 13 bebek sepsis ön tanısı almış, 14 bebek de sepsis şüphesiyle izlenmiştir. Bebeklerde en sık görülen klinik bulgu, başta %74 (20/27) oranıyla beslenmenin reddi, takiben letarji ve sarılık olarak tespit edilmiştir. Sepsis ön tanılı 13 bebeğin 7'sinde CRP ($p<0.02$), 12'sinde hs-CRP ($p<0.003$) ve tamamında sCD14 pozitif ($p<0.001$) bulunmuştur. Ayrıca CRP, hs-CRP ve sCD14 düzeyleriyle sepsis ön tanısı ve devamında sepsis tanısı arasında anlamlı korelasyon saptanmış diğer veriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Klinik tanısı kesinleşen olgular referans alınarak; kullanılan laboratuvar analizlerinin sepsis tanısındaki özgüllük, duyarlılık ve pozitif kestirim oranları için yapılan hesaplamalarda sCD14 için 1.000, 0.571, 0.684; ve hs-CRP için 0.923, 0.642, 0.705 değerleri elde edilmiştir (Tablo 3).

Kan kültüründe birer hastadan *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve iki hastadan *Staphylococcus epidermidis* izole edilmiştir. Kan kültürü sonuçlarının sepsis tanısının desteklenmesinde 0.307 duyarlılık ve 0.857 özgüllük değerlerine sahip olduğu gözlenmiş, kültür pozitifliği ve sepsis tanısı arasındaki istatistiksel ilişki anlamlı bulunmamıştır ($p=0.303$). Lomber ponksiyon yapılan 3 hastanın beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürlerinde üreme saptanmamıştır.

İrdeleme

Yenidoğan sepsis etkenleri sıklıkla bakteriler olup hematojen (transplasental) veya doğum kanalından kazanılmaktadır. Doğumdan önce anneye veya doğum sonrası bebeğe antibiyotik başlanması, kültür için alınan kanın miktarca yetersiz olması, bakteri yoğunluğunun düşük olması, bakteriyeminin özellikle infeksiyonun erken evrelerinde geçici ve kısa süreli olabilmesi yenidoğan sepsislerinde etken mikroorganizmanın kan kültürüyle saptanmasını engelleyebilmektedir. Bu yüzden yenidoğan sepsislerinde, sepsisin her vakada kültürle kanıtlanması mümkün olamamaktadır. Yenidoğanlarda kan kültürünün sepsis için sensitivitesinin en iyi koşullarda %50-80 olduğu, pozitif kan kültürünün tanı koydurucu olup negatif kan kültürününse sepsis varlığını ekarte ettirmediği bildiril-

Tablo 1. Sepsisle Yatış Süresi, Gestasyon, Doğum Ağırlığı ve Cinsiyet Arasındaki İlişki

	Sepsis Var		Sepsis Yok		p	r
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma		
Gestasyon	36.1	2.81	37.4	1.92	0.669	0.086
Doğum Ağırlığı	2.185	0.549	2.415	0.316	0.128	0.174
Yatış Süresi (Gün)	21.6	10.27	14.1	8.12	0.041*	0.367*
Cinsiyet						
Erkek		8		8	0.896	0.032
Kız		5		6		

*Klinikle uyumlu istatistiksel ilişki.

Tablo 2. Laboratuvar Verilerinin Klinik Tanıyla Karşılaştırılması

		Töllner Skorlamasına Göre			
		Sepsis Var	Sepsis Yok	p	r
Lökosit	<5000/µl	1	2	0.586	0.074
	>5000/µl	12	12		
Kültür	Pozitif	4	2	0.303	0.198
	Negatif	9	12		
CRP	Pozitif*	7	-	0.015 [†]	0.523 [†]
	Negatif	6	14		
hsCRP	Pozitif*	12	5	0.003 [†]	0.586 [†]
	Negatif	1	9		
sCD14	Pozitif*	13	6	0.001 [†]	0.657 [†]
	Negatif	-	8	0.001 [†]	0.657 [†]

*Sınır değerinde, [†]Klinikle uyumlu istatistiksel ilişki.

Tablo 3. Laboratuvar Verilerinin Sepsis Tanısı için Anlam Düzeyleri

	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Kestirim	Negatif Kestirim	Doğruluk
Lökosit	0.0769	0.8571	0.3333	0.5000	0.4815
Kültür	0.3077	0.8571	0.6667	0.5714	0.5926
CRP	0.5385	1.0000	1.0000	0.7000	0.7778
hsCRP	0.9231	0.6429	0.7059	0.9000	0.7778
sCD14	1.0000	0.5714	0.6842	1.0000	0.7778

mektedir (2-5). Yenidoğanlarda sepsisin erken tanısının oldukça önemli güçlükleri olmakla birlikte doğru tanı, hayat kurtarıcı olup yaşamın sürdürülebilmesi açısından önem arz etmektedir. Hem term hem de prematüre bebeklerde sepsis semptomları genellikle nonspesifiktir. Bu yüzden yenidoğan sepsisinin erken tanısı için çok sayıda klinik ve hematolojik değerlendirme sistemi geliştirilmiştir.

Yenidoğan sepsisinin erken tanısında CRP ölçümlerinin kullanımıyla ilgili literatürde çok sayıda ulusal ve uluslararası araştırma bulunmaktadır. Messer ve arkadaşları (8) sepsisin erken tanısında başlangıçtaki CRP duyarlılığını %45 saptamışlar, 24 saat sonra %83'e çıktığını bildirmişlerdir. Yentis

ve arkadaşları (9) CRP'nin bir önceki güne göre %25 veya daha fazla azalmasının sepsisin düzelmesi için iyi bir gösterge olduğunu, CRP'nin günlük monitorizasyonunun yoğun bakım ünitesindeki hastalarda sepsis tanısına yön vermede ve başarılı tedaviyi göstermede kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Sepsis tanısında kullanılan belirteçlerden prokalsitoninin CRP'den daha önce artması ve yarılanma ömrünün CRP'ye göre kısa olması nedeniyle ciddi sepsis tanısının kolaylaşmasında ve prognozun kötü olduğunun belirlenmesinde anlamlı olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, sepsisin erken tanısındaki değeri konusundaki veriler daha azdır. Her iki parametrenin birlikte değerlendirilmesinin prediktif değerinin daha anlamlı olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur (10). Şahin ve arkadaşları (11) yenidoğan sepsisinin erken tanısında CRP'nin duyarlılığını %75, özgüllüğünü %95 saptamışlardır.

CRP yenidoğan sepsisinde en fazla araştırılmış akut faz reaktanıdır (2). Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten ana etken enfeksiyondur (3-5). Çalışmamız sonucunda kesitsel CRP ölçümleriyle sepsis şüpheli bebeklerin 7/13'ünde pozitif sonuç alınmış, CRP için duyarlılık ve özgüllükler sırasıyla %66 ve %65 olarak saptanmıştır.

Sepsis tablosunun başlangıcında LPS'nin konakçı hücrelerinde etkili olabilmesi için LPS-bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekir (12). CD14, hücre membranında (mCD14) ve dolaşımda görülebilir (sCD14). LPS, yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreleri sCD14 ile etkileşime girerek uyarır. sCD14, sağlıklı bireylerin serumlarında da saptanabilir. Sepsiste kan düzeyinde belirgin artış olur (13). Deneysel modellerde CD14'e karşı geliştirilen antikorların septik şok mortalitesini azalttığı gösterilmiştir (14).

Benzer şekilde sCD14 düzeylerinin de neonatal sepsis başlangıcında belirgin biçimde arttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır. Özellikle Gram-negatif etkenlerin neden olduğu sepsis tablosunda daha belirgin bir artış bildirilmektedir. Çalışmamızda kan kültürüyle doğrulanmış sepsis tablolarında izole edilen etkenlerin sayıca yetersizliği sCD14 için değerlendirme yapmaya olanak sağlamamıştır. Yapılan ölçümlerde sCD14 sonuçları klinikle anlamlı ilişki ($p=0.001$) gösterirken duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %100 ve %70 olarak saptanmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir gösterge olarak öne çıkan hsCRP ile ilgili olarak kısıtlı sayıda çalışma var-

dır. Çalışmamızda hsCRP, CRP ile karşılaştırıldığında daha duyarlı ve özgül, aynı zamanda klinikle daha yüksek anlamlı ilişki göstermiştir ($p=0.003$). Benzer şekilde sCD14 ile yapılan karşılaştırmada da benzer özgüllük, duyarlılık ve klinikle yüksek düzeyde anlamlı ilişki gösterilmiştir.

Günel ve arkadaşları (15) prokalsitoninin sepsisli hastalarda sadece hastalığın tanısında değil, prognozunu belirlemede de kullanılabilir olduğunu bildirmişlerdir. Edgar ve arkadaşları (16) hsCRP'nin yenidoğan sepsis tanısında sınır değerinin daha düşük olduğunu, ancak diğer belirteçlerle birlikte kullanılırsa daha hassas olduğunu bildirmişlerdir. Hastanelerde hsCRP ölçümünde kullanılan cihazlar prokalsitonin ölçümünde kullanılan cihazlara oranla daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yüzden prokalsitonin ölçümlerinin yapılmadığı durumlarda diğer belirteçlerle birlikte yenidoğan sepsisi tanı ve prognozundaki kullanılabilirliğinin ortaya koyulması yararlı olabilir.

Sonuç olarak, düşük maliyeti ve uygulama kolaylığıyla sepsisin erken tanısına yardımcı olabilecek, tedavinin yönlendirilmesine katkı sağlayabilecek bir belirleyici olabileceği kanısı uyandıran sCD14 ve hs-CRP'nin prokalsitoninle karşılaştırmalı çalışmalarının yapılmasının tanısal alanda güvenilirliğinin belirlenmesinde yararlı olacağı kanısındayız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, eds. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia, PA: Mosby, 2004: 545-61.
2. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2005: 551-77. [\[CrossRef\]](#)
3. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2006; 18(2): 125-31. [\[CrossRef\]](#)
4. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51(4): 939-59. [\[CrossRef\]](#)
5. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008; 21(3): 223-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17(1): 1-11. [\[CrossRef\]](#)
7. Landmann R, Reber AM, Sansano S, Zimmerli W. Function of soluble CD14 in serum from patients with septic shock. *J Infect Dis*. 1996; 173(3): 661-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*. 1996; 129(4): 574-80. [\[CrossRef\]](#)
9. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1995; 21(7): 602-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Tünger Ö. Sepsisin tanı ve izleminde prokalsitonin, CRP ve diğer göstergeler. *Klimik Derg*. 2007; 20(Suppl. 1):146-9.
11. Şahin Y, Aydın Şahin D. Yenidoğan sepsisinin erken tanısında C-reaktif protein ve interlökin-6'nın rolü. *Türk Pediyatr Arş*. 2004; 39(4): 171-7.
12. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990; 249(4975): 1431-3. [\[CrossRef\]](#)
13. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis*. 1995; 171(3): 639-44. [\[CrossRef\]](#)
14. Leturcq DJ, Moriarty AM, Talbott G, Winn RK, Martin TR, Ulevitch RJ. Antibodies against CD14 protect primates from endotoxin-induced shock. *J Clin Invest*. 1996; 98(7): 1533-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Günel Ö, Ulutan F, Erkorkmaz Ü. Sepsisli hastalarda prokalsitoninin prognostik değeri. *Klimik Derg*. 2011; 24(1): 31-5.
16. Edgar JD, Gabriel V, Gallimore JR, McMillan SA, Grant J. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection. *BMC Pediatr*. 2010; 10: 22. [\[CrossRef\]](#)