

# Yenidoğan Dönemi Pnömoni Vakalarında Dinamik Tiyol/ Disülfid Dengesi

## Dynamic Thiol / Disulfide Homeostasis in Neonatal Pneumonia

Ahmet ÖKTEM<sup>1</sup>, Ayşegül ZENCİROĞLU<sup>1</sup>, Ahmet ÖZYAZICI<sup>1</sup>, Duygu BİDEV<sup>1</sup>, Emine ÖZÇELİK<sup>1</sup>, Dilek DİLLİ<sup>1</sup>, Özcan EREL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye  
<sup>2</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Yenidoğan döneminin önemli enfeksiyonlarından biri olan pnömoni akciğerlerin enflamasyonu ile giden bir klinik tablodur. Solunum sıkıntısı olan her yenidoğan pnömoni açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Dinamik tiyol-disülfid homeostazi antioksidan koruma, apoptoz, enzim aktivitesinin düzenlenmesi ve detoksifikasyon gibi birçok mekanizmada rol almaktadır. Bu çalışma ile yenidoğan dönemi pnömoni hastalarında tiyol-disülfid dengesini belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında pnömoni tanısı ile yatırılan 40 olgu ve kontrol grubu olarak yenidoğan polikliniğinde değerlendirilen 40 sağlıklı yenidoğan bebek, toplam 80 olgu alındı. Kontrol grubu hastaları polikliniğe rutin kontrole gelen sağlıklı olgulardan seçilmiş, bu vakaların ek hastalığı bulunmamaktadır. Tiroid fonksiyon kontrolü ya da kan gubu tespiti için alınan kan örneklerinden artan serum örnekleri çalışma için kullanılmıştır. Hasta grubunda tüm olguların fizik muayene bulguları, tam kan sayımı ve biyokimya sonuçları, akciğer grafisi, kan kültürü ve viral PCR sonuçları kaydedildi. Tüm olguların disülfid, nativ tiyol ve total tiyol değerleri çalışıldı ve oranları hesaplandı. İstatistik metodu olarak Ki-Kare testi, Independent t-testi ve Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Çalışmada p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, doğum şekli, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ortalaması açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Pnömoni grubunda tedavi öncesi disülfid düzeyinin nativ ve total tiyol düzeylerine oranı yüksek iken tedavi sonrası düştüğü tespit edildi (p<0.05). Pnömoni grubunda tedavi öncesi disülfid düzeyinin nativ ve total tiyol düzeylerine oranı kontrol grubuna göre yüksek iken (p<0.05), tedavi sonrası oranların kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü.

**Sonuç:** Bu çalışmadaki pnömoni hastalarında tedavi öncesi disülfid düzeyindeki artış ile birlikte serum nativ tiyol ve total tiyol oranlarının düşüklüğü oksidatif stresi gösterirken, tedavi sonrası tiyol düzeylerinin kontrol grubundaki gibi yüksek bulunması oksidatif stresin gerilediğini göstermektedir. Çok düşük serum düzeyleri ile çalışılabilen tiyol-disülfid dengesi tanı ve tedavi takibinde destekleyici olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Oksidatif stres, Pnömoni, Tiyol-disülfid dengesi, Yenidoğan



ÖKTEM A  
ZENCİROĞLU A  
ÖZYAZICI A  
BİDEV D  
ÖZÇELİK E  
DİLLİ D  
EREL Ö

: 0000-0001-7209-6732  
: 0000-0002-3488-4962  
: 0000-0002-1389-7799  
: 0000-0002-0145-0551  
: 0000-0003-4619-8342  
: 0000-0003-2634-2562  
: 0000-0002-2996-3236

**Çıkar Çatışması / Conflict of Interest:** Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2012-KAEK-15/2007 sayılı etik kurul onayı alınmış olup, aileler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamlan alınmıştır.

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** **ÖKTEM A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütünüdür veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **ZENCİROĞLU A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek. **ÖZYAZICI A:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütünüdür veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **BİDEV D:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması. **ÖZÇELİK E:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **DİLLİ D:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek. **EREL Ö:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme.

**Atf yazım şekli / How to cite :** Öktem A, Zenciroğlu A, Özyazıcı A, Bidev D, Özçelik E, Dilli D ve ark. Yenidoğan Dönemi Pnömoni Vakalarında Dinamik Tiyol/Disülfid Dengesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021; 15: 24-29.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Ahmet ÖKTEM**  
SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye,  
E-posta: kidsdr.ahmetoktem@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 31.05.2020  
Kabul tarihi / Accepted : 20.10.2020  
Elektronik yayın tarihi : 19.01.2021  
Online published  
DOI: 10.12956/tchd.746085

## ABSTRACT

**Objective:** Pneumonia, is an important infection of the newborn period and clinic status goes with inflammation of the lungs. Every newborn with respiratory distress should be carefully evaluated for pneumonia. Dynamic thiol-disulfide homeostasis is involved in many mechanisms such as antioxidant protection, apoptosis, regulation of enzyme activity and detoxification. The aim of this study is to determine the thiol-disulfide homeostasis in neonatal pneumonia.

**Material and Methods:** We included data of a total of 80 cases in study, 40 patients with neonatal pneumonia and 40 healthy cases in control group admitted to hospital between January 2019- January 2020. Physical examination findings, blood count and biochemistry results, chest radiography, blood culture and viral PCR results were recorded in the patient group. Disulfide, native thiol and total thiol levels of all cases were determined and their rates were calculated. Pearson's chi-square test, Independent t-test and Mann-Whitney-U test were used for statistical analysis, and  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** There was no significant difference between the groups in terms of gender distribution, type of delivery, gestational week and mean of birth weight ( $p > 0.05$ ). Before treatment disulfide levels were higher than native and total thiol levels in the patients with pneumonia and we have seen decreased disulfide levels after treatment ( $p < 0.05$ ). The ratio of pre-treatment disulfide level to native and total thiol levels in pneumonia group was higher than the control group ( $p < 0.05$ ). But the ratio of disulfide level to native and total thiol levels after treatment were similar to the control group.

**Conclusion:** High pre-treatment disulfide level and low serum native thiol and total thiol levels showed oxidative stress in patients with pneumonia, while the higher thiol levels after treatment as like control group showed that oxidative stress regressed. The thiol-disulfide homeostasis, which can be studied with very low serum levels, will be supportive in diagnosis and treatment follow-up.

**Key Words:** Oxidative stress, Pneumonia, Thiol-disulfide homeostasis, Newborn

## GİRİŞ

Yenidoğan döneminde akciğerlerin enflamasyonu ile giden pnömoni önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). İnsidansı term yenidoğanlarda %1'in altında iken, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %10'a kadar çıkar (1,2). Neonatal pnömoni, doğum kanalında organize olmuş mikroorganizmaların asenden yolla amniyon sıvısına ulaşması ile erken başlangıçlı olarak gelişebilirken, doğum sonrası hastanede enfekte kişilerden, aletlerden ve taburculuk sonrası toplum kaynaklı kazanılmış mikroorganizmalar ile geç başlangıçlı olarak gelişebilir (3,4). Solunum sıkıntısı olan her yenidoğan pnömoni ve sepsis açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Akciğer grafisi, tam kan sayımı, C-reaktif protein ve kan kültürü tanıda değerlidir (1). Etkene göre tedavi süresi uzayabilmekle birlikte 7-10 günlük tedavi süresi gerekmektedir (2,3). Neonatal sepsis ile benzer mikroorganizmalar söz konusu olduğundan ampirik antibiyotik seçimi penisilin ve aminoglikozid kombinasyonu uygun olacaktır. Destek tedavisi olarak termoregülasyon, sıvı-elektrolit desteği ve oksijen gereksinimi düzenlenmelidir (1,2).

Tiyol; hücrelerde bulunan ve oksidatif stresi önlemede önemli role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir (5). Proteinlerdeki sülfür içeren sistein ve metiyonin gibi aminoasitlerin tiyol grupları oksijen radikallerinin primer hedef noktasıdır. Oksijen radikalleri ile tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür (6). Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir. Oksidatif stres sistein kalıntılarının oksidasyonu ile disülfid oluşumuna neden olur. Bu oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenir. Bu dinamik tiyol-disülfid homeostazını sağlar (7). Dinamik tiyol-disülfid homeostazi antioksidan koruma, apoptoz, enzim aktivitesinin düzenlenmesi ve detoksifikasyon gibi birçok mekanizmada rol almaktadır. Ayrıca anormal

tiyol-disülfid homeostazi, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, diyabet ve kronik böbrek hastalıkları gibi birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir (8-10). Oksidatif stres ve antioksidan mekanizmalar enfeksiyonda önemli rol almaktadır (11). Neonatal pnömoni, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sık görülmesi ve komplikasyonları nedeniyle önemli bir neonatal enfeksiyondur. Bu çalışma ile yenidoğan dönemi pnömoni hastalarında tiyol-disülfid dengesini belirlemek amaçlanmıştır. Böylece yenidoğan dönemi pnömoni hastalarında gelişen oksidatif stres değerlendirilebilecektir. Bu sürecin dengelenmesi biyokimyasal olarak değerlendirilebilir ve hastanın sonuçlarına göre tedavi düzenlenebilir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Yenidoğan kliniğine başvuran 80 olgu değerlendirmeye alındı. Çalışma için Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2012-KAEK-15/2007 sayılı etik kurul onayı alınmış olup, aileler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır. Tüm olguların gebelik haftaları, perinatal özgeçmiş ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir.

Çalışmaya pnömoni tanısı ile yenidoğan yoğunbakım servisine yatırılan 40 olgu hasta grubu olarak ve yenidoğan polikliniğine genel kontrol amaçlı başvuran sağlıklı 40 olgu kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubu hastaları polikliniğe rutin kontrole gelen sağlıklı olgulardan seçilmiştir, bu vakaların ek hastalığı bulunmamaktadır. Tiroid fonksiyon kontrolü ya da kan gubu tespiti için alınan kan örneklerinden artan serum örnekleri çalışma için kullanılmıştır. Ateş, takipne, huzursuzluk, beslenme intoleransı, ishal, dolaşım bozukluğu, gelişim geriliği, genetik hastalık ve konjenital anomalisi bulunan hastalar kontrol grubuna dahil edilmedi. Genetik hastalığı, pnömoni dışı enfeksiyonu ve konjenital anomalisi bulunan yenidoğan bebekler çalışma

grubundan dışlandı. Tüm hastalar ayrıntılı sistemik muayene ile değerlendirildi. Zorlu solunum, takipne, inerkostal, subkostal ve suprasternal çekilme, huzursuzluk, ateş bulgularına ek olarak oskültasyon bulgusu ya da akciğer grafisinde infiltrasyon tespit edilen hastalar pnömoni tanısı ile hasta grubuna alındı. Pnömoni grubundaki hastaların fizik muayene bulguları tedavi öncesi ve sonrasında Silverman Andersen Skorlaması ile değerlendirildi (12). Silverman Skoru kullanılarak göğüs duvarı hareketleri, subkostal ve ksifoid çekinti, burun kanadı solunumu ve inleme değerlendirildi. Pnömoni grubundaki olguların hepsine tam kan sayımı, akut faz reaktanları değerlendirmesi, akciğer grafisi, kan kültürü, viral PCR taraması uygulandı. Pnömoni tanısı ile yatırılan hastalara ampirik penisilin ve aminoglikozid tedavisi başlandı. Kan kültürü negatif gelen hastaların antibiyoterapisi kesilerek klinik bulgularına yönelik destek tedavilerine devam edildi.

Pnömoni grubundaki olgularda oksidatif stresin değerlendirilmesi amacıyla tedavi öncesinde ve taburculukta disülfid, nativ tiyol ve total tiyol değerleri çalışıldı ve oranları hesaplandı. Sağlıklı olgulardan poliklinik kontrolü sırasında tam kan sayımı, bilirübin ölçümü, tiroid fonksiyonu veya kan grubu tespiti amacıyla alınan kan örneklerinden disülfid, nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri ve oranları çalışıldı. 1200 rpm hızında santrifüj edilen kan örneklerinden elde edilen serumlar -80 derecede muhafaza edildi. Serum örnekleri biyolojik materyal soğuk zincir transport kurallarına uyularak taşındı. Tiyol/disülfid hemostaz testleri disülfid, nativ tiyol ve total tiyol düzeylerinin spektroskopik ölçümü ile sağlanmaktadır. Tiyol/disülfid dengesi ölçüm prensibi dinamik disülfid bağlarının(-S-S-) fonksiyonel tiyol gruplarına(-SH) indirgenmesine bağlıdır. Modifiye Ellman reaktifi serumdaki total tiyol düzeyini ölçmek için kullanılmaktadır. Erel & Neşelioğlu'nun geliştirdiği yöntemle hem disülfid hem de nativ tiyol düzeyi ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmektedir(7).

### İstatistiksel Analiz

Veriler, Microsoft Windows tabanlı çalışan Statistical Package for Social Sciences version 18.0 (SPSS inc. Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik istatistikler yapıldı. İki grup arasındaki farkın anlamlılığı her gruptaki

çalışma parametrelerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile saptandı. Kategorik değerler için Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler parametrik bir test olan Independent t-testi ile, normal dağılıma uygunluk göstermeyen veriler Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık için eşik değer olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Pnömoni grubunun 23'ü kız (%57), 17'si erkek (%43); kontrol grubunun 21'i kız (%53),19'u erkek (%47)'di (p=0.411). Pnömoni grubunda 22/40 (%55) kontrol grubunda ise 19/40 (%47) oranında sezeryan doğum vardı (p=0.655). Pnömoni grubunda gebelik haftası ortanca değeri 39 (min34-maks 42 hafta ) hafta iken kontrol grubunda gebelik haftası oranca değeri 38 (min35-maks 41 hafta ) haftaydı (p=0.321). Pnömoni grubunun doğum ağırlığı ortalaması 3143±532.58 gr iken kontrol grubunun doğum ağırlığı ortalaması 3294±514.52 gr'di (p=0.200). Hastaların başvuru tarihindeki postnatal yaşları karşılaştırıldığında pnömoni grubunda ortalama 21.3±2.8 gün kontrol grubunda ortalama 19.2±3.6 gündü (p=0.126) (Tablo I).

Pnömoni grubundaki olguların tedavi öncesi Silverman Andersen Skor ortalaması 7.1±1.2 tedavi sonrası skor ortalaması 0.9±0.5'dü (p=0.001). Hastaların hastanede yatış süresi ortalaması 8.9±1.1 (7-14 gün arası) gündü. Üç hastanın kan kültüründe stafylokokus epidermidis üredi. Kontrol kan kültürlerinde üreme olmadı. Solunum PCR ile 15/40 (%37,5) hastada respiratuvar sinsityal virüs (RSV), 10/40 (%25) hastada influenza A, 2/40 (%5) hastada influenza B, 3/40 (%7.5) hastada rinovirüs, 5/40 (%12.5) hastada RSV ve rinovirüs birlikte tespit edilirken 5/40 (%12.5) hastanın solunum PCR sonucu negatifti.

Pnömoni hastalarında tedavi öncesi beyaz küre ortalaması 9947.7±3080.5 iken tedavi sonrası beyaz küre ortalaması 7555.1±874.3'dü (p=0.009). Akut faz reaktanları; CRP ortalaması tedavi öncesi 6.35±1.1 tedavi sonrasında 2.41±1.3

**Tablo I:** Çalışma ve kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n=40)	Pnömoni Grubu (n=40)	p
<b>Cinsiyet<sup>1</sup></b>			
Kız*,	21 (53)	23 (57)	0.411
Erkek*,	19 (47)	17 (43)	
<b>Doğum Şekli<sup>1</sup></b>			
Vajinal Doğum*,	21 (53)	18 (45)	0.655
Sezeryan Doğum*,	19 (47)	22 (55)	
<b>Doğum Ağırlığı<sup>2</sup>, gram</b>	3294 ± 514.52	3143 ± 532.58	0.200
<b>Yaş<sup>2</sup>, gün</b>	19.2 ± 3.6	21.3 ± 2.8	0.126
<b>Gebelik Haftası<sup>3</sup>, hafta</b>	38 (35-41)	39 (34-42)	0.320

\*n(%), <sup>1</sup>**Ki-kare testi:** Katagorik değerler sayı ve yüzde ile belirtilmiştir. <sup>2</sup>**Bağımsız gruplar t-testi:** Sayısal değerler ortalama ± standart sapma ile belirtilmiştir. <sup>3</sup>**Mann-Whitney U testi:** sayısal değerler medyan(minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir.

**Tablo II:** Tedavi öncesi ve sonrasında pnömoni hastalarının tam kan sayımı sonuçları ve biyokimyasal parametreleri.

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
<b>WBC (mm<sup>3</sup>)*,</b>	9947.7 ± 3080.5	7555.1 ± 874.3	0.009
<b>PLT (mm<sup>3</sup>)*,</b>	287300.1 ± 95648.9	274850.1 ± 58655.7	0.182
<b>ANS (mm<sup>3</sup>)*,</b>	7523 ± 2280.2	6854 ± 1820.3	0.378
<b>CRP (mg/L)*,</b>	6.35 ± 1.1	2.41 ± 1.3	0.001
<b>IL-6 (pg/mL)*,</b>	24.52 ± 7.34	11.75 ± 3.1	0.001
<b>Albümin (gr/Lt)*,</b>	3.2 ± 0.1	2.9 ± 0.1	0.008
<b>Nativ-tiyol (µmol/Lt)*,</b>	286.82 ± 20.4	316.03 ± 14.26	0.015
<b>Total-tiyol (µmol/Lt)*,</b>	358.70 ± 18.70	384.78 ± 15.29	0.016
<b>Disülfid (µmol/Lt),</b>	35.94 ± 4.07	29.37 ± 3.84	0.321
<b>Disülfid: nativ-tiyol oranı†,</b>	13.45 ± 1.75	8.69 ± 0.50	0.009
<b>Disülfid: total-tiyol oranı†,</b>	11.58 ± 1.58	8.11 ± 0.62	0.035
<b>Nativ-tiyol:total-tiyol oranı†,</b>	71.05 ± 18.8	81.41 ± 12.5	0.003

\*ortalama ± SD, †(%), **WBC:** beyaz küre sayısı, **PLT:** trombosit sayısı; **ANS:** absolü nötrofil sayısı; **CRP:** serum C-reaktif protein; **IL-6:** İnterlökin 6, **Paired samples t-test:** Sayısal değerler ortalama±standart sapma ile belirtilmiştir.

**Tablo III:** Kontrol grubu ile pnömoni hastalarının biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi Hastalar ile Kontrol Grubu Karşılaştırması			Tedavi Sonrası Hastalar ile Kontrol Grubu Karşılaştırması	
	Kontrol Grubu (n=40)	Tedavi Öncesi (n=40)	p	Kontrol Grubu (n=40)	Tedavi Sonrası (n=40)
<b>Albümin (gr/Lt)*,</b>	3.59 ± 0.1	3.2 ± 0.1	0.003	3.59 ± 0.1	2.9 ± 0.1
<b>Nativ-tiyol (µmol/Lt)*,</b>	344.91 ± 10.3	286.82 ± 20.4	0.013	344.91 ± 10.3	316.03 ± 14.26
<b>Total-tiyol (µmol/Lt)*,</b>	373.76 ± 10.98	358.70 ± 18.70	0.490	373.76 ± 10.98	384.78 ± 15.29
<b>Disülfid (µmol/Lt)*,</b>	14.42 ± 7.69	35.94 ± 4.07	0.000	14.42 ± 7.69	29.37 ± 3.84
<b>Disülfid: nativ-tiyol oranı†,</b>	4.29 ± 2.45	13.45 ± 1.75	0.000	4.29 ± 2.45	8.69 ± 0.50
<b>Disülfid: total-tiyol oranı†,</b>	3.85 ± 2.01	11.58 ± 1.58	0.000	3.85 ± 2.01	8.11 ± 0.62
<b>Nativ-tiyol:total-tiyol oranı†,</b>	92.27 ± 4.04	71.05 ± 18.8	0.000	92.27 ± 4.04	81.41 ± 12.5

\*ortalama ± SD, † (%), **Bağımsız gruplar t-testi:** Sayısal değerler ortalama±standart sapma ile belirtilmiştir.

(p=0.001) ve IL-6 ortalaması tedavi öncesi 24.52±7.34 tedavi sonrası 11.75±3.1 (p=0.001) tespit edildi.

Oksidatif stresin değerlendirildiği disülfid/nativ-tiyol oranı tedavi öncesinde 13.45±1.75 tedavi sonrasında 8.69±0.50 (p=0.009), disülfid/total-tiyol oranı tedavi öncesinde 11.58±1.58 tedavi sonrasında 8.11±0.62 (p=0.035) ve nativ tiyol/total-tiyol oranı tedavi öncesinde 71.05±18.8 tedavi sonrasında 81.41±12.5 tespit edildi (p=0.003) (Tablo II).

Pnömoni hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası disülfid/ tiyol dengesi kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Disülfid/nativ-tiyol oranı tedavi öncesinde 13.45±1.75 kontrol grubunda 4.29±2.45 (p=0.000), disülfid/total-tiyol oranı tedavi öncesinde 11.58±1.58 kontrol grubunda 3.85±2.01 (p=0.000) ve nativ tiyol/total-tiyol oranı tedavi öncesinde 71.05±18.8 kontrol grubunda 92.27±4.04 tespit edildi (p=0.000) (Tablo III).

Disülfid/nativ-tiyol oranı kontrol grubunda 4.29±2.45 tedavi sonrasında 8.69±0.50 (p=0.092), disülfid/total-tiyol oranı kontrol

grubunda 3.85±2.01 tedavi sonrasında 8.11±0.62 (p=0.023) ve nativ tiyol/total-tiyol oranı kontrol grubunda 92.27±4.04 tedavi sonrasında 81.41±12.5 tespit edildi (p=0.001) (Tablo III).

## TARTIŞMA

Bu çalışma ile yenidoğan dönemi enfeksiyonlarından biri olan neonatal pnömonide tiyol-disülfid homeostazının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Dinamik tiyol-disülfid homeostazi hücre içi sinyal iletimi, apoptozis, birçok antioksidan ve enzim aktivitesinde önemli rol almaktadır (13). Tedavi öncesinde hastaların septik taraması sırasında değerlendirilen tam kan sayımı ve akut faz reaktanlarından; beyaz küre sayısında, IL-6 ve CRP düzeyinde anlamlı yükselme görüldü. Ancak absolü nötrofil sayısında anlamlı değişim olmadı. Bu durum hasta grubunda etyolojinin viral kaynaklı oluşu ve kan kültürlerinde üreme olmaması ile açıklanabilir (14). Bu

çalışmada tedavi öncesinde serum disülfid düzeyi ve disülfid/total tiyol oranının yüksek olduğu tespit edildi. Aydoğan ve ark. (15) yayınladığı 66 sepsis tanılı yenidoğanın tedavi öncesi değerlerinde benzer şekilde disülfid düzeyi ve disülfid/total tiyol oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Pnömoni hastalarında tedavi öncesi disülfid düzeyindeki artış ile birlikte serum nativ tiyol ve total tiyol oranlarının tedavi sonrasında göre düşük olduğu görüldü. Akut tonsillofarenjit hastalarında yapılan bir çalışmada, sonuçlarımıza benzer şekilde tedavi öncesi disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol düzeyleri yüksek bulunurken, nativ tiyol, total tiyol düzeyleri ve nativ tiyol /total tiyol oranı düşük bulunmuştur (16). Bu çalışmalarda da tiyol içeren proteinlerin akut enfeksiyon sırasında düştüğü gösterilmektedir. Bu durum enfeksiyona bağlı oksidatif stresin göstergesi olabilir. Oksidatif stresin patojenik mekanizması pnömoni sırasında gelişen enflamasyona bağlıdır. Oksidatif stresin azaltılması pulmoner hasarı azaltır(17). Viral pnömonilerde antioksidan sistemin zayıflayarak enflamasyonun oluşturduğu oksidatif stres ile akciğer hasarının meydana geldiği bildirilmiştir (18). Oksidatif stres yabancı patojenlere karşı geliştirilen doğal bağışıklıkta önemli rol alır ve solunum sisteminde enflamasyon mediyatörlerinin çoğalmasını sağlar (19). Benzer şekilde enflamasyona bağlı oksidatif stres sonucu gelişebilecek hasarlanmalar kalp, böbrek ve karaciğer gibi organlarda gösterilmiştir (20). Tiyol disülfid homeostazi enflamasyon gelişen hastalıklarda antioksidan mekanizmalar ile ilişkilendirilmektedir (16). Oluşan oksijen radikalleri enzimatik ve nonenzimatik koruyucu mekanizmalar ile vücuttan uzaklaştırılmaya çalışılır (21). Yapılan çalışmalarda farklı birçok enfeksiyon durumunda oksijen radikallerine karşı antioksidan aktivitenin arttığı gösterilmiştir (22,23). Yine benzer çalışmalarda enfeksiyona bağlı oksidatif stres durumunda tiyol seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir(24). Tüm bu çalışmalar ile benzer olarak bu çalışmada tedavi sonrası tiyol düzeyleri kontrol grubundaki gibi yüksek, disülfid değerleride düşük tespit edilmiştir. Özellikle oksidatif stresin önemli bir göstergesi olan disülfid/total tiyol oranı tedavi öncesinde tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Oksidatif stresin azaldığını gösteren nativ tiyol/total tiyol oranı ise tedavi sonrasında ve kontrol grubunda tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksektir.

Bu çalışmanın sınırlayıcı özellikleri olarak kontrol grubunun disülfid düzeyi ve oranlarının hasta grubunda tedavi sonrasındaki değerlere göre daha düşük olduğu nativ tiyol ve oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Taburculuktan 10 gün sonra alınacak kontrol değerlerinde benzer sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü ancak klinik düzelleme sağlanan bebeklerden etik kurallar gereği tekrar kontrol kanı alınmamıştır. Bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarında benzer şekilde tiyol disülfid dengesi çalışılarak karşılaştırılacağı daha büyük vaka serileri yararlı olabilir. Yenidoğan bebeklerde birçok çevresel faktörden dolayı oksidatif stres gelişmekte ve antioksidan mekanizmaları aktive olmaktadır.

## SONUÇ

Sonuç olarak tiyol disülfid dengesi neonatal pnömoni olgularında oksidatif stresin gösterilmesinde yararlı olabilir. Çok düşük serum düzeyleri ile çalışılabilen tiyol disülfid dengesi akut faz reaktanları gibi tanıyı destekleyici olabileceği gibi akciğerde gelişen enflamasyon ve pulmoner hasar konusunda yol gösterici olacaktır. Viral pnömonilerde tam kan sayımı değerlerinde ve akut faz reaktanlarında çok yüksek değerler görülmemektedir. Bu çalışma ile bu hasta grubunun dinamik tiyol disülfid dengesindeki değişiklikleri göstermeyi amaçladık.

## KAYNAKLAR

1. Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:195-203.
2. Yoder BA, Gordon MC, Barth WH Jr. Late-preterm birth: does the changing obstetric paradigm alter the epidemiology of respiratory complications? *Obstet Gynecol* 2008;111:814-22.
3. Rathore H, Rahman AJ, Salman M, Nasir M, Sherali S. Frequency of Early-onset Neonatal Sepsis Following Prolonged Rupture of Membranes. *Cureus* 2020;12: e6864.
4. Scamardo MS, Dolce P, Esposito EP, Raimondi F, Triassi M, Zarrilli R. Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2013-2017. *Ital J Pediatr* 2020;46:34.
5. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72: 653-69.
6. Köseoğlu H, Alışık M, Başaran M, Tayfur Yüreklü Ö, Solakoğlu T, Tahtacı M, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2018;29:348-53.
7. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47: 326-32.
8. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules* 2010;15: 8890-903.
9. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/ disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med* 2015;33:1567-71.
10. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine* 2016;51:47-51.
11. Asci A, Surmeli-Onay O, Erkekoglu P, Yigit S, Yurdakok M, Kocer Gumusel B. Oxidant and antioxidant status in neonatal proven and clinical sepsis according to selenium status. *Pediatr Int* 2015; 57:1131-7.
12. Hedstrom AB, Gove NE, Mayock DE, Batra M. Performance of the Silverman Andersen Respiratory Severity Score in predicting PCO2 and respiratory support in newborns: a prospective cohort study. *J Perinatol* 2018;38:505-11.
13. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010;48:749-62.
14. Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, Lang J, Rahman T, Granland C, et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm Med* 2019;19:71.

15. Aydoğan S, Akduman H, Dilli D, Koyuncu E, Çitli R, Erel Ö, et al. The role of thiol-disulfide homeostasis in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;1-7.
16. Kara SS, Erel O, Demirdag TB, Cura Yayla BC, Gulhan B, Neselioglu S, et al. Alteration of thiol- disulphide homeostasis in acute tonsillopharyngitis. *Redox Rep* 2017;22: 205-9.
17. Zhang Q, Ju Y, Ma Y, Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(45):e13087.
18. Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, Spratt H, Kurosky A, Casola A, et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1550-60.
19. Kratzer E, Tian Y, Sarich N, Wu T, Meliton A, Leff A, et al. Oxidative stress contributes to lung injury and barrier dysfunction via microtubule destabilization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;47:688-97.
20. Andrades M, Ritter C, de Oliveira MR, Streck EL, Moreira JC, Pizzol FD. Antioxidant treatment reverses organ failure in rat model of sepsis: role of antioxidant enzymes imbalance, neutrophil infiltration, and oxidative stress. *J Surg Res* 2011;167:307-13.
21. Ginter E, Simko V, Panakova V. Antioxidants in health and disease. *Bratisl Lek Listy* 2014;115:603-6.
22. ekin Koruk S, Aksoy N, Hamidanoglu M, Karsen H, Unlu S, Bilinc H. The activity of paraoxonase and arylesterase in patients with osteomyelitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72: 513-7.
23. Duygu F, Tekin Koruk S, Aksoy N. Serum paraoxonase and arylesterase activities in various forms of hepatitis B virus infection. *J Clin Lab Anal* 2011;25:311-6.
24. Esen R, Aslan M, Kucukoglu ME, Cıkman A, Yakan U, Sunnetcioglu M, et al. Serum paraoxonase activity, total thiols levels, and oxidative status in patients with acute brucellosis. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127:427-33.