

# Sepsis ve prokalsitonin

## *Sepsis and procalcitonin*

**Özgür Günel, Hüseyin Şener Barut**

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. Ö. Günel, Yrd. Doç. Dr. Ş. Barut) Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-60100 Tokat

### **Özet**

Sepsis, bir çok sistemi etkileyen, hemodinamik değişikliklere yol açan, şok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar giden ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır. Tedavideki yeni gelişmelere rağmen mortalitesi hala yüksektir. Enfeksiyon ile enfeksiyon dışı sistemik inflamatuvar durumların ayırımının hızlı bir şekilde yapılarak uygun tedaviye başlanması hastaların morbidite, mortalite ve bakım maliyetlerinin azalmasını sağlayacaktır. Prokalsitonin son yıllarda enfeksiyon belirteçlerine eklenen yeni bir parametredir. Prokalsitonin (PCT); ciddi enfeksiyonların tanısında kullanılan daha hızlı ve daha iyi bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir. Bu yazıda prokalsitoninin sepsis tanısı ve prognozunu belirlemedeki öneminden bahsedilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Sepsis, prokalsitonin

### **Abstract**

Sepsis is a fatal infection disease affecting many of the systems, causing hemodynamic changes, organ dysfunction and even organ failure. Despite the new developments in the treatment, its mortality is still high. Starting the suitable treatment rapidly after the separation between the infection and systemic inflammatory cases out of infection will provide to reduce morbidity, mortality and care costs of the patients. Procalcitonin (PCT) is a new parameter added to the infection markers recently. PCT is occurred to be more rapid and better marker used in diagnosis of serious infections. Besides, PCT can be used to follow the response to the treatment and the prognosis in this patient group. In this report, it is mentioned that PCT is important to diagnose sepsis, and to determine the prognosis of sepsis.

**Keywords:** Sepsis, procalcitonin

**Geliş tarihi/Received:** 05 Ağustos 2009; **Kabul tarihi/Accepted:** 01 Aralık 2009

### **İletişim Adresi:**

Dr Özgür Günel, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-60100 Tokat. Eposta: ozgurgunald@gmail.com

### **Giriş**

Şiddetli sepsis (enfeksiyona sekonder akut organ disfonksiyonu) ve septik şok (şiddetli sepsisle birlikte sıvı tedavisine yanıt vermeyen hipotansiyon) her yıl dünyada yaklaşık 750.000 insanı etkileyen, buların dötte birinin ölümüne yol açan ve insidansı giderek artan bir sağlık problemidir [1]

Enfeksiyon odağının etkin bir şekilde ortadan kaldırılamadığı veya uygun tedavi edilemediği durumlarda sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişimi söz konusu olabilir. Sepsiste tıpkı miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olay benzeri acil durumlarda olduğu gibi tedaviye erken ve etkin bir şekilde başlanması önemlidir. Bu nedenle sepsis ve benzeri sendromların tanımlarını iyi bilmek, buna bağlı olarak erken dönemde tanımak ve tedaviye başlamak hayati önem taşımaktadır [2].

## Tanımlar

1992 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri'nin (Society of Critical Care Medicine-SCCM) biraraya gelerek sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belli standartları getirmek üzere yaptığı uzlaşma toplantısında sepsis için enfeksiyon tanımı yapılmış ve 'Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu' (Systemic inflammatory response syndrome-SIRS) tanımı getirilmiştir. Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması SIRS olarak tanımlanır;

1. Vücut ısısının  $>38$  0C veya  $<36$  0C olması
2. Kalp atım hızının  $>90$ /dk olması
3. Solunum hızının  $>20$ /dk veya PaCO<sub>2</sub>  $<32$  mmHg olması
4. Lökosit sayısının  $>12000$  /mm<sup>3</sup> veya  $<4000$  /mm<sup>3</sup> olması veya periferik yaymada %10'un üzerinde band formunun bulunmasıdır.

Sepsis ise enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar cevap olarak tanımlanır. Enfeksiyon sonucu SIRS bulgularının iki veya daha fazlasının bulunmasıdır. Sepsiste enfeksiyonun şiddeti ise; sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak kategorize edilmiştir [3].

Bahsedilen tanımlar kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmış ancak patofizyolojideki yeni bilgiler ve buna bağlı yaklaşımlarla tanımlamaları yeniden gözden geçirme gereği duyulmuştur [2].

Bu amaçla sepsisle ilgilenen dernekler olan; ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Surgical Infection Society (SIS)'nin destekleri ile Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı Aralık 2001'de Washington'da toplanmış ve bu toplantıda, sepsis fizyopatolojisindeki gelişmeleri ve 1992 tanımları göz önünde bulundurularak, sepsis tanımı yeniden gözden geçirilmiştir. Bu toplantıda sepsis tanısı için henüz bir standart olmadığı ve önerilerin ancak hasta başında klinisyenin karar vermesine yardımcı olacağı vurgulanmıştır. SIRS tanımları 1992 tanımlarıyla genel olarak aynıdır ve enfeksiyona bağlı olan veya olmayan birçok nedenle başlayan sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmıştır. Araştırmacılar SIRS'ı sepsisten ayırt etmek için kullanılan kriterlere ilaveten serumda IL-6, PCT veya C-reaktif protein (CRP) artışının kullanılabileceği yorumunu yapmışlardır. SIRS belirteçleri özgül olmadığı için 2001 uzlaşma toplantısında 'enfeksiyona sistemik inflamasyon yanıt' belirteçleri eklenmiştir (Tablo 1) [4].

Bazı durumlarda sepsisin ilk belirtileri hemodinamik instabilite veya organ yetmezliği olabilir. Bu nedenle bu tabloya organ fonksiyon bozukluklarına ait parametreler de eklenmiştir. Belirlenen parametrelerin dışında klinisyenin hasta başındaki değerlendirmesi önemlidir. Enfeksiyon varlığı kanıtlanmamış olsa bile klinisyen tarafından hastanın 'septik görüntüsü'nün saptanması değerli bir kriterdir [4].

Enfeksiyon varlığını hemen her zaman kanıtlamak mümkün olmayabilir. En azından tanı sırasında kanıtlamak mümkün olmayabilir ve kültür sonuçlarını beklemek gerekebilir. Böyle bir durumda kuvvetle olası bir enfeksiyondan bahsedilebilir. Eğer beraberinde SIRS da varsa bu durumda kuvvetle muhtemel sepsisten bahsedilir [2]

## Epidemiyoloji

Martin ve ark. [5] ABD'de 1979 yılından 2000 yılına kadar 10.319.418 sepsis vakası izlendiğini ve bunun hastaneye yatan hastaların %1.3'ünü oluşturduğunu bildirmişlerdir.

1997-98 yılları arasında sekiz ülkede ve 28 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) toplam 14.364 hastada yapılan çalışmada 3034 enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyon saptanan hastalarda %28 sepsis, %24 ağır sepsis, %30 septik şok tanımlanırken, %18 hasta sınıflandırılmamıştır. Mortalite enfekte olmayan hastalarda %16.9 oranında iken hastane enfeksiyonu olan hastalarda %53.6'ya yükseldiği gözlenmiştir [6].

Sepsis bildirimi zorunlu bir hastalık olmadığından, gerçek sıklığı konusunda kesin rakamlar söylemek mümkün değildir. Ancak sepsis oluşumunda konak ve çevresel faktörler etkili olduğundan sıklığı hasta popülasyonları arasında farklılık göstermektedir. Ülkemizde toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla beraber YBÜ'deki nozokomiyal bakteriyemi/sepsis insidansı %7.6-15.8 arasında bildirilmektedir [7].

Hastane kaynaklı sepsisler gittikçe artan sıklıkta görülmektedir. Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam süresinin uzaması, immünesupresif ilaçların kullanımı, teşhis veya tedavi amacıyla invaziv tekniklerin yaygın kullanılması sepsis görülme sıklığını arttırmaktadır. Sepsisin görülme sıklığı hastaneden hastaneye değişmektedir [8].

**Tablo 1. Sepsisin tanı kriterleri [4].**

Enfeksiyon
Gösterilmiş veya şüphe edilen enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları:
Genel parametreler
Ateş (vücut ısı >38.3 0C) veya Hipotermi (vücut ısı <36 0C)
Kalp atım hızı >90/dk veya yaş için normal değerden >2 SD*
Takipne >30/dk
Mental durum değişikliği
Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi 24 saatte >20ml/kg
Hiperglisemi (diyabetin olmadığı durumlarda plazma glikozu >110mg/lt)
İnflamatuvar parametreler
Lökositoz (beyaz küre sayısı >12000/µl) veya lökopeni (beyaz küre sayısı < 4000 /µl)
>%10 immatür formun olduğu normal beyaz küre sayısı
Plazma CRP'nin normal değerden >2 SD*
Plazma prokalsitonin (PCT) değerinin normal değerden >2 SD*
Hemodinamik parametreler
Arteriyel hipotansiyon ( sistolik kan basıncının <90 mmHg, ortalama arteriyel basıncın <70 veya sistolik kan basıncının yetişkinlerde >40 mmHg düşmesi veya yaşa göre normal değerden <2 SD* olması)
Mikst venöz oksijen saturasyonu >%70
Kardiyak indeks >3.51 min-1 m-2
Organ disfonksiyon parametreleri
Arteriyel hipoksemi (PaO2/FIO2 <300)
Akut oligüri (en az 2 saat idrar çıkışı <0.5 mL/kg-1h-1)
Kreatininde ≥0.5 mg/dl artış
Koagülasyon anormallikleri (internasyonal normalizasyon oranı (INR) >1.5 veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı >60 s)
İleus
Trombositopeni (trombosit sayısının <100000 /µ l)
Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dl)
Doku perfüzyon parametreleri
Hiperlaktatemi (>3 mmol/l)
Kapiller doluşta azalma veya deride renk değişikliği
(*SD: Standart deviasyon)

## Etiyoloji

SIRS etiyojisi enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan olarak ayrıldığında enfeksiyöz etkenler arasında en sık bakteriler, bunları takiben sırasıyla mantarlar, virüs ve parazitler gelir. Non-enfeksiyöz nedenler ise çoğul travma, majör cerrahi, pankreatit, yanık, hemoraji ve iskemi olarak sayılabilir [3].

İnfekte vakaların yaklaşık yarısını alt solunum yolu enfeksiyonları, yaklaşık %20'sini abdominal enfeksiyonlar, geri kalanını ise cilt, kemik, yumuşak doku enfeksiyonları ve meningokoksemi gibi diğer çeşitli enfeksiyonlar oluşturur. Vakaların %10-15'inde birden

çok odakta enfeksiyon görülürken, %10'unda multipl patojen izole edilmektedir [9].

Toplum ve hastane kökenli sepsislerde bakteriler en yaygın patojenlerdir. Sepsise neden olan mikroorganizmaların türleri sepsisin hastane içi ya da dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik gösterir [8]. Toplumdan kazanılmış sepsis olgularında en sık etkenler *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Escherichia coli*'dir. Anaerob bakteriler ve mantarlar, toplumda gelişen sepsislerde daha az oranda etken olabilir. Hastane kökenli sepsis etkenleri yıllara göre değişiklik göstermiştir. Nozokomiyal sepsislerde en sık etkenler; *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterococcus* türleri, *E.coli* ve diğer enterik bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer nonfermentatif bakteriler, *Candida albicans* ve diğer kandidalardır. Anaeroplara nozokomiyal sepsislerde etken olarak izole edilmesi düşük orandadır [8,10].

Dimirdağ ve ark. [11] 40 sepsisli hastada yaptığı çalışmada en sık enfeksiyon odakları sırasıyla; pulmoner sistem, üriner sistem, kan dolaşımı ve intraabdominal bölge olarak saptanırken, hastaların %47'sinde gram negatif bakteriler, %22'sinde gram pozitif bakteriler ve %10'unda mantarlar etken olarak saptanmıştır.

### Tanı

Sepsis tanısında tam kan sayımı, biyokimyasal testler, kan gazları, koagülasyon parametreleri, endotoksin seviyesi, C-reaktif protein ve PCT, sitokinler, nükleozom, İnter alfa inhibitör protein (İαIp) gibi özgül olmayan laboratuvar testleri ile birlikte mikrobiyolojik ve radyolojik yöntemler kullanılmaktadır [12-15].

### Prognoz

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen ölüm oranları %20-80 arasında bildirilmektedir [8]. Yapılan çalışmalarda sepsis evrelerinde mortalite oranları SIRS'ta %6-27, sepsiste %0-36, ağır sepsiste %18-52 ve septik şokta %46-82 arasında bildirilmektedir [16].

Son yıllarda beş önemli gelişme sepsiste prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir [17].

- Erken hedefe yönelik tedavi
- Aktive protein C tedavisi
- Kortikosteroid ve mineralokortikoid tedavisi
- Hiperglisemide yoğun insülin tedavisi
- Mekanik ventilasyon tedavisi altındaki hastalarda düşük tidal volüm, yüksek pozitif ekspiriyum sonu basınç (PEEP) uygulanması.

Ciddi enfeksiyonlar ile enfeksiyöz nedenlere bağlı olmayan sistemik inflamasyonların oluşturdukları klinik tablolar birbirine çok benzemektedir. Bu iki durumun ayırıcı tanılarının yapılabilmesi, hastalara gereksiz antimikrobiyal tedavi uygulanmasını önleyerek, uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmasını sağlayacaktır. Böylece morbidite, mortalite ve bakım maliyetlerinin de azalması mümkün olabilecektir [18].

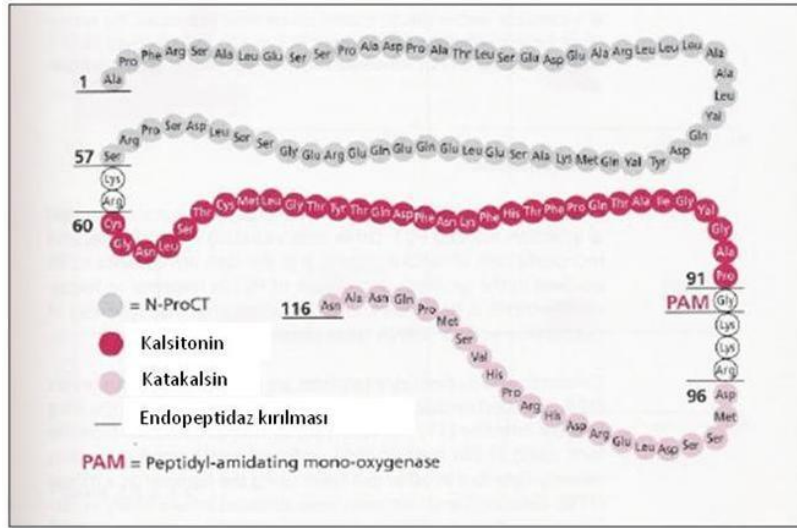
İnflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve immün yanıtı gösteren birçok laboratuvar parametresi vardır. Prokalsitonin kullanılan enfeksiyon belirteçlerine son yıllarda eklenen yeni bir parametredir. PCT; vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir [19].

### Prokalsitonin

Prokalsitonin, 116 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir ve tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir [19-23].

İnsan PCT'si, 11p15.4 kromozomunda lokalize Calc-I geni tarafından kodlanır. Prokalsitonin sentezi, Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 amino asitlik öncül protein olan preprokalsitonin translasyonu ile başlar. Moleküler ağırlığı yaklaşık 16

kilodalton olan preprokalsitoninde; PCT'nin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur (Şekil 1). Spesifik proteoliz ile bu proteinden başlangıçta 116 amino asitlik PCT ve daha sonra 32 amino asitlik kalsitonin hormonu açığa çıkar [19,21].



**Şekil-1. Prokalsitonin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü [19].**

Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından PCT'nin intrasellüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır [19,23]. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur [19, 21].

Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanmasında bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır [19, 21, 22]. İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı da bilinmektedir [19, 22, 24]. PCT'nin dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da sentezlenebileceği düşünülmüş ancak sağlıklı gönüllülerin kanlarına in vitro endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde PCT artışı gösterilememiştir [25].

### **Prokalsitoninin fizyolojik özellikleri**

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- $\alpha$ , en güçlü PCT indükleyicileridir [19, 22]. Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini injeksiyonu ile PCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Endotoksin injeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada PCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner [19, 20].

PCT, in vivo koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır [19]. PCT'nin tanımlanmasını; oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin mevcut olması kolaylaştırmaktadır [21,26].

Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml). PCT nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir [19].

Plazma PCT konsantrasyonu 0.5-2 ng/ml arası ise hafif yükselmiş, 10 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, 1000'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Bu

kadar yüksek PCT değerleri sadece ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de çoklu organ yetmezlik sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome-MODS) ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel ya da paraziter olmayan hastalıklarda PCT değerleri genellikle <2 ng/ml olarak bulunur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste PCT plazma konsantrasyonları 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değişen düzeylerde saptanmıştır [19].

Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalanması olasıdır. PCT atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların kanlarında PCT birikiminin olmadığı ve plazma PCT düzeylerinin azalması yönünden böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ile böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasında bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir [19].

### **Tarihçe**

Enfeksiyonlar sırasında PCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır. 1980'li yılların sonlarında tiroid kanserleri ve bazı akciğer karsinomalarında kalsitonin gibi PCT'nin de arttığı gösterilmiştir. Yine aynı yıllarda ciddi enfeksiyonu olan hastalarda immunoreaktif kalsitonin değerlerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Fakat olasılıkla bu yükseklik kalsitoninden çok, özgül tanımlama yöntemi olmaması nedeniyle saptanamayan PCT yüksekliği ile ilişkili olarak düşünülmektedir. 1992'de yanıklı hastalarda, PCT salınımının orta düzeyde olduğu, ancak septik komplikasyonu olanlarda kalsitonin değerleri normalken, PCT'nin çok yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir [21].

İlk kez 1993 yılında ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda, serum PCT düzeylerinin çok yükseldiği ve antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır. Bunu izleyen pek çok çalışmada, PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Buna karşın viral enfeksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur. Ayrıca bakteriyel endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerle ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da PCT üretiminin uyarıldığı klinik ve deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır [19].

### **Prokalsitonin ve sitokinler**

Bakteriyel endotoksinlerin injeksiyonu sonrası gelişen hızlı PCT yükselmesinin proinflamatuvar sitokinlerde meydana gelen indüksiyon ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel endotoksinin intravenöz injeksiyonu sonrasındaki PCT artışı, TNF- $\alpha$  ve IL-6 artışından sonra gelmektedir. Endotoksin injeksiyonu sonrasında TNF- $\alpha$  90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada doruk değerine ulaşmaktadır. PCT konsantrasyonları ise 3-6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8. saatlerde en yüksek değerlere ulaşmaktadır. PCT artışına rağmen, endotoksin injeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişim izlenmemektedir. İnflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra PCT değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF- $\alpha$  ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir [19,22].

Ayrıca nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte TNF, IL-1, IL-2 ve IL-6 verilmesi de PCT düzeyinde bir artışa yol açmaktadır. Kanser tedavisi için TNF ya da IL-2 uygulanan hastalarda da PCT'nin önemli miktarda salınımı gözlenmektedir [19, 21, 22].

TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; PCT'nin aksine bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonu sırasında, cerrahi sonrasında, viral enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselebilir. PCT ise seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir [19,22].

IL-6, ciddi hastalıklarda immün yanıtı gösteren oldukça güvenilir bir parametredir. Güncel çalışmalar sepsisin şiddeti ile orantılı olarak IL-6 düzeylerindeki artışı doğrulamıştır. Ancak PCT'nin, sepsisin seyri ve prognozunda IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmektedir [19].

IL-8 plazma konsantrasyonları enfeksiyon dışı etiyolojilerde anlamlı düzeyde farklıdır. Ödematöz ve steril pankreatitli hastalar ile enfeksiyöz pankreatitli hastalar karşılaştırıldığında IL-8'in, PCT'ye göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir [19].

Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş PCT'de görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda; tekrarlayan endotoksin injeksiyonları TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, PCT değerlerinde belirgin bir azalma yapmadığı saptanmıştır. PCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir [19].

CRP karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. PCT'ye benzer şekilde enfeksiyonlarda ve özellikle de bakteriyel enfeksiyonlarda yükselir. CRP, enfeksiyonların seyrinin izlenmesinde de kullanılabilir bir belirteçtir. Ancak, PCT'den farklı olarak hafif inflamatuvar reaksiyonlar da CRP'yi uyarabilir. CRP plazma düzeyleri viral enfeksiyonlar, transplantasyonu takiben gelişen akut rejeksiyonlar, cerrahi sonrası gibi durumlarda yükselebilmektedir [19].

Ciddi enfeksiyonlar, sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda CRP'nin duyarlılığı PCT'den yüksek, ancak özgüllüğü daha düşük bulunmaktadır. Bu yüksek duyarlılık bazı klinik durumlarda yararlı olabilse de yoğun bakım hastalarında bir sakınca olarak yorumlanmaktadır. Bunun nedeni, enfeksiyon düzeldiği ya da septik tablo gerilediği halde CRP düzeylerinin hala yüksek değerlerde ölçülebilmesidir. Ayrıca akut bakteriyel enfeksiyon bulunmadığı durumlarda da patolojik CRP değerleri saptanmıştır [19,24].

Sonuçta, CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; özgül olmayan uyarılarla da indüklenmekte, PCT'den daha yavaş olarak artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde saptanmakta, bakteriyel inflamasyonu diğer inflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır. PCT bu nedenlerden CRP ve sitokinlere göre klinik durum ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir [19].

Farklı klinik durumlarda prokalsitonin yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda PCT artışının önemsiz olduğu (nadiren 1 ng/ml'yi aşabileceği) buna karşın bakteriyel kökenli ciddi sistemik enfeksiyonlarda PCT serum konsantrasyonunun 20 ng/ml'den 200 ng/ml'ye kadar ulaşabileceği ve serum düzeylerindeki artışın hastalığın şiddeti ile uyumlu gibi gözlemlendiği bildirilmektedir [27,28].

Clec'h ve ark.[29] yaptığı bir çalışmada septik şoku olan hastalarda, olmayanlara göre PCT seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Ölen hastalarda da PCT seviyesi yaşayan hastalara oranla daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada gram negatif ve gram pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonu olan hastalarda PCT oranları arasında fark gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda PCT'nin bakteriyel kökenli septik şoklu hastalarda hem tanısal hem de prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır.

Sepsis ile SIRS ayırıcı tanısında prokalsitonin duyarlılığı %85, özgüllüğü %91 olarak bulunmuştur [30].

Ghorbani yaptığı çalışmasında prokalsitonin yüksekliği ile septik sok, pozitif kan kültürü ve mental disfonksiyon arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmada prokalsitonin seviyesindeki yüksekliğin septik şoku, SIRS ve enfeksiyonun diğer evrelerinden ayırmada önemli olduğunu bildirmiştir [31].

Lee ve ark. [32] acil servis hastalarında yaptığı çalışmada serum prokalsitonin seviyesinin sepsisin şiddetiyle ilişkili olduğunu ve acil serviste sepsise bağlı mortaliteyi tahmin

etmede PCT'nin kullanılabilceğini bildirmiştir.

PCT'nin sistemik lupus eritematozis (SLE), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler gibi otoimmün hastalıkların akut alevlenmelerinde CRP ve IL-6 gibi diğer inflamasyon göstergelerinden farklı olarak etkilenmediği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu hastalıklarda enfeksiyon gelişmesi halinde CRP veya IL-6 enfeksiyon tanısında yardımcı olamamaktadır. Buna karşın bu hastalıklarla birlikte bakteriyel enfeksiyon varlığında PCT enfeksiyon tanısı açısından önemli bir gösterge olarak kullanılabilmektedir [33].

Sepsisle ilişkili ARDS'si (Acut Respiratory Distress Syndrome) olan hastalarda diğer ARDS'li hastalara göre ARDS'nin başlangıcından sonraki 72 saat içinde PCT serum düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bildirilmektedir [34].

Niederman nozokomiyal pnömoniyle ilgili yaptığı çalışmada şiddetli hastalığın klinik bulguları olmayan ve PCT seviyesi düşük (<0.25 microg/L) olanlara antibiyotik başlanmamasını önermiştir. Yine bu çalışmasının sonucunda tedaviye yanıtın izlenmesinde ve tedavinin kısa sürede kesilmesinde seri PCT ölçümlerinin önemli olduğunu bildirmiştir [35].

Brunkhorst ve ark.[36] çalışmalarında PCT'nin 2 ng/ml ve üzeri eşik değerleri için, sepsis ve septik şok tanısında duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %86 olarak bildirilmiştir.

Yetişkinlerde PCT, septik şok ile kardiyojenik şokun ayırımında CRP, IL-6 ve TNF'den daha iyi bir belirleyicidir [28].

Farklı klinik tablolarda beklenen PCT düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Farklı klinik tablolarda beklenen PCT değerleri [19].**

Klinik durum	PCTdüzeyi (ng/ml)
Normal kişiler	<0.5
Kronik inflamatuvar süreçler ve Otoimmün hastalıklar	<0.5
Viral enfeksiyonlar	<0.5
Hafif ve orta şiddette bakteriyel lokal enfeksiyonlar	<0.5
Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu	
Çoklu travma	0.5-2
Yanıklar	
Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar	
Sepsis	>2 (sıklıkla 10-100)
Çoklu organ yetmezlik sendromu	

### **Prokalsitonin kullanım alanları**

PCT, bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanımı önerilen bir parametredir. Bakteriyel enfeksiyonlar dışında; akut sıtma ve fungal enfeksiyonlarda da yüksek plazma konsantrasyonlarında bulunmuştur. Lokal bakteriyel kolonizasyon, kapsüllü apseler ve sınırlı lokal enfeksiyonlarda plazma konsantrasyonlarında artış görülmez. Bir üstünlüğü de, immünsuprese hastalarda yeterli uyarı mevcut ise indüklenebilmesidir [19, 21, 20].

PCT'nin klinik yararının kanıtlandığı disiplinler şunlardır [19].

#### *a) Dahili birimler*

- Sepsisin erken ve güvenilir tanısında ve sepsis ciddiyetinin saptanmasında
- Akut pankreatitte; enfeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında ve biliyer pankreatiti toksik etiyolojiden erken dönemde ayırt etmede
- Nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyöz etyolojisinin belirlenmesinde
- Otoimmün hastalıklarda; viral enfeksiyon veya akut atağı, akut bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede



- Akut respiratuar distres sendromunda enfeksiyöz ile nonenfeksiyöz etyolojiyi ayırt etmede

*b) Hematoloji ve onkoloji*

- İmmünsüprese hastaların izlenmesinde
- Kemoterapi sonrasında nötropenik hastaların izlenmesinde
- Onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile enfeksiyöz etiyolojilerin ayırıcı tanısında
- Viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında
- c) Transplantasyon
- Akut organ reddi veya viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede
- Transplantasyon öncesi akut bakteriyel enfeksiyonun dışlanmasında

*d) Pediatri*

- Akut menenjitte bakteriyel ve viral etiyolojilerin ayırımında,
- Yenidoğan ve süt çocuklarındaki akut ateş durumunda, sistemik bakteriyel enfeksiyon veya sepsisi diğer ateş nedenlerinden ayırt etmede kullanılır.

*e) Cerrahi ve yoğun bakım ünitesi*

- Postoperatif bakteriyel veya septik enfeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak,
- Enfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının izlenmesinde,
- Peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin izlenmesinde,
- Sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların izlenmesinde,
- Sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin izlenmesinde kullanılır.

Sonuç olarak, bir enfeksiyon hastalığının tanısında en değerli yöntem, etkenin izole edilerek belirlenmesi olmasına karşın, bu her zaman olanaklı olmayabilir ve hastanın tanısının acil olarak konulması gerekebilir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki PCT, ağır bakteriyel enfeksiyonların ve sepsisin erken dönemde tanımlanmasında önemli bir belirteçtir.

## **Kaynaklar**

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29: 1303-10.
2. Yorgancı K, Sayek İ : Sepsis ve ilgili tanımlamalar. *Yoğun bakım dergisi* 2005; 5: 75-79.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. ACCP/SCCM Consensus Conference : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCC/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definition conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-56.
5. 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: 1546-54.
6. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Plazzo M, Moreno R, Boulme R, Lepage E, Le Gall JR. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-121.
7. Öncü S. Sepsisi tanıyormuyuz ? *ANKEM Derg* 2006; 20: 40.
8. Doğanay M. Sepsis.. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2002, 621-36.
9. Nee P.A. *Emerg Med J* 2006; 23: 713-17.

10. Weinstein MP, Towns ML, Quartery SM. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584.
11. Dimirdağ K, Özden M, Gödekmerdan A, Cihangiroğlu M. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF- $\alpha$  ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2003; 16: 21-4.
12. James K. Cellular and humoral mediators of inflammation. *Clinical Laboratory Medicine*. 2th ed. McClatchey KD (ed): Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002, 1426-47.
13. Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 10-32.
14. Lynn WA. Sepsis : Infectious Diseases: volume one, section 2. Armstrong D, Cohen J. (eds) Mosby: London; 1999, p: 613-27.
15. Zeerleder S, Zwart B, Wuillemijn WA, Aerden LA, Groeneveld ABJ, Caliezi C, Nieuwenhuijze AEM, Mierio GJ, Eerenberg AJM, Lammle B, Hack CE. Elevated nucleosome levels in systemic inflammation and sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1947-51.
16. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 3-9.
17. Çelikel T : Sepsis : Genel bakış. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005; 5: 73-4.
18. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 398-404.
19. Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York), 2000.
20. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:1-9.
21. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-88.
22. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57-61.
23. Oczenski W, Fitzgerald R:D and Swarcz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European Journal of Anesthesiology* 1998; 15: 202-09.
24. Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora* 1999; 4: 151-55.
25. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34-5.
26. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.
27. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-18.
28. Gandrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrer M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875-81.
29. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse J.P, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1166-9.
30. Balcı C, Sungurtekin H, Gürses E. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis. *Critical Care* 2003; 7: 85-90.
31. Ghorbani G. Procalcitonin role in differential diagnosis of infection stages and non

- infection inflammation. *Pak J Biol Sci* 2009; 12: 393-6.
32. Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC, Chiang WC, Wang JL, Sun HY, Chen SC, Chen WJ, Hsueh PR. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin and C-reactif protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock* 2008; 29: 322-7.
  33. Brunkhorst R, Ebenhard OK, Haubitz M, Brunkhorst EM. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 199-201.
  34. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27: 2172-6.
  35. Niederman MS. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 127-32.
  36. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 148-52.