

Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge; Prokalsitonin

Procalcitonin as a marker of bacterial infection

Gönen Çelebi(*), Yücel Taştan(**)

Summary

Because of the early diagnosis and treatment of bacterial infection markedly improves the outcome, the use of nonspecific screening tests for assesment of the potentially infected patient are often employed. Inflammatory markers currently in use, such as leucocyte count, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate do not reliably differentiate between bacterial and viral infection. The ability to screen for bacterial infection has been evolving over time. Procalcitonin is a newer marker of bacterial infections. The use of procalcitonin test in the assesment of the potentially infected patient will be briefly reviewed in this paaper.

Key words: *procalcitonin, C-reactive protein, bacterial infection, viral infection*

Giriş

Çocukluk çağında ateş çoğunlukla kendiliğinden iyileşen, basit viral enfeksiyonlardan kaynaklanır. Fakat yaşamı tehdit eden ciddi bakteriyel enfeksiyonlara da eşlik eder. Bu nedenle ateşin bakteriyel mi yoksa viral bir etkenden mi kaynaklandığının kısa sürede belirlenmesi tedavi yaklaşımı için oldukça önemlidir. Çocukluk çağında viral enfeksiyonlarla çok sık karşılaşmaktadır ve bunlarda antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Bakteriyel enfeksiyonlarda ise erken ve etkili antibiyotik tedavisi yaşam kurtarıcı olmaktadır. Fakat ateşli çocuklarda bakteriyel-viral enfeksiyonların kısa sürede ayırımına yardımcı olabilecek, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, maliyeti düşük bir laboratuvar göstergesi henüz bulunmamaktadır. Bakteriyel enfeksiyonların tanısı için 'altın kural' kültürde etkenin üretilme-

sidir. Ancak günlük uygulamada kültür alınması ve etkenin üretilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca kültürün sonuçlanması için de zamana ihtiyaç vardır. Diğer taraftan her ateşli durumda ciddi bakteriyel enfeksiyon kuşkusuyla antibiyotik kullanımı bir taraftan toplumda dirençli bakterilerin giderek artmasına diğer taraftan ise bu basit hastalıkların aile ve topluma olan maliyetinin artmasına neden olmaktadır. Bu yazının amacı son yıllarda bakteriyel-viral enfeksiyonların ayırıcı tanısında değerli olduğu bildirilen ve bir akut faz proteini olan prokalsitonin (PCT) hakkında bilgileri derlemek ve kendi deneyimimizi aktarmaktır.

Akut faz yanıtı

Bilindiği gibi bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda bozulan homeostazın yeniden sağlanması için ko-

(*) Bursa Sosyal Sigortalar Kurumu Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzm.Dr.

(**) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri Bilim Dalı, Doç.Dr.

Yazışma adresi: Dr. Yücel Taştan, 9. Kısım, B-12, D8, 34750, Ataköy/İstanbul, Tel: 212 413 84 84, e-mail: tastan@istanbul.edu.tr

nakta birçok fizyolojik değişiklikler olur. Bu sistemik değişiklikler, genel olarak akut faz yanıtı olarak bilinir ve metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları kapsar. Enfeksiyon etkeni veya ürünlerinin uyarısıyla aktive olan makrofajlar salgıladıkları sitokinlerle (TNF, IL-1 ,IL-6) bu akut faz yanıtını başlatırlar (1-3). Günlük uygulamada akut faz yanıtları bakteriyel ile viral enfeksiyonların ayırımı için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, çomak sayısı ve oranı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi klinikte en sık kullanılan akut faz yanıtlarıdır.

Ateşli hastalıklarda lökosit sayısının $> 15000/\text{mm}^3$ veya $< 5.000/\text{mm}^3$, mutlak nötrofil sayısının $>10000/\text{mm}^3$ den veya çomak sayısının $>1.500/\text{mm}^3$ veya çomak oranının %20'den fazla olması bakteriyel enfeksiyon riskinin varlığını gösterir. Fakat bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında yeterli değildir (1,3-5).

Eritrosit sedimentasyon hızı, yaygın olarak kullanılan ucuz ve basit bir yöntemdir. Eritrosit sedimentasyon hızı eritrositlerin çökmesi ile ilgilidir. Eritrosit agregasyonu serumdaki fibrinojen, albumin, immunglobulinler ve alfa-globulin seviyesi gibi çok sayıda parametreden etkilenir. Bu parametrelerdeki artış belirli bir süreyi gerektirdiğinden Eritrosit sedimentasyon hızında artış geç dönemde ortaya çıkar. Bu nedenle akut dönemde veya başlangıçta bakteriyel viral enfeksiyon ayırımında Eritrosit sedimentasyon hızı faydalı olamamaktadır (6-9).

C-reactive protein, karaciğer hücrelerinden salgılanan bir proteindir. Sağlıklı insanlarda serumda çok düşük düzeyde ($<1\text{mg/dl}$) bulunabilir. Doku hasarının olduğu durumlarda ilk 12-18. saatten itibaren oldukça yüksek düzeylere erişebilir. Yarılma ömrü ise 25-30 saattir. C-reactive protein yanıtı spesifik bir bulgu değildir ve iyi bir klinik değerlendirmeye birlikte yorumlanmalıdır. Viral enfeksiyonlarda düşük akut bakteriyel enfeksiyonlarda ise CRP'nin serum düzeyi yükselmektedir (10-14). Fakat adenovirüs, sitomegalovirüs, influenza, kabakulak, kızamık virüsü ve diğer virüslere bağlı enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir (10). Akut bakteriyel enfeksiyonlar yanında kollajen doku hastalıkları, malign hastalıklar ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan durumlarda da CRP düzeyi artmaktadır (10). Hastalığın ilk 12 sa-

atında CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Bakteriyel enfeksiyon şüphesi var ise CRP'nin seri ölçümleri yapılmalıdır (15).

Bakteriyel viral enfeksiyonları kısa zamanda, ucuz, her laboratuvarında belirlenebilecek bir gösterge ile saptamak için günümüzde de çabalar sürdürülmektedir. Son yıllarda bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında serum PCT düzeyinin faydalı olabileceği bildirilmektedir.

Prokalsitonin nedir ?

Kalsitonin tiroid bezinden salgılanan bir hormondur ve kalsiyum metabolizması ile ilgilidir. Kalsitoninin bir prekürsörü olan PCT ise 116 amino asitten oluşan molekül ağırlığı 13 kilodalton olan bir proteindir. Prokalsitonin'in amino asit dizilimi kalsitonin ile aynıdır ve onun bir prohormonudur. Prokalsitoninin nereden salgılandığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, büyük bölümünün karaciğerden salgılandığı düşünülmektedir. Prokalsitonin in vitro ve in vivo çok stabil bir proteindir ve aktif hormon olan kalsitonine dönüşmez (16-18). Sağlıklı insanların serumunda çok düşük bir miktarda PCT ($< 0.1\text{ng/ml}$) vardır (16,17). Prokalsitonin başlangıçta kalsitoninle çok karıştırılmıştır. Kalsitonin ve PCT sentezi kompleks bir olaydır, öncü bir peptid olan 141 amino asitlik preprokalsitoninin translasyonu ile başlar. Hücre içi proteoliz ile önce 116 amino asitlik PCT, daha sonra da 32 amino asitlik kalsitonin üretilir. Kalsitonin, kalsiyum metabolizmasını düzenlemek üzere dolaşıma salınır, yarılanma ömrü sadece birkaç dakikadır (17). Prokalsitonin'in kalsiyum metabolizmasıyla doğrudan bir ilişkisi olmamakla beraber, PCT'nin oldukça yüksek değerlere ulaştığı sepsis ve septik şoklu hastaların önemli bir kısmında aynı zamanda hipokalseminin de olması dikkat çekicidir. Tiroid bezinin medüller kanserinde kalsitoninle beraber PCT düzeyi de artar. Fakat ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyi yükselir fakat kalsitonin düzeyinde değişme olmamaktadır.

Prokalsitoninin ölçümünde donanımlı bir laboratuvar gereklidir. Bu yaygın olarak kullanımını engelleyici bir faktör olmaktadır. Ayrıca elde edilen serum düzeylerinin hangi düzeyde bakteriyel enfeksiyonu gösterdiği konusunda henüz görüş birliği sağlan-

miş olmaması çalışmalar arası kıyaslamaların yeterli olmamasına neden olmaktadır.

Tarihçe

İlk kez Assicot ve arkadaşları (19) 1993'de, sepsisli hastalarda PCT düzeyinin yüksek olduğuna dikkat çekmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda sepsisli olgularda kalsitonin düzeyi ile PCT düzeyi arasında bir korelasyon saptanamamıştır (20-23). Ayrıca, total tiroidektomi geçiren hastalarda enfeksiyon durumunda serum PCT düzeylerinin yükseldiğinin gösterilmesi, PCT kaynağının tiroid bezindeki C hücreleri olmadığını düşündürmüştür (19-21). Monneret ve arkadaşları, periferik kan hücrelerine lipopolisakaridten oluşan bir uyarı verdiklerinde IL-1, TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi sepsiste rol oynayan sitokin düzeylerinin arttığını fakat PCT düzeyinde herhangi bir değişim olmadığını gözlemlemişlerdir (20). Aynı araştırmacılar ortama sepsis patojeninde rol oynayan endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) eklediklerinde, prokalsitonin düzeyinde yine herhangi bir değişiklik saptanamamışlardır (4). Bu çalışma PCT kaynağının periferik kan hücreleri olmadığını ortaya koymaktadır. Günümüzde enfeksiyon sırasında salgılanan prokalsitoninin kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte karaciğer, akciğer ve barsaklardaki nöroendokrin hücrelerden salgılanabileceği düşünülmektedir (17).

Prokalsitoninin serumdan kaybolma yolu da tam olarak bilinmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, PCT birikmediği ve kan düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği görülmüştür. prokalsitoninin muhtemelen diğer plazma proteinleri gibi proteoliz sonucu parçalandığı düşünülmektedir (17). Prokalsitoninin biyolojik görevinin ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Enflamatuvar yanıt sırasında ortaya çıkışı bunun enflamasyonda bir görevinin olabileceğini düşündürmektedir. Prokalsitoninin immün yanıtta rol oynadığını ileri süren çok az sayıda çalışma vardır (17). Prokalsitoninin TNF gibi düşük dozda faydalı, aşırı dozda ise zararlı olabileceği bir hipotez olarak ileri sürülmektedir.

Sağlıklı bireylerde, az miktarda bakteriyel endotoksin enjeksiyonu prokalsitonin yapımını uyarır. Prokalsitonin düzeyi 2-3 saat sonra ölçülebilecek dü-

zeyeye yükselir, 6-8 saat içinde hızla artarak 12 saatte en yüksek düzeye erişir. Oniki saat süreyle de yaklaşık aynı düzeyde kalır. Sonraki iki gün içerisinde ise normal düzeyine iner. Prokalsitoninin yarı ömrü yaklaşık olarak 20-24 saat arasında değişmektedir (16). Brunkhorst ve arkadaşları (24), *Acinetobacter baumannii* ile enfekte olmuş bir solüsyonun hastaya yanlılıkla intravenöz yolla uygulandığında plazma PCT seviyesinin 2.5 saat sonra ölçülebilir düzeye (2.2 ng/ml), 13.5 saat içinde ise çok hızlı bir artışla (3000 kat) 268 ng/ml'ye eriştiğini gözlemlemişlerdir. Bu hastada PCT plazma yarı ömrü 22.5 saat olarak hesaplanmıştır. Ayrıca bu hastada PCT düzeyiyle CRP, TNF- α ve IL-6 düzeyi karşılaştırılmıştır. Enfekte solüsyon verildikten hemen sonra PCT'nin CRP'den daha önce yükseldiği saptanmıştır. Bu durum kliniğe uygulandığında erken dönemde enfeksiyonları belirlemede, CRP'e göre PCT'nin daha uygun bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür. Diğer taraftan IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler de erken dönemde artmaktadır. Fakat yarılanma ömürleri PCT'e göre oldukça kısa olması nedeniyle enfeksiyonları belirlemede PCT, bu sitokinlere göre üstünlük kazanmaktadır.

Prokalsitoninin laboratuvar koşullarında stabil bir molekül olması önemli bir avantajdır. Meisner ve arkadaşları (25) oda ısısında (25 °C) ilk üç saat içerisinde PCT plazma değerinin % 6.4, ilk 24 saat içerisinde % 12.3 azaldığını bildirmektedirler. Serum 4 °C de 24 saat saklandığında ise PCT düzeyinde azalma çok az miktarda olmaktadır (% 6.3). Tekrarlanan dondurulup eritmeler, alınan örneğin arter veya venöz kan olması serum PCT seviyesinde bir azalmaya neden olmamaktadır. Bu bulgular PCT'nin laboratuvar çalışmasına uygun bir parametre olduğunu göstermektedir.

Çalışmalar, bakteri endotoksinin (lipopolisakkarit, (LPS)) PCT'nin üretimini sağlayan en güçlü uyarıcı olduğunu ortaya koymuştur (17). Fakat klinik gözlemler, TNF- α , IL-6 ve IL-2'nin de PCT yapımını uyardığını göstermektedir. Sıcak çarpması, akut yanıklar, yenidoğan dönemi ve ağır travma sonrasında, bakteriyel endotoksin olmaksızın PCT'nin yükselmesi bunu desteklemektedir (18). Viral hastalıklar, otoimmün hastalıklar, onkolojik hastalıklar, lokal ve sınırlı enfeksiyonlar ise PCT artışına neden olmazlar (17). Bu nedenle, PCT en çok bak-

teriyel hastalıklar ile bakteriyel olmayan hastalıkları ayırmak için kullanılmaktadır. Ayrıca ciddi sistemik enflamasyona neden olan mantar enfeksiyonlarında da serum PCT düzeyi yüksek bulunmuştur.

Klinik uygulamalarda PCT

1.Sistemik enfeksiyonların tanısında:

Normal sağlıklı insanlarda serum PCT seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşüktür. Prokalsitoninin serumda 0.5ng/ml'nin üstüne çıkması sistemik enflamasyonla giden akut bir enfeksiyonun göstergesi olmaktadır. Lokal enfeksiyonlarda, prokalsitoninde artış olmaz veya çok hafif artabilir.

2. Hastalığın gidişinin ve tedavi yanıtının izlenmesinde: Artmış PCT ölçümleri, yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonların gidişini ve tedaviye yanıtını izlemede kullanılır. Prokalsitonin düzeyinin yüksek seyretmesi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini, PCT düzeyinin düşmeye başlaması ise tedavinin etkin veya enfeksiyonun iyileşme dönemine girdiğini gösterir.

3. Enflamatuvar hastalıkların ve nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında: Prokalsitonin , akut bakteriyel pankreatitleri diğer pankreatitlerden ayırmada kullanılabilir. Ayrıca bakteriyel-viral menenjitlerin, akut solunum yetmezliğine yol açan bakteriyel durumların ayırımında, immün yetmezliği veya otoimmün hastalığı olan ateşli hastalarda bakteriyel enfeksiyonun belirlenmesinde, transplantasyonlu hastalarda akut organ rejeksiyonu ile bakteriyel enfeksiyonun ayırımında kullanılabilir.

4. Diğer nedenler: Büyük cerrahi girişim veya ağır travma geçiren, organ transplantasyonu yapılan, uzun süre yoğun bakımda kalan hastaların bakteriyel enfeksiyonlar açısından izlenmesinde prokalsitonin kullanılabilir.

Yenidoğan enfeksiyonlarında PCT

Yenidoğanlarda, bakteriyel enfeksiyon tanısını koymak ve tedavisine bir an önce başlamak prognostik açıdan oldukça önemlidir. Bu hastalarda sıklıkla enfeksiyona ait özgül belirtiler yoktur. Tanı laboratuvar çalışmalarıyla desteklenmelidir. Bu dönemde bakteriyel enfeksiyonları belirlemede lökosit sayısının tanıya katkısı sınırlı olmakta, C-reacti-

ve proteinin tek başına bir gösterge olarak kullanılması da özellikle koagülaz negatif stafilokokkal enfeksiyonların erken döneminde yeterli olmamaktadır (26). Yenidoğanda ilk iki gün PCT düzeyi fizyolojik olarak yüksek saptanmakta üçüncü günden sonra yetişkin düzeyine inmektedir (27-29). Prematürel PCT yanıtını etkilememektedir (30). Prokalsitoninin bu özellikleri nedeniyle yenidoğan çağında, hatta ilk günlerde bakteriyel enfeksiyonların ayırımında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Klinik araştırmalarda erken (ilk 2 gün) yenidoğan bakteriyel enfeksiyonlarının belirlenmesinde PCT yanıtının duyarlılığı % 92.6, özgüllüğü ise %97.5, geç bakteriyel enfeksiyonlarda ise (3-30 gün) duyarlılığın ve özgüllüğün % 100 olduğu bildirilmektedir (31). Yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında PCT, CRP'den daha duyarlı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Diğer bir çalışmada ise yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyon tanısında serum CRP ve IL-8 düzeyinin birlikte değerlendirilmesinin PCT'den daha güvenilir olduğu ileri sürülmektedir (32).

Bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımında PCT

Bir akut faz yanıtı olarak kabul gören PCT, özellikle bakteriyel-viral enfeksiyonların ayırımında klinikte giderek kullanım alanı bulmaktadır. Bakteriyemi ve sepsis tanısında, bakteriyel-viral menenjit ayırımında, toplumdan kazanılmış pnömonilerin saptanmasında, üriner enfeksiyonların belirlenmesinde, febril nötropenilerde yardımcı bir gösterge olarak çalışmalara konu olmuştur. Otoimmün hastalıklar ile enflamatuvar barsak hastalıklarında PCT düzeyi CRP ve ESH'nin hızının aksine ilginç olarak artmamaktadır. Bu hastalıklardaki artış daha çok sekonder enfeksiyonlarda gözlenmektedir. Yine ilginç olarak HIV-enfekte hastaların Pneumocystis Carinii gibi sekonder enfeksiyonlarında PCT yanıtı olmamaktadır (33).

Bakteriyemi ve Sepsis

Bakteriyemi ve sepsisin belirlenmesinde PCT'nin sistemik enflamatuvar yanıt belirtilerinden daha değerli olduğu bildirilmektedir (34). Bazı viral enfeksiyonlarda akut faz yanıtı olarak CRP ve bazı sitokinler artmış bulunurken PCT viral enfeksiyonlar-

da düşük, bakteriyel enfeksiyonlarda ise yüksek bulunmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonların belirlenmesinde, PCT'deki artışın diğer akut faz yanıtlarından CRP, IL-6 ve TNF- α 'ya göre daha duyarlı ve özgül olduğu ileri sürülmektedir (34-36). Prokalsitonin, ciddi bakteriyel enfeksiyonların aktivitesini ve prognozunu izlemek için de kullanılabilir. Devamlı yüksek kalan veya yükselen PCT düzeyi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini ve prognozunu kötü olacağını, PCT düzeyinde azalma ise tedavinin etkili olduğunu, prognozunu da genellikle iyi olabileceğini gösterir (18,38).

Bakteriyel-Viral menenjit ayırımında PCT

Menenjit olgularında, BOS bulgularına göre viral-bakteriyel ayırımı yapmak her zaman olanaklı değildir. Bu da gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Çocuklarda yapılan bir çalışmada bakteriyel menenjit tanısını koymada serum PCT düzeyinin duyarlılığının % 94, özgüllüğünün ise % 100 olduğu bildirilmektedir (31). Bu çalışmada PCT'nin BOS'da hiç belirlenemediğine dikkat çekilmiştir. Çalışmanın devamında bakteriyel-viral menenjit ayırımında, serum PCT düzeyinin, CRP ve IL-6 düzeyine göre daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (37). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da, PCT'nin, bakteriyel menenjitlerde viral menenjitlere göre oldukça arttığı saptanmış ve bunun bakteriyel-viral menenjit ayırımında faydalı bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (5,39).

Kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada bakteriyel-viral menenjit ayırımında akut faz yanıtlarının tanıdaki değerleri araştırıldı (40). Literatürdeki çalışma sonuçlarıyla karşılaştırmak için PCT serum düzeyi pozitifliği için ≥ 0.2 ng/ml ve ≥ 0.5 ng/ml değerleri alındı. Prokalsitonin ≥ 0.5 ng/ml kriterine göre, bakteriyel menenjiti belirlemede duyarlılığın düşük (% 79) özgüllüğün ise oldukça yüksek (% 100) olduğu saptandı. Bu sınır değerine göre bakteriyel menenjitleri belirlemede PCT'nin pozitif prediktif değeri (PPD) % 100, negatif prediktif değeri (NPD) ise % 87 idi. Prokalsitonin ≥ 0.2 ng/ml kriter olarak alındığında ise bakteriyel menenjitleri belirlemede duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %95 saptandı, PPD'i % 85, NPD'i değeri ise % 90 idi. Bu çalışmalar ışığında değerlendirildiğinde PCT pozitifliği erken dönemde ayırıcı tanıya yardımcıdır.

Fakat negatiflik viral menenjitlerle bakteriyel menenjit ayırımında yeterince yol gösterici olmamaktadır. Akut faz yanıtlarından serum CRP pozitifliği (≥ 1.8 mg/dl, normalin 3 katı) esas alınırsa duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD % 100'e yükselmektedir. Bizim sonuçlarımıza göre CRP bakteriyel-viral menenjit ayırımında daha değerlidir (40).

Sepsis ve Septik Şok

Prokalsitonin, klinikte bakteriyel enfeksiyon açısından riskli hastaların izlenmesinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle yoğun bakım servislerinde yatan hastalarda septik şokun belirlenmesinde serum PCT düzeyinin duyarlılık ve özgüllüğünün CRP, IL-6 ve laktat düzeyine oranla daha yüksek olduğu bildirilmektedir (17,41). Septik şok, kardiyojenik şok ve bakteriyel pnömonili olguların ayırıcı tanısı için, TNF- α , TNF soluble reseptörü, IL-6 gibi sitokinler, nitrit/nitrat (NO₂/NO₃) ve PCT kan düzeyleri araştırılmıştır. TNF- α 'nın septik şokun erken döneminde en fazla, pnömonililerde ise orta derecede arttığı, fakat kardiyojenik şokta normal olduğu belirlenmiştir. IL-6 düzeyi kardiyojenik ve septik şokta yüksek, bakteriyel pnömonililerde normal bulunmuştur. TNF soluble reseptörü ise her üç grupta da yüksek saptanırken, septik şok olgularında NO₂/NO₃ ve PCT'nin yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, septik şok olgularını belirlemede NO₂/NO₃ ve PCT'nin uygun birer gösterge olabilecekleri sonucuna varılmıştır.

Febril nötropeni

Febril nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların tanısında PCT düzeyinin duyarlılık ve özgüllüğünün serum CRP düzeyine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (42). Bazı yazarlar, bakteriyel enfeksiyonun saptanmasında PCT ile beraber CRP'nin de kullanılmasını önermektedirler (43).

Travmalar

Travmalı hastalarda, travma sonrası kan PCT düzeyinin yükseldiği, fakat travma sonrasında sepsis gelişen hastalarda PCT seviyesinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Bu nedenle PCT'nin ciddi travma sonrası bakteriyel enfeksiyon gelişen

hastaları belirlemede kullanılabileceği ileri sürülmektedir (44). Kan PCT düzeyi cerrahi girişim türüne bağlı olarak, ameliyat sonrası yüksek saptanabilmektedir. Aseptik ve küçük cerrahi girişimler sonrası PCT değerleri normal düzeyde bulunurken, gastrointestinal sistem girişimleri ve büyük cerrahi girişimlerden sonra PCT düzeyi artmaktadır (45). Diğer bir çalışmada, ameliyat sonrasında CRP ve IL-6 düzeyleri tüm hastalarda yüksek bulunurken PCT düzeyinin komplikasyon olarak bakteriyel enfeksiyon gelişen hastalarda daha çok arttığı saptanmıştır. Bu çalışma, PCT'nin ameliyat sonrası enfeksiyonu belirlemede iyi bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (46).

Toplumdan kazanılmış pnömoniler ve PCT

Çocuklarda pnömoniler sık görülür ve etyolojisinin belirlenmesi oldukça güçtür. Bakteriyel pnömonilerin belirlenmesinde, kan CRP ve IL-6 düzeyi birlikte değerlendirilirse, tek başına PCT düzeyine göre değerli olduğu bildirilmektedir (47).

Transplantasyon

Transplantasyondan sonra gelişen enfeksiyonlar önemli bir sorundur ve akut rejeksiyondan ayırmak klinik olarak güç olmaktadır. PCT'nin akut doku rejeksiyonunda artmadığı ve immün baskılayıcı ilaçlardan da etkilenmediği saptanmıştır (48). Ayrıca PCT düzeyinin ardışık olarak izlenmesi kardiyak, renal ve karaciğer transplantasyonu sonrası bakteriyel enfeksiyonun belirlenmesinde duyarlı ve özgül bir yöntem olduğu bildirilmektedir (47-51).

Üriner enfeksiyonlar

Ateşli çocuklarda PCT artışı üriner enfeksiyonların kanıtlanmasında yardımcı olabildiği gibi PCT artışının renal skar oluşumuyla iyi bir korelasyon gösterdiği de ileri sürülmektedir (52-53).

Sonuç olarak ; günümüzde, CRP ve ERH, lökosit sayısı gibi akut faz yanıtları ucuz olmaları ve donanımlı bir laboratuvar gerektirmemeleriyle bakteriyel-viral enfeksiyonların ayırıcı tanısında yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır. Prokalsitonin düzeyinin saptanması, donanımlı bir laboratuvar gerektirmekte aynı zamanda pahalıya mal olmaktadır (53). Ge-

nel olarak bakıldığında bakteriyel-viral ayırımında duyarlılığı düşük fakat özgüllüğü yüksektir. Bu nedenle PCT yaygın kullanım alanı bulamamaktadır

Kaynaklar

1. Saez-Llorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:83-7.
2. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum serum amyloid A protein. *Immunology today*. 1994;15:81-8.
3. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology today*. 1994;15:74-80.
4. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein useful in the management of children with suspected bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999; 34:725-9.
5. Cengiz AB, Kanra G. Çocuklarda akut bakteriyel menenjit tanısında beyin-omurilik sıvısında tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin-6 düzeylerinin ölçümünün önemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44:19-33.
6. NarinderK, Midha MS, et al. Laboratory test in critical care. *Crit Care Clinics* 1998;14:15-35.
7. Zacharski LR, Kyle RA. Significance of extrem elevation of erythrocyte sedimentation rate. *JAMA* 1967; 202: 116-8.
8. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med* 1985;78:1000-9
9. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. 7th edition, Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2000: 55-7.
10. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 8: 735-46.
11. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem*. 2001; 47:426-30
12. Oung B, Glesson M, Cripps AW. C-reactive protein a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-24.
13. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1: 653-6.

14. Kono T, Otsuka M, Ito M, Misawa M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infections. *Pediatr Int* 1999; 41: 496:9 (medline).
15. Valmari P. White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein in meningitis: magnitude of the response related to bacterial species. *Infection* 1984;12: 328-30.
16. Becker KL, Nysten ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: Structure, molecular biology, and actions. *Principles of Bone Biology*. Academic Press Inc.1996;1: 471-4.
17. Carroll ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2002; 20:1-9.
18. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3th ed. Georg Thieme Verlag. 2000: 1-196.
19. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuom C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
20. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34-5.
21. Bratithwaite SS. Procalcitonin- Marker, or mediator? *Crit Care Med* 1998; 26: 977-8.
22. Bratithwaite SS. Procalcitonin: New insights on regulation and origin. *Crit Care Med* 2000; 28: 586-7.
23. Nijsten MWN, Olinga P, Hauw T, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 458-61.
24. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 882-92.
25. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalanic A, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous assevation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.
26. Schmidt BK, Kirpalani HM, Corey M, et al. Coagulase-negative staphylococci as true pathogens in new-born infants: a cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 1026-31.
27. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-12.
28. Gendrel D, Assicot M, Raymond J et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-3.
29. Chiase C, Pacifico L, Mancuso G, Panro A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. *Infection* 1998; 26: 236-41.
30. DaSilva O, Hammerberg O. Diagnostic value of leucocyte indices in late neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 409-11.
31. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-2.
32. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 666-71.
33. Gerard Y, Hober D, Assicot M, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect* 1997; 35: 41-6.
34. Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. 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.
35. Maulin LM, Coste J, Ravilly S, Guerin S, Gendrel D. Procalcitonin in pediatric emergencies. Comparison with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon alpha in the differentiation between bacterial and viral infections. *Presse Med* 2000; 29: 128-34.
36. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Cota D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001; 27; 211-5.
37. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Procalcitonine, proteine c-reactive et interleukine 6 dans les meningites bacteriennes et virales de l'enfant. *Presse Med* 1998; 27: 1135-9.

38. Hathrerill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: Relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2591-4.
39. Zeni AV, Lambert C, Pozzeto B, Tardy B, Venet C. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1313-6.
40. Çelebi G. Bakteriye-Viral menenjit ayırımında erken dönemde serum prokalsitonin ve akut faz yanıtının yeri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi. İstanbul 2001.
41. Werra I, Jaccard C, Corridin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-13.
42. Bernard L, Ferriere F, Casassus P, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 914-5.
43. Vincent JL. Procalcitonin: The marker of sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: 1226-7.
44. Wanner G, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 950-7.
45. Meisner M, Tschaikowsky K, Schmidt J, Schüttler J. Procalcitonin (PCT)- indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression and cardiac assist devices. *Cardiovascular engineering* 1996; 1: 67-76.
46. Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Küssner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998; 15: 260-5.
47. Toikka P, Irtala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 598-602.
48. Staehler M, Hammer C, Meiser B, Reichart B. Procalcitonin: a new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplantation Proceedings* 1997; 29: 584-5.
49. Ebehard OK, Langefeld I, Kuse ER. et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation-will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplantation* 1998; 12: 206-11.
50. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680-4.
51. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Külpmann WR. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: a variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit Care Med* 2000; 28: 555-9.
52. Gervais A, Galetto-Lacour A, Gueron T, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 507-11
53. Benador N, Siegrist CA, Genderel D, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102: 1422-5.
54. Midha NK. The use of the erythrocyte sedimentation rate, the C-reactive protein assay, and procalcitonin concentrations in the assessment of the potentially infected patient. *Antimicrobes and Infectious Diseases Newsletter* 1997; 16: 21-4.