

YANIK SEPSİSLİ OLGULARDA PROKALSİTONİN SEVİYELERİNİN SEPSİSİN ERKEN TANI VE TAKİBİNDEKİ ROLÜ

Mehmet BOZKURT, Serdar ÖZTÜRK, Yalçın KÜLAHÇI, Mustafa DEVECİ, Muhittin SERDAR

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Biyokimya ve Klinik biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri Asker Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Son yıllardaki çalışmalar en yüksek prokalsitonin (PCT) seviyelerinin sepsisteki olgularda bulunduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın amacı yanık sepsisi gelişen olgularda plazma prokalsitonin seviyelerinin sepsisin erken tanı ve takibindeki rolünü araştırmaktır. Ortalama yanık yüzdeleri %51 olan (%20-90) 30 hastanın takip boyunca günlük PCT seviyeleri ölçüldü. Hastalık şiddeti ölçümü için günlük APACHE II skorlama (Hastalık Şiddeti Genel Ölçümü ve Sınıflaması) sistemi kullanıldı. Olgular "ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine göre septik komplikasyon gelişmeyenler (A grubu), septik komplikasyon gelişen ve yaşayanlar (B grubu), septik komplikasyon gelişen ve yaşamayanlar (C grubu) olarak 3 gruba ayrıldı. B ve C grubunda plazma pik PCT seviyeleri (45.7 ± 24.7 ng/ml) septik komplikasyon gelişmeyen A grubundan (3.1 ± 1.2 ng/ml) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.005$). C grubunda PCT'nin en yüksek seviyelerine ölümden hemen önce ulaştığı tesbit edildi. B ve C grubunda ortalama günlük APACHE II skorları (22.1 ± 11.9), septik komplikasyon gelişmeyen A grubundan (4 ± 1.4) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.005$). Sonuç olarak, PCT'nin yanık sepsisinin erken tanı ve takibinde güvenli bir parametre olarak kullanılabileceği görülmüştür. **Anahtar Kelimeler:** Yanık, sepsis, prokalsitonin, APACHE II, prognoz

SUMMARY

The Role of Procalcitonin Levels at Early Diagnosis and Follow Up Period in Septic Burn Patients

Recent studies show that highest levels of procalcitonin (PCT) have been found in septic patients. The aim of this study is to investigate the role of PCT plasma levels at early diagnosis and follow up period in septic burn patients. In 30 patients with 51% (range, 20-90%) TBSA, PCT levels were obtained daily throughout the follow-up period. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) scoring system" was used to quantitate the severity of clinical situation. The patients were divided into three groups according to "ACCP/SCCM Consensus Conference Committee Criteria: Group A; no septic complications, Group B; the survivors with septic complications, and finally Group C; the lost (death) cases who developed septic complications. Peak PCT levels were significantly higher in group B and group C (45.7 ± 24.7 ng/ml) compared to the patients in group A (3.1 ± 1.2 ng/ml) ($p < 0.005$). In group C, the highest PCT levels (67.9 ± 12.7 ng/ml) were found just before death. Peak APACHE II scores were significantly higher in group B and group C (22.1 ± 11.9) compared to the patients in group A (4 ± 1.4) ($p < 0.005$). In conclusion, we believe that PCT can be used as a reliable parameter in both early diagnosis and follow-up of the burn sepsis.

KeyWords: Burn, sepsis, procalcitonin, APACHE II, prognosis

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen ve özellikle enfeksiyon ve sepsis gelişen olgularda plazma sitokin seviyelerinin seyirleri hakkında birçok çalışma yapılmıştır¹⁻⁸. Tümör nekrozan faktör alfa, interlökin-6, C-reaktif protein gibi sitokinlerin kan seviyelerinin sepsiste veya entoksinemide yükselerek klinik duruma korelasyon gösterdiği bilinmektedir⁹⁻¹¹.

1993 yılında Assicot ve arkadaşlarının, prokalsitonin seviyelerinin sepsis ve gram (-) enfeksiyonlarda yükseldiğini rapor etmesiyle birlikte ilgi bu sitokine çevrilmiş ve birçok yazar plazma prokalsitonin konsantrasyonlarının mevcut enfeksiyon ve sepsisin göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir^{5,12-17}.

Prokalsitonin, normal fizyolojik durumlarda, tiroid bezinde kalsitoninin prekürsörü olarak üretilen 13 kDa

ağırlığında bir proteindir. Sağlıklı olgularda plazma prokalsitonin konsantrasyonu 0.5 ng/ml nin altındadır. Ancak kritik olgularda lökositlerde¹⁸, akciğerde^{19,20} ve karaciğerde de^{5,21} bulunduğu tesbit edilmiştir¹⁷. En yüksek prokalsitonin seviyelerine ise sepsis durumlarında rastlanmıştır⁵.

Nylen ve arkadaşları deneysel olarak gr- sepsis oluşturulmuş hamsterlerde prokalsitoninin pathogenetik rolünü araştırmışlardır. Yazarlar prokalsitoninin nötralizasyonu ile mortalitenin azaldığını ve eksojen verilen prokalsitoninin ise mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir. Bahsedilen çalışma prokalsitoninin sepsiste sadece belirteç olmadığını aynı zamanda mediatör olarak da rol aldığını ispatlamıştır^{22,23}.

Literatürde sepsis-prokalsitonin ilişkisi oldukça sık araştırılmış olmakla birlikte özellikle yanık sepsisi-prokalsitonin konusunda mevcut prospektif çalışma sayısı oldukça sınırlıdır^{24,25}.

Bu prospektif çalışmada yanık merkezinde majör yanık nedeniyle takip edilen olguların plazma prokalsitonin seviyeleri incelenmiş ve aynı zamanda bu olguların günlük APACHE II skorları da kaydedilerek klinik durumları değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

1998-2003 yılları arasında majör yanık nedeniyle GATA Yanık Merkezinde takip edilen yanık ortalama yüzdesi % 51 (%20-90) olan toplam 30 olgu değerlendirildi. İnhalasyon yaralanması mevcut olan olgular bu çalışmaya dahil edilmedi. Olgular ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine uygun olarak²⁶ A) Sepsis gelişmeyen ve yaşayanlar, B) Sepsis gelişen ve yaşayanlar, C) Sepsis gelişen ve yaşamayanlar olarak 3 gruba ayrıldı. Olguların hastalık şiddetindeki günlük değişimler Knaus ve arkadaşlarının 1985 yılında 13 hastane ve 5815 yoğun bakım hastasının verileriyle yola çıkarak önerdikleri APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation- Hastalık Şiddeti Genel Ölçümü ve Sınıflaması Sistemi) ile değerlendirildi²⁷. APACHE II sisteminde 12 fizyolojik parametrenin ölçümü ve yaş ve daha önceki sağlık durumunu da birlikte değerlendirilerek elde edilen günlük skorlar kaydedilmektedir. Bu sistemde 0-71 arasında skorlama yapılabilmektedir. APACHE II skorlarında meydana gelen artışın hastalığın şiddeti ile ve ölüm riski ile yakın ilişkili olduğu literatürde çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur^{28,29}.

Olgulara ait dermografik bilgiler Tablo 1 de özetlenmiştir. Olgular müracaat ettiklerinde her üç günde bir doku kültürü ve sürüntü kültürü alındı, ateş 38.5 i geçtiğinde 3 kez arka arkaya trakea kültürü, kan kültürü ve idrar kültürü alındı.

Prokalsitonin ölçümleri spesifik, ultrasensitif sandviç immunoluminometrik yöntemle (LUMI test

PCT, BRAVMS Diagnostica, Berlin, Germany) yapıldı. Alınan kan örnekleri 3000 rpm de 15 dakika santrifüj edildi. Plazma örnekleri çalışılana kadar -70 °C de saklandı. Test sonuçlarının tanıyı etkilememesi için tüm ölçümler hasta taburcu edildikten veya ölüm meydana geldikten sonra yapıldı. Tüm PCT ölçümleri klinik tanıyı ve diğer laboratuvar sonuçlarını bilmeyen aynı teknisyen tarafından gerçekleştirildi³⁰.

Grupların istatistik değerlendirmeleri, Wilcoxon nonparametrik test ile SPSS 11.0 programında yapıldı. p < 0.05 anlamlı fark olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Grup-A'daki 10 olgunun 7' sine debritleme ve greftleme, geri kalanında ise spontan epitelizasyon sonucunda iyileşme gözlemlendi. Grup-B'deki olguların 3' üne erken tanjansiyel eksizyon (ETE) ve greftleme, 7'sine debritleme ve greftleme uygulandı. B grubunun 5'inde gr (-) sepsis, 2' sinde gr (+) , gr (-) birlikte gelişirken, 3'ünde ise gr (+) sepsis saptandı. Grup-C'deki 5 olguya ETE ve greftleme uygulandı. C grubunun da ise eşit oranda gr (-) ve gr (+) sepsis saptandı. Septik şoka bağı mortalite 6-14 günde (ortalama 9. günde) meydana geldi.

ACCP/SCCM kriterlerine göre günlük takip edilen olguların sepsis tanısı aldıklarındaki prokalsitonin seviyelerinin bir önceki gündeki pik prokalsitonin seviyesi ile aynı olduğu görüldü. Böylece prokalsitonin seviyeleri takip edilerek en az 8-13 saat öncesinden sepsis tanısı konulabileceği görüldü.

Grupların başlangıç PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak pik PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 2).

Sepsis gelişen (grup B ve C) olguların ortalama pik PCT değerleri septik komplikasyon gelişmeyen A grubundaki olguların ortalama pik PCT değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 3).

Sepsis gelişen (Grup B ve C) olguların ortalama pik APACHE II skor değerleri septik komplikasyon gelişmeyen A grubundaki olguların ortalama pik APACHE II skor değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 3).

Grupların başlangıç APACHE II skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak pik APACHE II skorları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo 4).

Olguların başlangıçtaki PCT seviyeleri ve total yanık yüzeyleri (TBSA) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak takip süresi içinde total yanık yüzeyleri ve ortalama pik PCT değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (p<0.005)

Sepsis gelişen olgularda başlangıçtaki değerlerle karşılaştırıldığında PCT seviyelerinde belirgin artış

Tablo 1: Olgulara ait demografik bilgiler

	Grup A	Grup B	Grup C
Hasta sayısı	10	10	10
Yaş	25.8 (10-69)	22.6 (19-31)	32.3 (21-47)
Ortalama yanık alanı (%)	32.8 (20-47)	49.5 (41-60)	70.8 (55-90)
İnhalasyon yaralanması	-	-	2
Takip periodu (gün)	17.6 (12-28)	28.3 (22-44)	11 (6-33)

Tablo 2: Başlangıçtaki ve pik PCT Seviyeleri

	Grup A	Grup B	Grup C
PCT (ng/ml) (başlangıçta)	0.9 ± 0.4	2.1 ± 1.5	3.7 ± 1.6
PCT (ng/ml) (pik)	3.1 ± 1.2*	23.6 ± 6.3*	67.9 ± 12.7*

P (A-B) < 0.005 P (B-C) < 0.005

Tablo 3: Septik komplikasyon gelişen (B ve C grubu) ve septik komplikasyon gelişmeyen (A Grubu) olguların ortalama pik PCT ve ortalama pik APACHE II Skorları

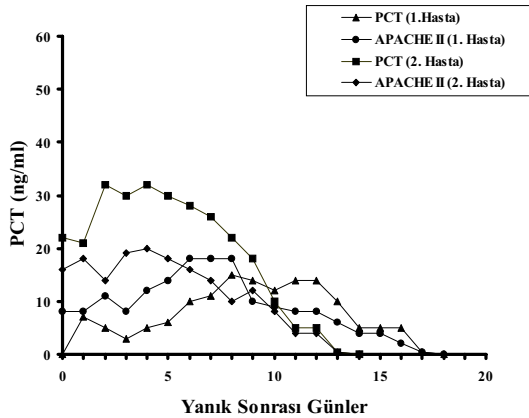
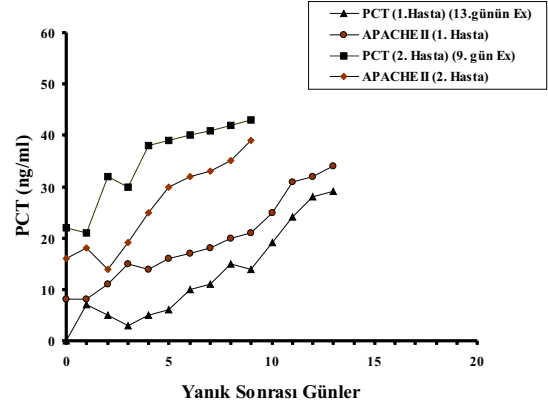
	Grup A	Grup B ve C
PCT (ng/ml) (pik)	3.1 ± 1.2*	45.7 ± 24.7*
APACHE II (pik)	4 ± 1.4*	22.1 ± 11.9*

P (A-B) < 0.005 P (B-C) < 0.005

Tablo 4: Başlangıçtaki ve Pik APACHE II Değerleri

	Grup A	Grup B	Grup C
APACHE II (Başlangıçta)	2.9 ± 1.1	6.5 ± 1.5	10.7 ± 1.8
APACHE II (Pik)	4 ± 1.4*	10.9 ± 2.3*	33.3 ± 4.3*

P (A-B) < 0.005 P (B-C) < 0.005

B GRUBU İÇİN HASTA ÖRNEKLERİ**Şekil 1:** B grubu için hasta örnekleri**C GRUBU İÇİN HASTA ÖRNEKLERİ****Şekil 2:** C grubu için hasta örnekleri. Olgular kaybedildiğinde en yüksek PCT değerlerine ulaştıkları izlendi.

meydana geldi. Yaşayan olguların prognozlarında düzelme olduğunda ise PCT seviyelerinde düşüş görüldü. Grup B deki olgularda, olguların septik tabloları düzeldiğinde serum PCT seviyelerinin normal sağlıklı insandaki seviye olan 0.5 ng/ml seviyelerine düştüğü saptandı. Olguların takipleri süresince özellikle B ve C grubunda günlük APACHE II ve PCT skorları arasında uyum izlemiştir (Şekil 1-2). Grup C de ise olguların ölümden önce en yüksek PCT seviyelerini gösterdikleri izlendi (67.9 ± 12.7 ng/ml). (Tablo 2) (Şekil-2).

Sepsis gelişmeyen A grubundaki olgularda başlangıç ve takip döneminde yanık yüzeyi ve prokalsitonin seviyeleri arasında ilişki bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamakla birlikte A (sepsis gelişmeyen) grubundaki yanık yüzeyi daha fazla olan olgularda prokalsitonin seviyelerinin daha yüksek seyrettiği görüldü.

Ayrıca sepsis gelişmeyen A grubundaki olgularda yanık yarası enfeksiyonu gelişmesi durumunda prokalsitonin seviyelerinin yükseldiği ancak bu yüksekliğin sepsis gelişen gruplardaki gibi çok yüksek seviyelerde olmadığı ve istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Yanıklı hastada sepsis erken tanı ve spesifik tedavi gerektirir. Sepsis tanısı koymak için birçok yardımcı skorlama yöntemi mevcuttur. Fakat bunların bir kısmını yanıklı olgularda kullanmak mümkün olamamaktadır. Yanıkta hipermetabolik cevap sözkonusu olup diğer travma ve hastalıklarda ise yanıkta görüldüğü şiddette hipermetabolik durum izlenmez. Yanıklı olgularda iyileşme safhasında dahi vücut kor isısı haftalarca yüksek kalmaktadır^{25,31}.

Rutin olarak kullanılan trombosit ve lökosit sayımı yanıklı olgularda geçirilen cerrahi müdahale de dahil olmak üzere birçok faktöre bağlı olarak yükselebilir. Akut faz reaksiyonunda rol oynayan birçok protein tanımlanmıştır. Bu akut faz proteinlerinin birçoğunun üretim yeri karaciğer olup, minor yanık sonrasında dahi yükselebilirler. CRP, enfeksiyon dahil olmak üzere birçok nedene bağlı olarak yükselebilir ve yanıklı olgularda bütün yoğun bakım süresince yüksek kalır. CRP'deki değişim her zaman güvenilir olmayabilir. Kan kültürleri spesifik olmasına rağmen bazen negatif gelebilir ve bu nedenlerden dolayı tanı için yeterli olmayabilir²⁵.

Sepsisin erken tanısı için ideal yöntemler hassas, duyarlı, güvenilir ve ölçümü kolay olmalıdır. Günlük ölçümü yapılabilir ve yarı ömür uzunluğu test sonuçlarını değiştirecek kadar olmamalıdır. Prokalsitonin bu özellikleri taşır. Prokalsitonin; kalsitoninin hormonunun prekürsörüdür. Dolayısıyla prokalsitonin; kateksin, kalsitonin ve n- terminal zinciri içeren ve 116 aminoasitten oluşan kimyasal bir yapıya sahiptir⁷.

Spesifik bir proteaz tarafından parçalanır ve sirkulasyondaki yarı ömrü 25-30 saattir. Sağlıklı olgularda plazma prokalsitonin konsantrasyonu 0.5 ng/ml nin altındadır. Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste plazma prokalsitonin seviyesi 10,000 kez yükselebilir (1-1000 ng/ml)^{5-7,13, 25,31}.

Serum prokalsitonin seviyeleri enfeksiyon ve invazyonun şiddeti ile paralellik gösterir ve uygun antibiyotik tedavisi ile hızla düşüş gösterir. Lokalize bakteriyel enfeksiyonlar veya viral enfeksiyonlarda prokalsitonin seviyelerinde minimal yükselme olur^{1-5,9,14,32}.

Prokalsitoninin hücresel kaynağı ve septik durumda üretim mekanizmaları tam olarak aydınlatılmış değildir. Bununla birlikte, serum prokalsitonin konsantrasyonundaki artış, serum kalsitonin konsantrasyonundaki artışla paralellik göstermez ve tiroidektomi yapılmış olgularda dahi, bakteriyel enfeksiyonlarda serum prokalsitonin seviyesinin yükseldiği rapor edilmiştir⁵.

Prokalsitonin seviyesi tek bir doz endotoksin enjeksiyonundan 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve sürekli artış göstererek 24 saat içerisinde platoya ulaşır. Bakteriyel bir uyarana karşı bu tip bir cevap, prokalsitonini, bakteriyel sepsisin potansiyel erken ve hassas bir belirteci yapmaktadır^{5,14, 18}.

Burada sunulan ve sepsis gelişen olgularımızda kan kültürü sonuçları negatif olduğu durumda dahi prokalsitonin seviyesinin yükseldiği görülmüştür. ACCP/SCCM konsensus konferans kriterlerine göre kesin olarak sepsis tanısı konulan B ve C grubundaki olgularımızın en yüksek prokalsitonin değerlerine kesin tanı konmadan önceki 8-13 saat içinde ulaştıkları görülmüştür. Bu da prokalsitonini sepsisin erken

tanısında önemli bir belirteç haline getirmektedir.

Literatürde sepsis tanısı için çeşitli kriterler önerilmiştir. 1991 yılında Meek ve arkadaşları Baltimore Sepsis Scale (BSS) kriterlerini yayınlamışlardır³³. 1992 yılında önerilen ACCP/SCCM konsensus konferans kriterleri ise birçok yazar tarafından kullanılmaktadır²⁶. Ayrıca 2003 yılında yayınlanan "SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference" sonuç bildirgesinde normal değerinden >2 SD büyük prokalsitoninin değerlerinin sepsis için tanı kriterleri arasına alındığı görülmektedir³⁴.

Sepsisteki olgularda, prokalsitonin seviyelerindeki artış mortalite ve inflamatuvar cevabın şiddeti ile korelasyon gösterir¹⁸. Zeni ve arkadaşları³⁵ şiddetli sepsiste ortalama PCT seviyelerinin 37ng/ml olduğunu, Gramm ve arkadaşları¹³ ise şiddetli sepsis olgularında ortalama PCT değerlerinin 10 ng/ml üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Heimburg ve arkadaşları ise kendi serilerindeki sepsisli yanık olgularında en yüksek PCT değerini 49.8 ± 76.9 ng/ml, sepsis olmayan olgularında ise en yüksek PCT değerini 2.3 ± 3.7 ng/ml olarak bildirmişlerdir. Heimburg ve arkadaşlarının çalışmasında, yanık yüzdesi ve başlangıç PCT seviyeleri arasında korelasyon bulunmadığı ancak ilerleyen günlerde yanık yüzdesi ve ortalama pik PCT seviyeleri arasında korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Aynı yazarlar 3 ng/ml "cut-off" değerinin bakteriyel, mantar sepsisi için güvenilir belirteç olduğu, 10 ng/ml üzerinde olan değerlerin ise şiddetli hayati tehdit eden değerler olduğunu bildirmişlerdir²⁵.

Selberg ve arkadaşları yoğun bakım ünitelerindeki 22 şiddetli sepsis olgusunda yaptıkları ölçümlerde ortalama plazma prokalsitonin seviyelerini 19.1 ng/mL (2.8-351.2 ng/mL) olarak bulmuşlardır. Aynı yazarlar sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu (SIRS) hastalarında ise ortalama prokalsitonin seviyelerini 3 ng/mL (0.7-29.5 ng/mL) olarak bulmuşlardır. Yazarların SIRS hasta grubundaki en yüksek prokalsitonin değerleri 9.2 ng/mL, 10.7 ng/mL ve 9.5 ng/mL şeklinde idi. Bu olgular sırasıyla primer otoimmün trombositopeni, şiddetli diyabet ve hipertansiyon ve alkolizm nedeniyle delirium tremens gelişen olgulardı. Dolayısıyla yazarlar PCT yüksekliğinin nedeninin sadece bakteriyel enfeksiyon olamayabileceğini ve bahsedilen bu üç olguda olduğu gibi başka etyolojilerin de PCT seviyelerinde yükselmelere sebep olabileceğini bildirmişlerdir³⁶.

Hatherill ve arkadaşları çocuklardaki septik şokta prokalsitonin ve diğer sitokin seviyelerinin organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkisini araştırmışlardır. Yazarlar hastaların multipl organ sistem yetmezliği (MOFS) skoru yüksek olanların daha fazla PCT seviyesine sahip olduklarını bildirmişlerdir. MOFS skoru 0 olan olgularda PCT ortalama değeri 43.2 (7.7-128.6) ng/mL iken, MOFS skoru 4 olan (en yüksek skora sahip)

olgularında 500 (91.6- 759.8) ng/mL olarak bulunmuştur. Aynı yazarlar yaşayan olgulardaki PCT seviyesini 82 (33.-759.8) ng/mL, yaşamayan olgulardakini ise 273 (5.1- 736.4) ng/mL olarak bulmuşlardır. Bu değerler literatürdeki diğer serilerinkinden oldukça yüksektir. Yazarlar bu yüksek değerlerin bakteriyemiden ziyade multiorgan yetmezliği, sistemik inflamatuvar yanıt, sitokinlerin salınımı ve tüm bu mekanizmaların bir şekilde PCT salınımını tetiklemesi ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir³⁷.

Schwarz ve arkadaşları bakteriyel menenjit olgularında başlangıç serum PCT değerlerini 1.75 ng/mL (0.16-59.92), abakteriyel menenjitte ise 0.24 ng/mL (0.12-0.29) olarak tesbit etmişlerdir. Yazarlar bakteriyel menenjitli 2 (tüberküloz ve Lyme menenjitli) olguda PCT seviyelerinin normal düzeylerde seyrettiğini görmüşlerdir. Ayrıca pürülan bakteriyel menenjit olduğu ispatlanmış sepsisteki 3 olguda da normal PCT seviyeleri bulmuşlardır. Sonuç olarak PCT nin her bakteriyel enfeksiyon için belirteç olamayacağını, özellikle sistemik inflamatuvar yanıt için belirteç olduğunu ve PCT nin patofizyolojik üretim mekanizması da henüz tam olarak bilinmediği için kendi serilerindeki bu olguların da açıklanamayacağını bildirmişlerdir. Yazarlar bu tür yanlış negatif sonuçlara rağmen yükselmiş PCT seviyesinin bakteriyel orjini gösterdiğini bildirmişlerdir³⁰.

Bu yazıda sunulan hasta grubunda da literatüre yakın değerler elde edilmiştir. Bu seride sepsis gelişmeyen A grubunda ortalama pik PCT 3.1 ± 1.2 ng/ml olarak tesbit edildi. Sepsis gelişen ancak yaşayan hasta grubunda (B grubu) ortalama pik PCT değeri 23.6 ± 6.3 ng/ml, sepsis gelişen ve kaybedilen hasta grubunda ise (C grubu) ortalama pik PCT değeri 67.9 ± 12.7 ng/ml olarak tesbit edildi.

Bu sonuçlar ışığında burada sunulan hasta grubunda yanık sepsisi tanısı için eşik prokalsitonin değeri 15 ng/ml olarak tesbit edilmiştir. Septik şok ve ölüm için tesbit ettiğimiz prokalsitonin eşik değeri ise 49 ng/ml dir.

Sistemik inflamatuvar yanıt gelişmeyen viral yada lokalize bakteriyel enfeksiyonlarda prokalsitonin seviyelerinde hafif bir yükselme görüldüğü bildirilmiştir⁵. Burada sunulan olgularda sadece yanık yarısı enfeksiyonu varlığında prokalsitonin seviyelerinde hafif bir yükselme görülmüştür. Yine sepsis gelişmeyen ancak yanık yüzeyi daha fazla olan olgularda da prokalsitonin seviyelerinde hafif bir yükselme olduğu görülmüş ancak bunun istatistiksel anlamda fark yaratacak kadar olmadığı görülmüştür.

Bazı yazarların serilerinde, yükselmiş PCT seviyelerinin düşme eğiliminde olmadığı takdirde sepsise gidişi ve kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir^{13,25,38}. Bizim serimizde de PCT seviyelerini düşmediği C grubunda olgular kaybedilmiştir. B grubunda ise olgular septik komplikasyon geliştiği dönemlerde en yüksek pik

PCT değerlerine ulaşsa da sonuçta değerlerin normal düzeylere indikleri görülmüştür. Yine bu seride günlük APACHE II ve PCT skorları arasında uyum izlenmiştir.

Gönüllü olgularda yapılan klinik araştırmalarda bakteriyel lipopolisakkaritlerin prokalsitonini yükselttiği saptanmıştır¹⁸. Bu sebepten dolayı prokalsitonin, sistemik bakteriyel enfeksiyonların ve sepsis durumlarının tanımlanmasında ve takibinde bir parametre olarak kullanılabilir³⁹.

Prokalsitoninin sepsisle ilişkisini bildiren birçok çalışmaya rağmen, şiddetli enfeksiyonlarda prokalsitoninin üretim yeri hala bilinmemektedir. Prokalsitonin, fizyolojik durumlarda tiroid glandının C hücrelerinde kalsitonin hormonunun prekürsörü olarak üretilmekte fakat dolaşıma ölçülebilecek miktarlarda salınmamaktadır. Total tiroidektomi uygulanmış olgularda dahi prokalsitoninin sepsis durumunda yükselmesi, bize tiroid orjinli olmadığını düşündürmektedir^{5,40}.

Yanık sepsisi ve diğer sepsis durumlarındaki PCT değerleri karşılaştırıldığında gerçekten farklı değerler olduğu görülmektedir. Literatür bilgileri ışığında bu farklı sonuçların PCT nin henüz tam açıklığa kavuşmamış patofizyolojik üretim mekanizması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Her ne kadar literatürde çeşitli sepsis durumlarında belirli eşik değerleri önerilmişse de bunların çok kesin sınırlar olmadığını, hastaların bireysel olarak klinik durumlarıyla birlikte değerlendirmelerinin de gerektiği düşünülmektedir. Ancak bir gerçek var ki PCT seviyelerinin normal seviyesinden >2 SD üzerinde olması artık sepsis kriterlerinden biri olarak literatürde yerini almıştır. Dolayısıyla yükselen PCT değerlerine dikkat ederek gelişebilecek sepsis için önlem alınabilir ancak PCT seviyelerinin normal durumda olması klinisyenin kesin olarak sepsisi veya hastanın kötüye gidişini ekarte edebileceği anlamına da gelmediği görülmektedir³⁴.

Prokalsitoninin bir avantajı da C-reaktif proteinden (CRP) daha kısa sürede salınımı ve kültür sonuçları gelinceye kadar kısa sürede hastanın genel durumu hakkında bizi önceden bilgilendirebilmesidir. Neonatal enfeksiyonların tanısında CRP çok spesifik olmasına rağmen, sepsisin erken döneminde CRP seviyelerinin normal olabildiği gösterilmiştir¹⁴.

CRP, Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin de bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında yol gösterici olduğu bildirilmiştir. Ancak enfeksiyona cevap olarak prokalsitonin kan seviyelerinin çok hızlı ve büyük miktarlarda yükselmesi ve molekülün plazma yarı ömrünün sitokinlerinkinden daha yüksek olması, prokalsitonini sepsisin erken tanısında daha güvenilir alternatif kılmaktadır¹⁴.

Sonuç olarak kişisel PCT ölçümünde progresif artan değerlerin daha anlamlı olduğu unutulmamalı, tedavide

dikkate alınarak kötü prognoz yönünden önlem alınmalıdır. PCT major yanıklı olguların takiplerinde gelişmekte olan sepsisin ve prognozun belirteci olarak kullanılabilir hassas, güvenilir ve kolay bir parametredir.

Dr. Mehmet BOZKURT
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.
Etilik, ANKARA

KAYNAKLAR

1. Endo S, Inada K, Yamada Y, Kasai T, Takakuwa T, Nakae H, Kikuchi M, Hoshi S, Suzuki M, Yamashita H, et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels in patients with burns. *Burns*. 19(2): 124-7, 1993.
2. Esen F, Çelebi S, Tuğrul S, Çakar N, Telci L. SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok olgularında yeni bir tanı, takip ve prognoz kriteri: Prokalsitonin. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*. 29(3), 100-6, 2001.
3. Marano MA, Fong Y, Moldawer LL, Wei H, Calvano SE, Tracey KJ, Barie PS, Manogue K, Cerami A, Shires GT, et al. Serum cachectin/tumor necrosis factor in critically ill patients with burns correlates with infection and mortality. *Surg Gynecol Obstet*. 170(1): 32-8, 1990.
4. Yamada Y, Endo S, Inada K. Plasma cytokine levels in patients with severe burn injury—with reference to the relationship between infection and prognosis. *Burns*. 22(8): 587-93, 1996.
5. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 27;341(8844): 515-8, 1993.
6. Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Assicot M, Bohuon C, Petitjean S, White NJ. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infect Dis*. 20(3): 641-5, 1995.
7. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett*. 13;167(1): 93-7, 1984.
8. Moody BJ, Shakespeare PG, Batstone GF. The effects of septic complications upon the serum protein changes associated with thermal injury. *Ann Clin Biochem*. 22 (Pt 4); 391-6, 1985.
9. Guo Y, Dickerson C, Chrest FJ, Adler WH, Munster AM, Winchurch RA. Increased levels of circulating interleukin 6 in burn patients. *Clin Immunol Immunopathol*. 54(3): 361-71, 1990.
10. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 31(6); 1737-41, 2003.
11. Presterl E, Staudinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S, Frass M, Graninger W. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 156; (3 Pt 1) ; 825-32, 1997.
12. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res*. 1 (7); 331-333, 1996.
13. Gramm HJ, Beier W, Zimmermann J, Qedra N, Hannemann L, Boese-Landgraf J. Procalcitonin (Pro-CT)-A biological marker of the inflammatory response with prognostic properties. *Clin Intens Care*. 6(Suppl): 71, 1995.
14. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*. 128(4): 570-3, 1996.
15. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 8(2):93-100, 2002.
16. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999 Mar;27(3):498-504.
17. Wanner GA, 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*. 28(4);950-7;2000.
18. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 79(6):1605-8, 1994.
19. Immunocytochemical localization of calcitonin in Kulchitsky cells of human lung. *Arch Pathol Lab Med*. 104(4):196-8, 1980.
20. Nylen ES, Snider RH Jr, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci*. 312(1):12-8, 1996.
21. Ghillani PP, Motte P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Le Chevalier T, Rougier P, Schlumberger M, Bohuon C, Bellet D. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res*. 1;49(23):6845-51, 1989.
22. Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 1998 Jun;26(6):1001-6.
23. Braithwaite SS. Procalcitonin—marker, or mediator? *Crit Care Med*. 1998 Jun;26(6): 977-8.
24. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, Ainaud P, Bohuon C. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns*. 1997 May;23(3):218-24.
25. von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N. Procalcitonin—a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns*. 1998 Dec;24(8):745-50.
26. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines

- for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20; 864-874.
27. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 13(10): 818-29, 1985.
 28. Bohnen JMA, Mustard RA, Oxholm SE, Schouten BD. APACHE II score and abdominal sepsis: a prospective study. *Arch Surg*. 123; 225-229; 1988.
 29. Sleigh JW, Labusch D, Loose R, Chinyanga HM. Abdominal Sepsis: The identification of a high risk subgroup using the APACHE II system in twenty-seven patients. *Cent Afr J Med*. 35 (6); 410-413; 1989.
 30. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med*. 28:1828-1832, 2000.
 31. Moyer E, Cerra F, Chenier R, Peters D, Oswald G, Watson F, Yu L, McMenemy RH, Border JR. Multiple systems organ failure: VI. Death predictors in the trauma-septic state—the most critical determinants. *J Trauma*. 21(10): 862-9, 1981.
 32. Linares H.A.. The burn problem: A pathologist's perspective. In: Herndon D.N., Jones J.H., editors. *Total Burn Care*. Saunders, page 370, London, 1996.
 33. Meek M, Munster AM, Winchurch RA, Dickerson C. The Baltimore Sepsis Scale: Measurement of sepsis in patients with burn using a new scoring system. *J Burn Care Rehabil*. 12: 564-8, 1991.
 34. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference *Crit Care Med*. 31 (4); 1250- 1256, 2003.
 35. Zeni F, Viallon A, Assicot M, Tardy B, Vindimian M, Page Y, Lafond P, Bertrand JC, Bohoun C. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Intens Care*. 5(Suppl):2, 1994.
 36. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med*. 28(8); 2793-2798, 2000.
 37. Hatherill 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* 28(7); 2591-2594, 2000.
 38. Reith HB, Lehmkuhl P, Beier W, Högy B. Procalcitonin—ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis. *Chir Gastroenterol*. 11(Suppl): 47-50, 1995.
 39. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin—a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*. 25(6): 329-34, 1997.
 40. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jager L, Reinhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med*. 134(1): 49-55, 1999.