

---

# Farklı Bakteriyel İnfeksiyonların Tanısında Prokalsitoninin Rolü

Semra TUNÇBİLEK\*, Nurcan BAYKAM\*\*, Kenan HİZEL\*\*\*, Başak DOKUZOĞUZ\*\*

\* GENOM Moleküler Tanı Laboratuvarı,

\*\* Ankara Numune Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

\*\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Temelde kalsitoninin öncül molekülü olan prokalsitonin (PCT)'in ciddi bakteriyel infeksiyonlarda serumda arttığı bildirilmektedir. Bu çalışmada farklı bakteriyel infeksiyonlar ve sepsiste infeksiyon göstergesi olarak PCT'nin değerini belirlemek amaçlanmıştır. Altı bruselloz, 8 sistemik salmonelloz, 9 bakteriyel menenjit, 11 sepsis olmak üzere toplam 33 hasta ve 20 sağlıklı erişkin serumunda PCT değeri belirlenmiş ve C-reaktif protein (CRP)'nin tanısal değeri ile karşılaştırılmıştır. PCT değerinin saptanmasında immünoluminometrik yöntem (Brahms Diagnostica Lumitest, PCT, Berlin) kullanılmıştır. Tüm hastalar ile kontrol grubu arasında her iki test açısından anlamlı fark bulunmuştur. Sepsis ile diğer bakteriyel infeksiyonlar karşılaştırıldığında ise CRP'de fark yokken PCT sepsis hastalarında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

PCT'nin CRP'ye benzer şekilde tüm bakteriyel infeksiyonlarda yükseldiği ve infeksiyonun ciddiyetini belirlemede CRP'den daha değerli bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prokalsitonin, Sepsis, Bruselloz, Salmonelloz, Menenjit

## SUMMARY

### The Role of Procalcitonin in Diagnosis of Different Bacterial Infections

It is reported that procalcitonin (PCT), the precursor of calcitonin is elevated in patients with severe bacterial infections. In this study our aim is to determine the value of PCT in different bacterial infections and sepsis as a marker of infection. Six brucellosis, 8 systemic salmonellosis, 9 bacterial meningitis, 11 sepsis, total 33 patients and 20 healthy adults as control group were included in the study. PCT value was measured and compared by diagnostic value of C-reactive protein (CRP). PCT determination was performed by immunoluminometric assay (Brahms Diagnostica Lumitest, PCT, Berlin). A significant difference was found between all patients and control group for both tests. There were significant differences between PCT concentrations in sepsis and other bacterial infections but no difference was found for CRP.

PCT levels increased in patients with bacterial infections like CRP but PCT was a more valuable marker than CRP for indicating the severity of infection.

Key Words: Procalcitonin, Sepsis, Brucellosis, Salmonellosis, Meningitis

Ciddi bakteriyel infeksiyonlar ve sepsis, önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yerini hala korumaktadır. Sepsisli hastalarda başlıca bulgular olan ateş, taşikardi, hiperventilasyon ve lökositoz ise travma, akut pankreatit, iskemi, yanık, miyokard infarktüsü gibi bazı infeksiyon dışı akut hastalıklarda da görülebilmektedir<sup>[1]</sup>. Bu ise hatalı ön tanı sonucu antibiyotiklerin yaygın ve gereksiz kullanımına yol açarak antibiyotik direnci, ilaç toksisitesi ve maddi kayıplara neden olmaktadır. Günümüzde ciddi bakteriyel infeksiyonu diğer benzer durumlardan ayırt etmek amacıyla çeşitli biyolojik ve biyokimyasal testler kullanılmaktadır<sup>[1-3]</sup>.

Prokalsitonin (PCT) hormonal aktivitesi olmayan bir propeptittir. Normal şartlarda tiroid bezinde C-hücrelerinden salgılanmakta ve proteolizi ile aktif kalsitonin hormonunu oluşturmaktadır<sup>[4]</sup>. Yapılan deneysel çalışmalar PCT'nin infeksiyon durumunda akciğer, karaciğer ve bağırsakların nöroendokrin hücrelerinden de salgılandığını bildirmektedir<sup>[5-7]</sup>. TNF ve IL-6'nın PCT'den önce yükseldiğinin belirlenmesi, proinflatuar sitokinlerin PCT salgınlamada rolünün olduğunu; PCT'nin nötrofeniklerde yükselmesi ise, nötrofillerden salgınlamadığını düşündürmektedir<sup>[8,9]</sup>. Russwam ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada PCT'nin monositlerden salgınladığını göstermiş, ancak mekanizma hala tam olarak aydınlatılmamıştır<sup>[10]</sup>.

Yakın zamanlarda plazmadaki PCT konsantrasyonunun bakteriyel infeksiyonlarda arttığı bildirilmiştir<sup>[11-14]</sup>. Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, PCT konsantrasyonunun sağlıklı kişilerde çok düşük (0-0.5 ng/mL) iken, bakteriyel endotoksin enjeksiyonundan sonra belirgin olarak yükseldiği saptanmıştır<sup>[18]</sup>.

Bu çalışmada, PCT'nin sepsis ve diğer bazı ciddi bakteriyel infeksiyonların tanısındaki yeri, C-reaktif protein (CRP) ile karşılaştırılarak belirlenmeye çalışılmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Mayıs-Aralık 1999 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları kliniklerinde izlenen, ciddi bakteriyel infeksiyon ve sepsis tanısı almış 33 hasta ile 20 sağlıklı erişkin alındı. Hastaların fizik muayeneleri yapılarak, ateş, kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, lökosit sayısı belirlendi. Kesin tanı için klinik bulgulara uygun şekilde örnekler alınarak mikrobiyolojik ve serolojik analizler yapıldı. Bakteriyel menenjit tanısı klinik ve laboratuvar olarak konuldu. Sistemik salmonellozlu hastaların tanıları kan

kültürü, brusellozlu hastalarınki ise kan kültürü ve/veya seroloji pozitifliği ile belirlendi. Sepsisli hastalar sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerine uyan ve kan kültür pozitifliği olan hastalar idi<sup>[15]</sup>. Kontrol hastaları ise infeksiyon hastalığı olmayan sağlıklı erişkinlerdi. CRP ölçümleri immünonofelometrik yöntemle yapıldı. PCT düzeyleri ise en fazla iki hafta -20°C'de bekletilen hasta serumlarında immünoluminometrik yöntemle (Brahms Diagnostica, Berlin, Almanya) belirlendi. PCT molekülüne özgül olan bu yöntemde; kalsitonin ve katalalin bölgelerine bağlanan iki farklı monoklonal antikor kullanılmaktadır ve testin belirleyebildiği limit 0.1 ng/mL olarak bildirilmiştir<sup>[2]</sup>.

İstatistiksel değerlendirme Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans analizi kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Toplam 33 hastanın 14'ü erkek, 19'u kadın olup yaş ortalaması 39.3 (16-70) idi. Kontrol grubuna ise 10 erkek, 10 kadın alındı ve yaş ortalamaları 42.3 (25-68)'dü. Hastaların tümünde lökositoz veya lökopeni, hipertermi veya hipotermi saptandı. Kontrol grubu ile hasta grubu PCT ve CRP açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında her iki belirleyici açısından da fark bulundu (Tablo 1).

Tablo 2'de hastaların tanıları ile CRP ve PCT ortalamaları gösterilmiştir.

Kontrol grubu çıkartılarak yapılan Kruskal Wallis analizinde hasta grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Sepsisli hastalar ile diğer bakteriyel infeksiyonlu hastalar arasındaki farka bakıldığında ise, CRP değerleri açısından iki grup arasında fark bulunmazken, PCT değerinde iki grup arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 3).

Çalışma sonucunda PCT'nin duyarlılığı CRP'ye göre düşük, ancak özgüllüğü daha yüksek bulundu (Tablo 4). Her iki testin yapılması ile özgüllük ve duyarlılığın arttığı saptandı.

**Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda saptanan CRP ve PCT değerleri**

	CRP Median (min-max)	PCT Median (min-max)
• Hasta grubu	76 (12-460)	0.74 (0.37-75.12)
• Kontrol grubu	3 (1-31)	0.31 (0.18-21.01)
• p*	< 0.05	< 0.05

\* Mann Witney U testi

**Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların tanıları ile CRP ve PCT değerleri**

Tanı (hasta sayısı)	CRP	PCT
	Median (min-max)	Median (min-max)
• Bruselloz (6)	72 (26-98)	0.52 (0.45-0.73)
• Sistemik salmonelloz (8)	73 (26-271)	0.6 (0.43-1.21)
• Menenjit (8)	60 (12-289)	1.43 (0.37-29.86)
• Sepsis (11)	96 (26-460)	5.79 (0.45-75.12)
• Kontrol (20)	3 (1-31)	0.31 (0.18-21.01)

**Tablo 3. Sepsisli hastalar ile diğer hasta gruplarının CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması**

	CRP	PCT
	Median (min-max)	Median (min-max)
• Sepsisli hastalar	96 (26-460)	5.79 (0.45-75.12)
• Diğer hastalar*	72 (12-405)	0.64 (0.37-29.86)
• p**	> 0.05	< 0.05

\* Bruselloz, sistemik salmonelloz, menenjit olgularını içermektedir.  
\*\* Mann Whitney U testi.

**Tablo 4 CRP, PCT, PCT + CRP ve PCT ve/veya CRP'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri**

	CRP ("cut-off" 6 mg/L)	PCT ("cut-off" 0.5 ng/mL)	PCT ve CRP	PCT veya CRP
• Duyarlılık	100	84.8	84.8	100
• Özgüllük	75	95	70	100
• Pozitif prediktif değer	86.8	96	82.3	100
• Negatif prediktif değer	100	79	73.6	100

## TARTIŞMA

İlk kez 1993 yılında sistemik belirtileri olan ciddi bakteriyel infeksiyonlu pediatrik yaş grubunda kalsitonin konsantrasyonu normal olmasına karşın yüksek PCT konsantrasyonu belirlendi<sup>[16]</sup>. Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda, özellikle sepsis olmak üzere ciddi bakteriyel, fungal ve parazitik infeksiyonların seyirinde PCT seviyesinin 100 ng/mL'ye kadar çıkabildiği gösterildi<sup>[1,3]</sup>. Ciddi viral infeksiyon, yanık ve posttravmatik durumlarda ise hafif PCT yüksekliğinin olabileceği saptandı<sup>[1,2,16]</sup>.

Yapılan çalışmalarda, PCT sıklıkla bir diğer akut faz reaktanı olan CRP ile karşılaştırılmıştır<sup>[11,12,17]</sup>. CRP, doku hasarı veya infeksiyona yanıt olarak oluş-

maktadır. CRP düzeyindeki yükseklik, hasar gören doku miktarı ile orantılı olmasına karşın infeksiyonun ciddiyeti ile CRP düzeyi arasında kesin bir ilişki belirlenememiştir<sup>[18]</sup>. CRP infeksiyöz etyolojileri belirlemede kullanıldığında, duyarlılığının yüksekliğine rağmen özgüllüğü düşüktür<sup>[13,17]</sup>. Prokalsitoninin ise CRP'den daha önce yükseldiği ve tedaviyle erken dönemde azalmaya başladığı bildirilmektedir<sup>[1,12,19]</sup>.

Bu çalışmada sepsisli hasta grubundaki PCT'nin serum konsantrasyonunun kontrol grubu ve diğer ciddi bakteriyel infeksiyonlu hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi. CRP düzeyi ise kontrol grubu ile diğer hastalar arasında anlamlı olarak farklı iken sepsisli hastalar ile diğer ciddi bakteriyel infeksiyonlu hastalar arasında farksızdı. Bu so-

nuçlar infeksiyonun ciddiyetini göstermede PCT konsantrasyonunun CRP'ye göre daha değerli olduğunu, önceki çalışmalara benzer şekilde göstermiştir [12,17,18,20].

Bakteriyel ve viral menenjitlerin ayırıcı tanısında PCT'nin kullanılabilceği pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışma ile belirlendikten sonra, erişkin menenjitlerinde de benzer bulgular bildirilmiştir<sup>[11,21]</sup>. Viallon ve arkadaşları, bakteriyel menenjitte PCT'nin "cut-off" değeri 0.2 ng/mL'ye indirildiğinde testin duyarlılığı ve özgüllüğünü yüzde yüz olarak bulmuşlardır<sup>[21]</sup>. Bu çalışmada da "cut-off" değeri 0.2 ng/mL kabul edildiğinde menenjitli hastalarımızda duyarlılık ve özgüllük yüzde yüz bulunmuştur. PCT değeri 0.2-0.5 ng/mL arasında olan iki hastamızdan biri diğer çalışmaya benzer şekilde tedavi başlandıktan sonra değerlendirilmiştir. Diğer hasta ise rekürren menenjitti ve klinik bulguları diğer hastalara göre daha hafifti.

Literatürde PCT'nin, bakteriyel pnömoni, sıtma, ciddi viral infeksiyonlar ya da infeksiyon kaynaklı olmayan inflamatuvar durumlarda orta düzeyde yükseldiği bildirilmektedir<sup>[22-25]</sup>. Çalışmamızdaki bruselloz ve sistemik salmonellozlu hastalarda da benzer şekilde orta düzeyde (0.4-1.2 ng/mL) yükselme vardı. Bu durum sepsise yol açmayan bakteriyel hastalıklarda PCT'nin "cut-off" değerinin üzerine çıkmakla birlikte orta düzeyde yükseldiğini desteklemektedir.

Prokalsitonin duyarlılığının CRP'ye göre daha düşük, özgüllüğünün ise yüksek bulunması diğer çalışma sonuçları ile uyumludur<sup>[14,17,20]</sup>. Ugarte ve arkadaşları, bakteriyel infeksiyon ön tanısında özgüllüğü arttırmak için CRP ve PCT'nin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir<sup>[17]</sup>. Bu çalışmada ise daha yüksek özgüllük ve duyarlılık için her iki testin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Prokalsitonin değerinin, yüksek özgüllüğü ile bakteriyel infeksiyonların ayırıcı tanısında güvenle kullanılabilceği ve infeksiyonun ciddiyetini belirlemede CRP'ye göre daha değerli bir gösterge olduğu düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin-a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997;25:329-34.
2. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection* 1997;25:133-4.
3. Steinhach G, Grünert A. Procalcitonin - a new indicator for bacterial infections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:164-7.
4. Braithwaite SS. Procalcitonin-marker or mediator? *Crit Care Med* 1998;26:977-8.
5. Backer KL, O'Neill WJ, Snider R, et al. Hyperprocalcitoninemia in inhalation burn injury: A response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec* 1993; 236:136-8.
6. Nylen ES, Snider RH, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis associated hypercalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996;312:12-8.
7. Becker KL, Nylen ES, Thompson KA, Snider RH. The hyperprocalcitoninemia of severe infections: Associated secretion of other constituents of prohormone (abstract). The 77<sup>th</sup> annual meeting of the endocrine society, Washington, June 14-17, 1995.
8. Dandona P, Nix D, Wilson M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
9. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996;6:434-6.
10. Russwurm S, Wiederhold M, Stonans I, Obberhorffer M, Reinhart K. Procalcitonin is released by human monocytes. *Crit Care Med* 1999;3(Suppl):1:89.
11. 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.
12. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Beinvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997;86:209-12.
13. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664-72.
14. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1: 331-3.
15. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definition for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992;20:724.
16. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-8.
17. Ugarte H, Silva E, Mercan D, Mendonça A, Vincent J-L. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.
18. Schröder J, Staubach K-H, Zabel P, Stüber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Arch Surg* 1999;384:33-8.
19. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *J Pediatr* 1996;128:570-3.
20. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998;102:1422-5.
21. Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:1313-6.

22. Horasanlı SD, Sarıbeyoğlu ET, Üçsel R, Seyhun Y, Badur S, Anđ Ö. Farklı sistemik infeksiyonlu gruplarda, prokalsitonin düzeyleri. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı 1999;TO26:136.
23. Al-Nawas B, Shah P. Procalcitonin in acute malaria. Eur J Med Res 1997;2:206-8.
24. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. Infection 1998;26:14-6.
25. Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptor, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patient with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. Crit Care Med 1997;25:607-13.

**Yazışma Adresi:**

Uzm. Dr. Semra TUNÇBİLEK  
GENOM Moleküler Tanı Laboratuvarı  
Tunalı Hilmi Cad. 82A/3  
Kavaklıdere - ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 03.03.2000

Kabul Tarihi: 28.04.2000

## II. ULUSAL TROPİKAL HASTALIKLAR KONGRESİ

25-29 Eylül 2000, Şanlıurfa

### Düzenleyenler

Türkiye Parazitoloji Derneği

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

### Kongre Sekreterliği

II. Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongre Sekreterliği

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Parazitoloji Anabilim Dalı

35100 Bornova - İZMİR

Tel: 0 232 339 82 90

Fax: 0 232 388 13 47