

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Serum Prokalsitonin Seviyeleri

Serum Procalcitonin Levels in Chronic Hepatitis B Infection

Süda TEKİN KORUK¹, Hasan KARSEN¹, Celal ÇALIŞIR¹, Nurten AKSOY²

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZET

Giriş: Kalsitonin hormonunun prekürsörü olan prokalsitonin (PCT) düzeyinin, bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsisli hastalarda arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada kronik hepatit B (KHB) tanısı almış olan hastalarda serum PCT düzeylerinin ve karaciğer histopatolojisi ile PCT arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışma, Ocak-Aralık 2010 tarihleri arasında takip edilen 30 KHB hastası ile çalışmaya gönüllü olarak katılan 30 sağlıklı erişkinde yapıldı. Hastalardan alınan karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi modifiye Knodell sistemine göre yapıldı. PCT seviyesi Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Ray Bio® Human Procalcitonin ELISA Kit, Norcross GA, USA) ile ölçüldü. Verilerin analizinde ki-kare testi ile T testi ve hasta grubunda değişkenlerin korelasyon analizinde Kendall tau b korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya, yaşları 15-65 yıl arasında değişen, %61.7 (n= 37)'si erkek olmak üzere toplam 60 kişi dahil edildi. Tüm katılımcıların yaş ortalaması 29.0 ± 12.0 yıl idi. Hastalarda ortalama PCT seviyesi (0.63 ± 0.12 ng/mL), kontrol grubuna göre (0.37 ± 0.08 ng/mL) yüksek bulundu ($p < 0.001$). Hastaların karaciğer biyopsilerinin histolojik aktivite indeksi ve fibrozisi ile PCT seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $\tau = -0.007$, $p = 0.957$, $\tau = 0.153$, $p = 0.282$).

Sonuç: Çalışmada, KHB hastalarında PCT seviyeleri sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek tespit edilmiştir. Artan inflamasyon ve fibrozis derecesi ile PCT seviyelerinde artış saptanmamıştır. Bu konuda fazla sayıda hastayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Prokalsitonin

SUMMARY

Serum Procalcitonin Levels in Chronic Hepatitis B Infection

Süda TEKİN KORUK¹, Hasan KARSEN¹, Celal ÇALIŞIR¹, Nurten AKSOY²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Harran, Sanliurfa, Turkey

² Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Harran, Sanliurfa, Turkey

Introduction: Procalcitonin (PCT), pro-hormone of calcitonin, was found to be increased in bacterial infections and sepsis. The aim of this study was to evaluate serum PCT levels in patients with chronic hepatitis B (CHB) and the correlation between the liver histopathology and PCT levels.

Materials and Methods: The study was conducted between January-December 2010. Thirty patients and 30 healthy controls were included in the study. Histopathological evaluation of liver biopsy specimens from patients was performed according to the modified Knodell system. PCT levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (Ray Bio® Human Procalcitonin ELISA Kit, Norcross, GA, USA). Chi-square test and T test were used in the analysis of the data, and Kendall tau b correlation test was used in the correlation analysis of the variables in the patient group.

Results: A total of 60 participants were included in the study. Of them, 61.7% (n= 37) were male, and the ages ranged from 15 to 65 years. The mean age of the participants was 29.0 ± 12.0 years. The mean PCT levels of patients (0.63 ± 0.12 ng/mL) were higher than in the control group (0.37 ± 0.08 ng/mL) ($p < 0.001$). No correlation was found between the histological activity index and the degree of fibrosis in liver biopsies of patients and PCT levels ($\tau = -0.007$, $p = 0.957$; $\tau = 0.153$, $p = 0.282$, respectively).

Conclusion: This study showed that serum PCT levels were found higher in CHB patients than in the healthy control group. PCT levels did not increase with increasing degree of inflammation and fibrosis. Further large-scale studies are needed to verify this conclusion.

Key Words: Chronic hepatitis B, Procalcitonin

GİRİŞ

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin hormonunun prekürsörü olan 116 aminoasitli bir polipeptiddir. Sağlıklı bireylerde tiroid bezinde C hücrelerinden salgılanır^[1]. Kalsitonin öncü maddesinin (CT-mRNA) sentezlendiği karaciğer, dalak, akciğerler ve beyin PCT'nin enfeksiyonlara yanıt olarak salgılandığı diğer organlardır^[2,3].

İnfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve C-reaktif protein (CRP) gibi bazı akut faz belirleyicilerinin yanı sıra transplant alıcıları, kazanılmış immünyetmezlik (AIDS) hastaları, yanıklı hastalar gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda PCT düzeylerinin arttığı gösterilmiştir^[4,5]. Özellikle erken tanının hayat kurtarıcı olduğu sepsis hastalarında yapılan çalışmalarda PCT önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir^[6,7]. PCT seviyelerinin bazı enfeksiyonlarda anlamlı olduğunun fark edilmesinden sonra daha çok bakteriyel enfeksiyonlar ve yüksek ateşi olan hastalarla ilgili çalışmalar yapılmıştır^[8,9].

Viral bir enfeksiyon nedeni olan hepatit B virüsü (HBV) tüm siroz olgularının %30'undan, hepatoselüler kanser olgularının %53'ünden sorumlu tutulmaktadır^[10]. Hastalığın takibinde serum alanin aminotransferaz (ALT), HBV DNA düzeyleri ve alfa fetoprotein (AFP) 3-6 ay aralıklarla test edilmesi, ultrasonografi yapılması ve risk gruplarında karaciğer biyopsisi önerilmektedir^[11]. Literatürde akut ve kronik karaciğer hastalarında serum PCT değerleri karşılaştırılmış, kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonlu hastalarda PCT seviyeleri irdelenmemiştir^[12].

Bu çalışmada KHB tanısı almış olan hastalarda serum PCT düzeylerinin değerlendirilmesi ve karaciğer

histopatolojisindeki değişiklik ile PCT seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde Ocak-Aralık 2010 tarihleri arasında takip edilen ve daha önce herhangi bir antiviral tedavi almamış olan 30 KHB hastası ile, çalışmaya gönüllü olarak katılan 30 sağlıklı erişkinde yapıldı. Çalışma için Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Hastalara KHB tanısı, 2009 AASLD Viral Hepatit rehberindeki kriterlere uygun olarak konuldu^[13]. Buna göre, altı aydan uzun süredir HBsAg pozitifliği olan, serum HBV DNA seviyesi 20.000 IU/mL (10^5 kopya/mL) ve üzerindeki değerlere sahip, ALT/aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinde sürekli veya aralıklarla yükseklik tespit edilen ve karaciğer biyopsisinde orta ve ağır derecede kronik nekroinflamasyon gösteren hastalar çalışmaya alındı.

Hastalardan alınan karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesi, inflamasyonun yoğunluğu ve fibrozisin derecesi Ishak'ın önerdiği Modifiye Knodell sistemine göre yapıldı^[14]. Buna göre, olgularda inflamasyonun yoğunluğu araştırılırken, periportal inflamasyon, piecemeal nekroz, konfluent nekroz ve lobüler nekroza ilişkin her olgunun bu özelliklere göre almış oldukları puanlar toplanarak toplam histolojik aktivite indeksi (HAI) hesaplandı (0-18). Fibrozis derecesi de Ishak'ın önerdiği sisteme göre değerlendirildi (0-6).

Karaciğer sirozu gelişen hastalar, hepatit C virüsü (HCV), hepatit delta virüsü (HDV) ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile koinfekte olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu hasta grubuna yaş ve cinsiyet açısından benzeyen, hepatit dahil herhangi bir kronik hastalığı olmayan gönüllülerden oluşturuldu. Katılımcılardan kan örneklerinin alınması esnasında herhangi bir enfeksiyona ait klinik tablo olmadığından emin olundu. Bu amaçla farklı sistemlere yönelik şikayetler sorgulandı. Fizik muayenelerinde yüksek ateş dahil patolojik bulguya rastlanmayanlar çalışmaya dahil edildi.

PCT aktivitesinin ölçümü için antiviral tedavi başlamadan önce hastalardan alınan kanların serumları ayrıştılarak -80°C'de saklandı. Hasta grubunda yapılan HBV DNA düzeyi ve biyokimyasal analizler PCT seviyelerinin ölçümüyle eş zamanlı olarak yapıldı. PCT seviyeleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Ray Bio® Human Procalcitonin ELISA Kit, Norcross GA, USA) ile ölçüldü. Sonuçlar PCT > 0.5 ng/mL pozitif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Kontrol grubu ve hastalar arasında kategorik değişkenler açısından farklılığın analizinde ki-kare testi, sürekli değişkenlerin analizinde t testi kullanıldı. Hasta grubunda bazı sıralı değişkenler arasındaki korelasyonun analizinde Kendall tau b korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ alındı. Tüm istatistiksel analizler, SPSS Windows 11.5 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya, %61.7 (n= 37)'si erkek (KHB grubunun %56.7'si, kontrollerin %66.7'si) toplam 60 kişi dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 27.9 ± 9.1 yıl, kontrol grubunun 30.0 ± 14.5 yıl olmak üzere tüm katılımcıların yaş ortalaması 29.0 ± 12.0 (15-65) yıl idi. KHB hastalarının ortalama ALT seviyesi 88.3 ± 55.5 U/L ve HBV DNA düzeyi $925.9 \times 10^5 \pm 1701.8 \times 10^5$ kopya/mL olarak saptandı. Diğer laboratuvar ve patoloji sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. KHB hastalarının 12 (%40)'sinde HBeAg pozitif idi. Patolojik incelemede 19 (%63.3) hastanın histolojik aktivite indeksi (HAI) 2-5/18, 11 (%36.7) hastanın HAI'si 6-10/18 olarak bulundu. Daha yüksek HAI'ye sahip hasta yoktu. Fibrozis durumuna bakıldığında 11 (%36.6) hastanın 0-1/6, 13 (%43.4)'ünün 2/6, 6 (%20.0)'sının 3-6/6 oldukları saptandı. Biyopsi örneklerinin bazılarında HAI düşük iken, fibro-

Tablo 1. Kronik HBV enfeksiyonu hastalarının laboratuvar ve patoloji sonuçları

Özellikler	Hastalar (n= 30) (ortalama $\pm$ SS)
ALT (U/L)	88.3 $\pm$ 55.5
AST (U/L)	51.4 $\pm$ 23.7
HBV-DNA (kopya/mL) $\times 10^5$	925.9 $\pm$ 1701.8
HAI (0-18)	5.1 $\pm$ 1.9
Fibrozis (0-6)	1.8 $\pm$ 1.1
PCT (ng/mL)	0.63 $\pm$ 0.12

HBV: Hepatit B virüsü, SS: Standart sapma, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HAI: Histolojik aktivite indeksi, PCT: Prokalsitonin.

zis yüksek veya tam tersi durum söz konusu idi.

Çalışma grupları yaş açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Çalışmada hasta grubunda 17 (kadın/erkek: 13/17), kontrol grubunda 20 (kadın/erkek: 10/20) erkek mevcuttu. Gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (ki-kare= 0.28, $p = 0.59$).

KHB hastalarında ortalama PCT seviyeleri (0.63 ± 0.12 ng/mL) kontrol grubuna göre (0.37 ± 0.08 ng/mL) yüksek bulundu ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Hastaların karaciğer biyopsilerinin HAI ve fibrozisi ile PCT arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $\tau = -0.007$, $p = 0.957$, $\tau = 0.153$, $p = 0.282$).

TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonu kronikleşebilen viral bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyada 350 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu bilinmektedir. Bu kişilerde zaman içinde hastalık kronikleşmekte ve uzun dönemde %25-40 kadarında hepatoselüler kanser ve siroz gelişebilmektedir^[15]. Bu nedenle hastaların belli aralıklarla takip edilmeleri önerilmekte, ancak birden fazla takip parametresi ile hastaların izlenmesi gerekmektedir^[11,13].

Kalsitonin hormonunun prekürsörü olan PCT, tiroid bezi C hücrelerinden sentezlenen bir polipeptiddir. Normal metabolik şartlarda dolaşımdaki PCT

seviyeleri oldukça düşüktür (genellikle < 0.05 ng/mL). Ağır bakteriyel enfeksiyonlarda, konak savunmasına ait proinflatuvar mediyatörler (interlökin 1 gibi) ve lipopolisakkarid gibi mikrobiyal ürünlerin varlığında PCT salınımının arttığı gösterilmiştir^[16].

PCT serum seviyelerinin bakteriyel sepsis veya bakteremi gibi enfeksiyon varlığında önemli bir belirteç olduğu yayınlarda vurgulanmaktadır^[4,17,18]. Ancak kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyonlar referans olarak alındığında testin duyarlılığının %54'e, özgüllüğünün de %70'e kadar düştüğü belirtilmektedir^[19]. Aynı çalışmada PCT'nin özellikle hastanede yatan ateşli hastaların takibinde rutin olarak kullanılması önerilmektedir. Bazı hastalıkların takibinde halen soru işaretleri olsa da, erken tanının hayat kurtarıcı olduğu sepsisli hastaların izleminde PCT özgül bir belirteç olarak sayılmaktadır^[20,21]. Yine AIDS'li hastalarda yapılan bir çalışmada, lokal bakteriyel ve viral enfeksiyonlar serum PCT seviyelerinde artışa neden olmazken, sepsisli hastalarda belirgin artışlar tespit edilmiştir^[22].

Karaciğer hastalıklarında PCT seviyelerinin tanısal ve prognostik değerinin araştırıldığı farklı çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir^[23]. Dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonların tanısında yüksek PCT seviyesinin özgül ve duyarlı bir test olduğu belirtilmiştir^[24]. Öte yandan, siroz zemininde gelişen alkolik hepatit ve akut viral hepatitli hastalarda kanıtlanmamış bakteriyel enfeksiyonlarda serum PCT seviyelerindeki artışın daha hafif olduğu vurgulanmıştır^[12,25].

İnaktif HBV taşıyıcılarında HBV DNA hepatosit nükleer DNA'sına entegre olur ve bu hastalarda karaciğer kanseri gelişimi riski sürer. Dolayısıyla bu hastaların takibinde serum ALT ve HBV DNA düzeylerinin 3-6 ayda bir bakılması, ultrasonografi ile değerlendirilmesi ve risk gruplarında karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir^[11]. PCT konsantrasyonlarındaki yükselme düzeyi, inflamatuvar reaksiyonun şiddetiyle orantılıdır. PCT hızlı bir kinetik seyir gösterir; enfeksiyon sonrasında iki saat içinde yükselmeye başlar. Yarılanma ömrü 18-24 saat kadardır^[26,27]. KHB hastalarında PCT seviyelerinin değerlendirildiği bu çalışmada, sağlıklı gruba göre PCT seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. PCT'nin yarılanma ömrü göz önüne alındığında günler içinde serum seviyelerinin düşmesi beklenen bir durumdur. Oysa PCT seviyelerinin has-

ta grubunda daha yüksek seyretmesi bu hastalarda sessiz bir inflamasyonun sürdüğünün bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Bu konuda pegile interferon-alfa ile ribavirin tedavisi alan kronik hepatit C (KHC) hastalarında yapılmış olan bir çalışmada, tedavi altında iken PCT seviyelerinin düştüğü, ancak bakteriyel enfeksiyon varlığında yükseldiği gösterilmiştir. Aynı çalışmanın başlangıcında KHC hastalarının bazal PCT değeri ortalaması 0.17 ± 0.14 ng/mL olarak ölçülmüştür^[28]. HCV enfeksiyonu tedavisini takiben PCT seviyelerinin düşmesi viral hepatitlerde düşük seviyede de olsa artış olabileceğini gösteren bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda bu değer ortalaması daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda fibrozis derecesi ile PCT seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum, çalışmaya alınan hastalarda ileri derecede fibrozis olmaması, sirozlu hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ve hasta sayısının düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca steatoz ve/veya fibrozis PCT seviyelerinde çok fazla değişikliğe sebep olmuyor da olabilir. Bunun netleştirilmesi fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarla sağlanabilir.

Elefsiniotis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, akut ve kronik karaciğer hastalarında serum PCT değerleri karşılaştırılmıştır^[12]. Hastalarda serum PCT seviyelerinin kompanse siroz gelişenlerde dahil 0.5 ng/mL'nin altında olduğu, bakteriyel bir enfeksiyonun eklenmesi halinde artış gösterdiği vurgulanmıştır. Ancak sirozlu hastada gelişen akut alkolik hepatitte ve kronik viral hepatitli hastalarda gelişen akut atakta bakteriyel enfeksiyon olsun ya da olmasın serum PCT seviyesinin 0.5 ng/mL'nin üzerine çıktığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla karaciğer hastalarında bakteriyel enfeksiyonların ayırımında PCT'nin bu sınır değerinin kullanılamayabileceği vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızdaki hastalar KHB hastalarıydı. PCT seviyelerinin normalden yüksek çıkması kronik karaciğer hastalığına bağlı artmış olabileceğini düşündürülebilir.

Çalışmamızın kısıtlılığı, inaktif HBV taşıyıcısı hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olmasıdır. İnaktif taşıyıcılıktan KHB enfeksiyonuna geçişte PCT seviyelerindeki değişiklikler değerlendirilebilirdi. Burada sağlıklı gönüllüler ile kronik HBV hastaları karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak, kronik HBV enfeksiyonu hastalarında sağlıklı erişkinlere göre serum PCT seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Artan inflamasyon ve fibrozis derecesi ile PCT seviyelerinde artış saptanmamıştır. Bakteriyel enfeksiyonlarda oldukça yüksek değerlere ulaşan PCT seviyeleri KHB hastalarında da artış göstermektedir, ancak bu konuda ileri fibrozisli fazla sayıda hastayla yapılacak çalışmalara da ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Oberhoffer M, Vogelsang H, Jager L, Reinhart K. Katakalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J Crit Care* 1999;14(Suppl 1):S29-S33.
2. Sauerland S, Hensler T, Bouillon B, Rixen D, Raum MR, Andermahr J, et al. Plasma levels of procalcitonin and neopterin in multiple trauma patients with or without brain injury. *J Neurotrauma* 2003;20(Suppl 10):S953-S60.
3. Bracq S, Machason M. Calcitonin gene expression in normal human liver. *FEBS Letters* 1993;331:14-8.
4. Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect* 1997;35:41-6.
5. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Kozatzanis G, Thomopoulos G, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2002;28:1351-6.
6. Magudumana MO, Ballot DE, Cooper PA, Trusler J, Cory BJ, Viljoen E, et al. Serial interleukin-6 measurements in the early diagnosis of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 2000;46:267-71.
7. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005;11:152-9.
8. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007;11(Suppl 3):S1-S9.
9. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a metaanalysis. *Ann Emerg Med* 2007;50(Suppl 1):S34-S41.
10. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contribution of hepatitis B and hepatitis C virus infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45(Suppl 4):S529-S538.
11. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and screening. *Semin Liver Dis* 2005;145-54.
12. Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, Pantazis KD, Petrocheilou A, Pirounaki M, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(Suppl 5):S525-S30.
13. Anna S F, Lok L, McMahon BJ. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Practice Guidelines Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;1-36. DOI 10.1002/hep.00000.
14. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(Suppl 6):S696-S9.
15. Maynard JE, Kare MA, Alter MJ, Hadler SC. Control of hepatitis B by immunization: global perspective. In: Zuckerman AJ (ed). *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R Liss, 1988:967-9.
16. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003;44(12):5578-84.
17. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:524-7.
18. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:1-9.
19. Munoz P, Simarro N, Rivera M, Alonso R, Alcalá L, Bouza E. Evaluation of procalcitonin as a marker of infection in a nonselected sample of febrile hospitalized patients. *Diag Microbiol Infect Dis* 2004;49:237-41.
20. Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjälä H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:889-94.
21. Çelebi G, Taştan Y. Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge; prokalsitonin. *Pediyatri Arşivi* 2002;37:186-93.
22. Miku_a T, Lipowski D, Stanczak W. The serum concentration of procalcitonin (PCT) in various infections in HIV positive patients. *HIV&AIDS Rev* 2008;2:5-9.
23. Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Z Gastroenterol* 2003;41:165-70.
24. Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G, et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000;26:1082-8.
25. Spahr L, Morard I, Hadengue A, Vadas L, Pugin J. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2001;48:502-5.
26. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006;10:145-56.

27. Molter GP, Soltesz S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesist* 2003;52:210-7.
28. Elefsiniotis IS, Petrocheilou A, Scarmas N, Ketikoglou I, Pantazis KD, Toutouza M, et al. Serum procalcitonin levels in chronic hepatitis C patients under pegylated interferon-alpha plus ribavirin treatment. *J Clin Virol* 2006;37:329-31.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Süda TEKİN KORUK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Şanlıurfa-Türkiye

E-posta: suda_tekinkoruk@yahoo.com