

İNFEKSİYON HASTALIKLARININ TANI VE TAKİBİNDE PROKALSİTONİNİN YERİ

The role of procalcitonin in diagnosis and following of infectious diseases

Orhan YILDIZ¹, Bilgehan AYGEN²

Özet: Bir glikoprotein olan prokalsitonin tiroid bezinde C hücrelerinde üretilir ve özgül bir proteazla kalsitonine dönüştürülür. Prokalsitoninin sağlıklı insanlarda serum düzeyi <0.1 ng/mL'nin altındadır. Ağır bakteriyel, paraziter ya da fungal infeksiyonların seyrinde serum düzeyi 100 ng/mL'nin üstüne çıkabilir ve tiroid dışı dokularda da üretilir. Prokalsitonin düzeyinde ciddi viral infeksiyonlar veya infeksiyon dışı inflamatuvar reaksiyonlarda artış olmaz ya da hafif artışlar gözlenir. Septik şoklu hastalarda ortalama prokalsitonin düzeyleri normal değerlerin 2000 katına kadar yükselmektedir. Prokalsitonin seviyeleri travma, büyük cerrahi girişimler ve bazı maligniteler gibi infeksiyon dışı durumlarda da artabilir. Sepsis gibi ağır infeksiyonların patogenezinde önemli rol oynayan sitokinler aynı zamanda prokalsitonin yapımını da uyarırlar. Sepsisli hastalarda prokalsitonin TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin serum düzeyleri artmaktadır ve yüksek serum prokalsitonin düzeyleri 24 saat devam etmektedir. Sonuç olarak prokalsitonin özellikle ağır bakteriyel infeksiyonların ayırıcı tanısında kullanılabilecek değerli bir parametredir. Bu derlemede prokalsitoninin infeksiyon hastalıklarındaki yeri literatür bilgileri gözden geçirilerek tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnfeksiyon, Prokalsitonin

Abstract: Procalcitonin, a short form of glikoprotein is produced in the C-cells of the thyroid gland, which is changed to calcitonin by a specific protease. The blood level of procalcitonin in healthy people is under 0.1 ng/mL. During a severe bacterial, fungal or parasitic infection, the level of procalcitonin rises over 100 ng/mL and is produced in the tissues other than just the thyroid gland. During severe viral infections and noninfectious inflammatory reactions the level of procalcitonin does not rise, or rises very little. The level of procalcitonin rises 2000 times more in patients with septic shock. The levels of procalcitonin also rises after trauma, major surgical approaches and some malignancies. Cytokines play a very important role in severe infections such as sepsis and these may induce the production of procalcitonin. Procalcitonin, cytokines such as tumor necrosis factor (TNF), IL-1 and IL-6 are frequently elevated in patients with sepsis. The procalcitonin levels can increase for 24 hours. In differential diagnosis of severe bacterial infections, procalcitonin may be used as a valuable parameter. In this study, the value of procalcitonin in infectious diseases is discussed by comparing the literature.

Key Words : Infection, Procalcitonin

Kalsitonin propeptidi (prokalsitonin) 13 kilodalton ağırlığında, 116 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. Normal koşullarda tiroid bezinde C hücrelerinde üretilir ve özgül bir proteazla kalsitonine döner. Kalsitoninin 10 dakikalık kısa yarı ömrüne karşın, prokalsitoninin 25-30 saat kadar uzun bir yarı ömrü vardır. Prokalsitoninin sağlıklı

insanda serum düzeyi ölçülemeyecek seviyededir (<0.1ng/mL). Ağır bakteriyel, paraziter ya da fungal infeksiyonların seyrinde prokalsitonin seviyesi 100 ng/mL'nin üstüne çıkabilir ve tiroid dışı dokularca da üretilir (1-3). Prokalsitonin seviyeleri infeksiyon dışı durumlarda da artabilir. Ağır yanık veya travma nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda prokalsitonin düzeyleri akut septik epizodlarda saptanan düzeylerle hemen hemen aynı (0.1-120 ng/mL) bulunmuştur (4). Benzer şekilde kanserler, akut veya kronik inflamatuvar akciğer hastalıkları, akut pankreatit, böbrek yetmezliği, benign karaciğer hastalıkları ve yeni doğanın

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Klinik Mikrobiyoloji ve infeksiyon Hastalıkları. Uzm.Dr.¹,
Doç.Dr.².

Geliş tarihi: 18 Ocak 2000

fulminant meningokokseminde de prokalsitonin seviyesi yükselir (2,4,5). Multipl travma ya da büyük cerrahi girişimler, kardiyopulmoner baypass cerrahi sonrası, tiroid bezinin C hücreli ve akciğerin küçük hücreli karsinomlarında herhangi bir ciddi infeksiyon bulgusu olmadan prokalsitonin seviyesi yüksek bulunabilir. Tüm bu bilgilere rağmen patolojik durumlarda prokalsitoninin yapım yeri belli değildir. İnsan lökositlerinde prokalsitonin benzeri aktivite gözlenmiştir. Sepsisli hastalarda prokalsitonin üretim yerinin büyük olasılıkla karaciğer olduğu düşünülmektedir (4,6). Bronşial epiteldeki nöroendokrin hücrelerin prokalsitoninin kaynağı olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (5,7,8).

Prokalsitonin günümüzde özgül bir yöntem olan immünoluminometrik yöntemle ölçülmektedir. Kalsitonin ve katalksin bölgelerine bağlanan iki antikör kullanılır. Prokalsitonin düzeyi sağlıklı kişilerde 0.1 ng/mL'nin altındadır.

İnfeksiyon hastalıkları ve prokalsitonin: Ağır bakteriyel, paraziter ya da fungal infeksiyonlarda serum prokalsitonin seviyeleri artar. Ciddi viral infeksiyonlar veya infeksiyöz olmayan inflamatuvar reaksiyonlarda artış olmaz ya da hafif artışlar gözlenir. Prospektif bir çalışmada 79 çocuk çalışmaya alınmış ve serum prokalsitonin düzeyleri ağır bakteriyel infeksiyonu olanlarda 6-53ng/mL arasında ölçülürken infeksiyonu olmayanlarda 0.1ng/mL'nin altında ölçülmüştür. Lokal infeksiyonu veya bakteriyel kolonizasyonu olanlarda ise 0.1-1.5ng/mL arasında değişen hafif artışlar olmuştur. Prokalsitoninin infeksiyonun başlangıcında arttığı ve bu artışın infeksiyonun şiddetiyle korele olduğu görülmüştür (4).

Sepsis patogeneziyle ilgili son gelişmeler infeksiyonun yanısıra, pankreatit, ağır travma ve yanıkların da aşırı bir inflamatuvar cevap başlatabileceğini, sistemik inflamatuvar cevap sendromu (Systemic inflamatuvar response syndrome: SIRS) ve multipl organ yetmezliği sendromuna (Multiple organ disfonksiyon syndrome: MODS) neden olabileceğini göstermiştir

(9). Sistemik inflamasyonda gözlenen hipotermi veya hipertermi, lökositoz ve taşikardi gibi bulgular sepsis için duyarlı ve özgül değildir. Üstelik bu kriterler sepsisin prognozu ya da inflamasyonun şiddetini göstermede yetersiz kalırlar. İnfeksiyonun bakteriyolojik göstergeleri altın standart olarak kabul edilmekle birlikte negatif kan kültürleri sepsis tanısından uzaklaşmak için yeterli değildir (2). Pozitif kan kültürleri ise klinik sepsis bulgularıyla eş zamanlı olmayabilir. Sepsis tanısında yaygın olarak kullanılan parametrelerin duyarlılık ve özgüllükleri yetersiz kalabilir ve SIRS etiyojisinin erken belirlenmesi için başka yöntemler gerekebilir. Böylece erken tanı ve daha özgül tedavi sağlanabilir. Öte yandan yeni parametrelerle sepsisli hastaların alt grupları belirlenerek pro-inflamatuvar veya anti-inflamatuvar tedaviler ortaya konabilir. SIRS'da olası bir göstergenin prokalsitonin olduğu düşünülmektedir (1,2). Ağır bakteriyel infeksiyonlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunan prokalsitoninin immün savunmada fonksiyonel anlamı olduğu ve lenfositlerde siklo-oksijenaz aktivitesinin baskılanması sonucu arachidonik asit ürünü olan prostoglandin ve tromboksan yapımını engellediği düşünülmektedir. Böylece prokalsitonin bu hastalarda immünmodülatör etki gösterebilmektedir. Yüksek prokalsitonin düzeyleri inflamasyonun yaygınlığını, büyüklüğünü, genişliğini yani organizmanın genel immünolojik aktivitesini gösterir. Sepsis semptomları olmayan lokal organ tutulumlu bakteriyel infeksiyonlarda prokalsitonin düşük düzeylerde ve çoğunlukla 5 ng/mL'nin altındadır. Viral infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, alerjik reaksiyonlar, maligniteler, minör cerrahi girişimler ve lokal bakteriyel infeksiyonlar prokalsitonin artışına neden olmazlar. Sepsis esnasında prokalsitonin düzeyleri organizmanın azalan veya artan immün cevabını yansıtır. Hastanın klinik durumu ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde yol göstericidir. Yüksek prokalsitonin düzeylerinin hızla normale dönmesi klinik durumun iyiye gittiğini gösterir. Aksine bu değerlerin 2 ng/mL'nin üzerinde kalması ve zamanla düşmemesi hastanın kritik dönemi atlattığı anlamına gelir. Terminal dönemde ise prokalsitonin seviyesi hızla artar (10). Yapılan bir çalışmada ağır infeksiyonu olan

hastalarda antibiyotik tedavisiyle serum prokalsitonin düzeyleri hızla düşmüştür. Aynı çalışmada serum kalsitonin düzeylerinin normal sınırlarda olduğu belirtilmiştir (4). Uygun tedaviyle prokalsitonin çok düşük seviyelere inerse de, bu durum her zaman enfeksiyonun tam eradikasyonunu göstermez, ama kontrol altında olduğunu gösterir. Antibiyotik tedavisi ve gerekli ise cerrahi işlemler, enfeksiyonun tüm bulguları ortadan kalkıncaya kadar devam etmelidir (1). Bu bulgulara dayanılarak prokalsitoninin ciddi sistemik enfeksiyon ya da sepsiste yeni bir parametre olarak düşünülmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Prokalsitonin bir enfeksiyon göstergesi mi veya enfeksiyöz olsun olmasın inflamatuvar cevabın bir parçası mı ya da yalnızca sistemik yanıtta mı rol aldığı önemlidir. Yapılan birçok çalışmaya rağmen bu önemli sorulara tatmin edici yanıtlar bulunamamıştır. Sepsiste 1.5 ng/mL'nin üstündeki değerlerin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %72, 0.1 ile 1.5 ng/mL arasındaki değerlerin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %35'tir (11). Bu sonuçların elde edildiği çalışmalarla ilgili en önemli sorun hasta sayısının sınırlı olmasıdır. Öte yandan prokalsitonin seviyeleri pankreatitli hastalarda 1.8 ng/mL, aktif SLE'li hastalarda ise 0.5 ng/mL civarındadır (11). Enfeksiyona inflamatuvar cevabın şiddetiyle prokalsitonin seviyesi artmaktadır. De Werra ve arkadaşlarının (12) yaptığı bir çalışmada pnömonili ve septik şoklu hastalar karşılaştırılmış ve prokalsitonin düzeylerinin bakteriyel pnömonili hastalarda hafif düzeyde (ortalama 2-4 ng/mL) arttığı, septik şoklu hastalarda ise daha yüksek düzeyde (ortalama 72-135 ng/mL) artış olduğu gösterilmiştir. Viral ya da enfeksiyon dışı durumlarda artış olmaz veya hafif düzeylerde artar. Gendrel ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada prokalsitonin seviyeleri yenidoğan ve çocuk yaş grubunun bakteriyel menenjitlerinde 57.9 ng/mL, viral menenjitlerinde 0.3 ng/mL bulunmuştur. Viallon ve arkadaşları (14) da akut bakteriyel ve viral menenjitli erişkin hastaların ayırıcı tanısında serum prokalsitonin düzeylerindeki artışın en iyi gösterge olduğunu rapor etmişlerdir. Serum prokalsitonin düzeyleri bakteriyel menenjitli

hastalarda 13.8- 5.2 ng/mL, viral menenjitli hastalarda 0.03- 0.003 ng/mL ve menenjitli olmayan hastalarda 0.04- 0.002 ng/mL bulunmuştur. Aynı çalışmada akut bakteriyel menenjitli hastalarda uygulanan diğer testlerin duyarlılığı farklı bulunmuştur. Beyin-omurilik sıvısı (BOS) Gram boyamanın %52, kültür pozitifliğinin %92, Giemsa boyamada nötrofil hakimiyetinin %90, 1 g/L' nin üstünde BOS proteininin %82 ve 0.4' ün altında BOS/serum glukoz oranının %80-91 arasında duyarlılık oranları olduğu bildirilmiştir. Akut bakteriyel menenjitlerin tanısında 0.2 ng/mL'nin üstündeki serum prokalsitonin düzeylerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada önceden antibiyotik tedavisi alan iki akut bakteriyel menenjitli hastada serum prokalsitonin düzeyleri düşük bulunmuş ve bunun tedaviyle serum prokalsitonin düzeylerinin düştüğünü gösteren bir kanıt olduğu belirtilmiştir.

HIV ile infekte hastalarda ise terminal dönemde bile prokalsitonin düzeylerinde artış saptanmamıştır (15). Ciddi inflamatuvar durumlarda, prokalsitonin kullanılarak enfeksiyon ve enfeksiyon dışı durumların ayırımı yapılabilir. ARDS'nin enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlerinin karşılaştırılmasından elde edilen bulgular prokalsitoninin ayırıcı tanıda rolünü desteklemektedir (15). Kardiyojenik şokta prokalsitonin seviyeleri hafif (ortalama 1.4 ng/mL) artarken, septik şokta artış oldukça yüksektir (12). Bu durum septik şokta prokalsitonin seviyesindeki artışın enfeksiyona karşı ortaya çıkan inflamatuvar cevaba bağlı olduğunu ve organ perfüzyonunda azalmayla ilgili olmadığını göstermektedir. Septik şoklu hastalarda ölçülen 200 ng/mL değerler (normal değerlerin 2000 katı) bu verileri destekler yöndedir.

Prokalsitonin ve sitokinler: TNF, IL-1, IL-6 gibi sitokinler ciddi enfeksiyon ve sepsis patogeneğinde rol oynarlar (16-18). Sağlıklı gönüllülerde, Escherichia coli endotoksin enjeksiyonu ile yapılan bir çalışmada enjeksiyondan 1-3 saat sonra ateş, miyalji, üşüme gibi sistemik belirtiler gözlenmiştir (19,20). Başlangıçta prokalsitonin ölçülemez düzeydeyken, 4 saat sonra artmaya başlamış ve 8-24

saatler arasında 4 ng/mL düzeyinde plato çizmiştir. TNF ve IL-6 seviyeleri endotoksin enjeksiyonundan 2-3 saat sonra pik yapmış ve 24 saatte ölçülemez düzeylere inmiştir (19). Prokalsitonin seviyelerindeki artış sitokinlerin pik yapmasından sonra olmaktadır ve serumdaki yüksek değerler 24 saate kadar sürebilmektedir. Bu durum, prokalsitonin plazma yarı ömrünün yüksek olmasıyla açıklanabilir. Sitokinlerin kendileri de prokalsitonin yapımını tetikleyebilir. Kanserli hastalarda IL-2 veya TNF infüzyonları prokalsitonin seviyesini artırmıştır. TNF ve IL-6 gibi sitokinler RA, SLE gibi otoimmün hastalıklarda artabilirken, prokalsitonin ölçülemez düzeylerde (1). Sitokin seviyelerindeki artışlar prokalsitonin aksine sadece kan düzeyleriyle sınırlı değildir ve BOS, asit, plevral, bronkoalveolar sıvı gibi diğer vücut sıvılarında da ölçülebilir (21). Bir çalışmada akut bakteriyel menenjitli hastaların serum prokalsitonin düzeyleri çok yüksek bulunmasına karşın bu hastaların BOS'larında prokalsitonin saptanamamıştır (14).

Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein (CRP): CRP enfeksiyona inflamatuvar cevabın ölçülmesinde önemli bir klinik parametredir. Pnömoninin ayırıcı tanısı ve KOAH'ın enfeksiyon ve enfeksiyon dışı akut ataklarının ayırımında, infantlarda postoperatif sepsis değerlendirilmesinde, sepsiste düzelmenin izlenmesinde, bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında başarıyla kullanılmıştır (22,23). Bu çalışmalarda prokalsitoninin CRP'e göre erken yükseldiği ve daha erken dönemde normale döndüğü izlenmiştir. Prokalsitoninin düşük seviyede kaldığı lokal enfeksiyonlarda CRP'nin önemli bir gösterge olabileceği görülmüştür. İnflamasyonun enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlerle olup olmadığının anlaşılmasında hangisinin daha üstün olduğu konusunda ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak prokalsitonin ölçümü pahalı bir yöntem olmakla birlikte değerli bir enfeksiyon göstergesidir. Özellikle sistemik bakteriyel enfeksiyonların tanısı ve takibinde CRP kadar yararlı olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin - a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 25:329-334.
- 2 Mallet E, Lanse X, Devaux AM, et al. Hypercalcitoninaemia in fulminant meningococcaemia in children. *Lancet* 1983; 1:294.
- 3 Roos BA, Huber MB, Brinbaum BS, et al. Medullary thyroid carcinoma secretes a non-calcitonin peptide corresponding to the carboxyl-terminal region of procalcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:802-807.
- 4 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-518.
- 5 Bertagna XY, Nicholson WE, Pettengill OS, Sorensen GD, Mount CD, Orth DN. Ectopic production of high molecular weight calcitonin and corticotropin by human small cell carcinoma cells in tissue culture: evidence for separate precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:1390-1393.
- 6 Deftos LJ, Ross BA, Bronzert D, Pathermore JG. Immunochemical heterogeneity of calcitonin in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40:409-412.
- 7 Nysten ES, Snider RH, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hypercalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996; 312:12-18.
- 8 Cate CC, Pettengill OS, Sorenson GD. Biosynthesis of procalcitonin in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1986; 46: 812-818.
- 9 Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330:1198-1210.
- 10 Ortatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir marker: Prokalsitonin. *Flora* 1999;4(3): 151-155.

- 11 Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kleim V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus, systemic antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1250-1256.
- 12 De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25:607-613.
- 13 Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1240-1242.
- 14 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: 1313-1316.
- 15 Gerard Y, Hober D, Petitjean S, et al. High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis (letter). *Infection* 1995; 23:310-311.
- 16 Sriskandan S, Cohen J. The pathogenesis of septic shock. *J Infect* 1995; 30: 201-206.
- 17 Wenzel RP, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L. Current understanding of sepsis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 407-413.
- 18 Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991; 338: 732-736.
- 19 Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1605-1608.
- 20 Young LS, Proctor RA, Beutler B, McCabe WR, Sheagren JN. University of California/Davis interdepartmental conference on gram-negative septicemia. *Rev Infect Dis* 1991;13:666-687.
- 21 Keleştimur F. Sepsiste adrenal fonksiyonlar. Willke A, Ünal S, Doğanay M (ed'ler). 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı. Ürgüp, 1994, ss 34-37.
- 22 Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community acquired pneumonia. *Chest* 1995; 107:1028-1031.
- 21 Chwals WJ, Fernandez ME, Jamie AC, Charles BJ, Rushing JT. Detection of postoperative sepsis in infants with the use of metabolic stress monitoring. *Arch Surg* 1994; 129:437-442.