

PROKALSİTONİN: BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR VE SEPSİS TANISINDA ÖNEMLİ BİR PARAMETRE

Prokalsitonin (PCT) klinik açıdan bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis tanısı için yenilikçi ve son derece özel bir belirteçtir. Prokalsitonin (PCT) doğru zamanda etkili bir tedaviyi yönlendirip, gereksiz zaman kaybını önleyerek erken tanı konulmasında yardımcı olur.



PROKALSİTONİN:

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR VE SEPSİS TANISINDA ÖNEMLİ BİR PARAMETRE

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan 13 kD molekül ağırlığında, tiroid bezinde üretilen kalsitoninin prekürsörü bir proteindir. Kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler tarafından prokalsitoninden üretilir. Prokalsitonin ve kalsitonin sentezi preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasitli proteinin transkripsiyonu ile başlar. Preprokalsitoninin endoplazmik retikulumda degrade olması ile prokalsitonin oluşur. Daha ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrılır. Prokalsitonin parçalanır ve dolaşıma salınmaz. Bu nedenle sağlıklı kişilerde prokalsitonin düzeyi 0.1 ng/mL'nin altındadır. Sitokin ve endotoksinler, son proteolitik basamağı inhibe ederler ve prokalsitonin parçalamaz ve dolaşıma salınır (1). Prokalsitonin septik hastalarda plazma kalsitonin düzeyi artmaksızın yükselir. Tiroidektomili hastalarda kalsitonine benzer immun reaktivite kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dokusu dışında da üretimini düşündürmektedir. Sepsiste prokalsitoninin asıl üretim yeri bilinmemekle beraber karaciğer veya akciğerdeki nöroendokrin hücreler olası üretim yerleridir (1).

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda vücutta meydana gelen sistemik değişiklikler "akut faz yanıtı"

olarak tanımlanmakta olup, metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları içerir. Klinikte akut faz yanıtı olarak en sık bakılan parametreler lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, çomak sayısı ve oranı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve serum C-reaktif protein (CRP)'dir. Son yıllarda bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırıcı tanısında serum PCT düzeyinin faydalı olabileceği bildirilmektedir (2).

Sağlıklı bireylerde, az miktarda bakteriyel endotoksin enjeksiyonu PCT yapımını uyarır. Prokalsitonin düzeyi 2-3 saat sonra ölçülebilecek düzeye 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. PCT'nin yarı ömrü yaklaşık olarak 20-24 saat arasında değişmektedir (3). Yapılan çalışmalar, bakteri endotoksininin (lipopolisakkarit-LPS) PCT'nin üretimini sağlayan en güçlü uyaran olduğunu ortaya koymuştur (4). Bunun yanı sıra TNF- α , IL-6 ve IL-2'nin de PCT yapımını uyardığı saptanmıştır. Sıcak çarpması, akut yanıklar, yenidoğan dönemi ve ağır travma sonrasında, bakteriyel endotoksin olmaksızın PCT'nin yükselmesi bunu desteklemek-



tedir (5). Viral, otoimmün, onkolojik hastalıklar, lokal ve sınırlı enfeksiyonlar ise PCT artışına yol açmazlar (4). Bu nedenle, PCT en çok bakteriyel ve bakteriyel olmayan hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonların yaygınlığı ve şiddeti ile kuvvetli bir ilişki gösterir. Bunun yanı sıra, ciddi bir sistemik enflamasyona yol açan mantar enfeksiyonlarında da serum PCT düzeyi yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan, viral enfeksiyonlar sırasında artan interferon gamma (INF- γ) PCT üretimini baskılar. Buna bağlı olarak viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında kullanılır. Klinikte ilk 48 saat içinde seri PCT ölçümleri antibiyotik tedavisine başlama kararının verilmesinde önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (6).

Otoimmün hastalığı olan kişilerde ateş atakları ile enfeksiyon ataklarının ayırıcı tanısında kullanılabilir. Enfeksiyon ataklarında PCT yüksek seyretmesine rağmen otoimmün hastalık alevlenmesinde normal düzeylerde kalmaktadır (7). PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis) sendromunda ataklar sırasında PCT değerinin normal kaldığı saptanmıştır (8).

Yenidoğanlarda PCT, bakteriyel enfeksiyon tanısının konup, tedaviye hızla başlanması için prognostik açıdan oldukça önemlidir. Bu hastalarda sıklıkla enfeksiyona ait özgül belirtiler yoktur. Tanı laboratuvar sonuçlarıyla desteklenmelidir. Bu dönemde bakteriyel enfeksiyonları saptamada lökosit sayısının tanıya katkısı sınırlı olmakta, CRP'nin tek başına bir gösterge olarak kullanılması da özellikle koagülaz negatif stafilokokkal enfeksiyonların erken tanısında yeterli olmamaktadır. Yenidoğanda ilk iki gün PCT düzeyi fizyolojik olarak yüksek saptanmakta üçüncü günden sonra yetişkin düzeyine inmektedir (9,10). Prematürel PCT yanıtını etkilememektedir (11). Prokalsitoninin bu özellikleri nedeniyle yenidoğan çağında, hatta ilk günlerde bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısında önemli bir parametredir. Klinik araştırmalarda yenidoğanda erken dönemdeki (ilk 2 gün) bakteriyel enfeksiyonların tanısında PCT yanıtının duyarlılığının %92.6, özgüllüğünün ise %97.5, geç bakteriyel enfeksiyonlarda ise (3-30 gün) duyarlılığın ve özgüllüğün % 100 olduğu bildirilmiştir (12). Yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında PCT'nin, CRP'den daha duyarlı olduğu saptanmıştır.



PROKALSİTONİN:

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR VE SEPSİS TANISINDA ÖNEMLİ BİR PARAMETRE

KLİNİK UYGULAMALARDA PCT'NİN KULLANIMI

Sepsisin erken tanısı ve ciddiyetinin erken saptanması

Sistemik enfeksiyonların tanısı

Normal sağlıklı bireylerde PCT düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşüktür. Serum PCT düzeyinin 0.5 ng/mL üzerine çıkması sistemik enflamasyon ile seyreden akut bir enfeksiyon göstergesi olabilir. Lokal enfeksiyonlarda serum PCT düzeylerinde değişiklik olmaz veya çok hafif artabilir.

Hastalığın prognozu ve tedaviye yanıtın izlenmesi

Ardışık PCT ölçümleri, yaşamı tehdit eden kritik bakteriyel enfeksiyonların seyrini değerlendirmede ve tedaviye yanıtı izlemede yararlıdır. Serum PCT düzeyinin yüksek seyretmesi hastalığın aktif dö-

nemde olduğunu, aksine PCT düzeyinin düşmeye başlaması tedavinin etkin veya enfeksiyonun iyileşme dönemine girdiğini gösterir.

Enflamatuvar hastalıkların ve nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısı

- Çocuklarda bakteriyel ve viral akut menenjitin ayırıcı tanısında
- Akut bakteriyel pankreatiti steril nekrozdan ayırıcı tanıda
- Biliyer pankreatiti toksik etyolojiden erken dönemde ayırt etmede
- Bakteriyel-viral menenjitlerin ayrımında
- Akut solunum yetmezliğine yol açan bakteriyel durumların ayırıcı tanısında
- İmmün yetmezliği veya otoimmün hastalığı olan ateş bulgusu bulunan bireylerde bakteriyel bir enfeksiyon tanısının konulmasında



- Transplantasyonlu hastalarda akut organ rejeksiyonu ile bakteriyel enfeksiyonun ayırıcı tanısında
- Akut respiratuvar distres sendromunda etyolojiyi ayırt etmede

Diğer nedenler

- İmmunosüprese hastaların ve kemoterapi sonrasında nötropenili hastaların takibinde
- Onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin neden olduğu ateşin infeksiyöz etyolojiden ayırımında.
- Postoperatif bakteriyel veya septik infeksiyöz komplikasyonların erken saptanmasında
- Peritonitte, nonspesifik abdominal semptomların bulunduğu hastalık takibinde

Uzun süre yoğun bakımda kalan hastaların bakteri-

yel enfeksiyon açısından takibinde Prokalsitonin düzeyi kullanılır.

SİSTEMİK ENFEKSİYONLARDA PCT ALGORİTMASI

PCT≤0.5 ng/mL: Sistemik enfeksiyon (sepsis) muhtemelen yoktur. Lokal bakteriyel enfeksiyon olabilir. Ciddi bir sistemik enfeksiyona karşı progresyon riski çok düşüktür. 0.5 ng/mL altındaki PCT değerleri enfeksiyonu tümüyle ekarte etmez. Çünkü sistemik bulgular göstermeyen lokal enfeksiyonlar böyle düşük değerlerde PCT düzeyleri ile seyredebilir. Serum PCT düzeyi olası bir bakteriyel enfeksiyon gelişimi esnasında çok erken evrede bakılır ise (<6 saat) düşük bulunabilir. Bu durumda 6-24 saat sonra tekrar ölçüm yapılarak PCT düzeylerindeki olası artışlar değerlendirilebilir.



PROKALSİTONİN: BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR VE SEPSİS TANISINDA ÖNEMLİ BİR PARAMETRE

0.5ng/mL ≤ PCT < 2 ng/mL: Sepsis olasılığı olmakla birlikte sistemik bakteriyel enfeksiyon dışında başka nedenler de PCT'yi indükleyebilir. Ciddi bir sistemik enfeksiyona progresyon açısından orta düzeyde bir risk içerir. Hasta 6-24 saat içerisinde PCT açısından tekrar değerlendirilmelidir.

2 ng/mL ≤ PCT < 10 ng/mL: PCT yüksekliğine yol açabilecek diğer nedenler bulunmuyorsa sistemik enfeksiyon olması muhtemeldir. Ciddi sepsise doğru progresyon olasılığı yüksektir.

PCT ≥ 10 ng/mL: Büyük bir olasılıkla ciddi bakteriyel enfeksiyon veya septik şoka bağlı olarak önemli sistemik enflamatuvar cevabı gösterir.

Sonuç olarak prokalsitonin sistemik bakteriyel enfeksiyonların ve hasta için yaşamsal tehdit oluşturan sepsisin erken tanısında ve tedavinin izlenmesinde son derece yararlı ve hayat kurtarıcı bir parametredir.



KAYNAKLAR

1. Ertuğrul Ö., Ertuğrul M.B. Prokalsitonin ve İnfeksiyon. Klimik Dergisi.2005;18:2;59-62.
2. Chris-Crain M et al. Proceed. 25th Int. Congress of Intensive Care and Emergency Medicine (ISICEM), Brussels 2005.
3. Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: Structure, molecular biology, and actions. Principles of Bone Biology. Academic Press Inc.1996; 1: 471-474.
4. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. International Journal of Antimicrobial Agents. 2002; 20: 1-9.
5. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3th ed. Georg Thieme Verlag. 2000: 1-196
6. Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, Shibata M, Kano G, Osone S, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. Eur J Pediatr 2007; 166: 621-622.
7. 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.
8. Elsammak M, Hanna H, Ghazal A, Edeen FB, Kandil M. Pediatr Infect Dis J. 2006 Feb;25(2):174-176.
9. 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.
10. Chiese C, Pacifico L, Mancuso G, Panro A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. Infection 1998; 26: 232-241.
11. DaSilva O, Hammerberg O. Diagnostic value of leucocyte indices in late neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 409-11.
12. 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.