



Yoğun Bakım Ünitesinde Sepsis ve SIRS Olgularında Prokalsitoninin Tanıdaki Rolü

Nuriye TAŞDELEN FİŞGİN*, Nurcan BAYKAM*, Oytun PORTAKAL AKÇİN**,
Başak DOKUZOĞUZ*

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Patoloji Birimi, ANKARA

Giriş: Sepsis, tanısı güç ve zaman isteyen klinik bir tablo olması nedeniyle, erken tanısında farklı parametrelerin çalışılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Amaç: Sepsisin erken tanısında prokalsitoninin tanı değeri ve prognostik açıdan değerlendirilmesi.

Çalışma Şekli: Prospektif.

Hastalar ve Yöntem: Kesin sepsis tanısı konan (n= 19) ve sepsis dışı nedenlere bağlı sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) saptanan hastalar (n= 11) iki ayrı grupta değerlendirildi. Kontrol grubu olarak sepsis ve/veya SIRS tablosu olmayan ancak bir infeksiyon hastalığı saptanan hastalar (n= 13) alındı. Bu üç grup arasında prokalsitonin değerleri, erken tanı ve prognostik faktör açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Sepsis, SIRS ve kontrol grubundaki olguların prokalsitonin değerleri incelendiğinde hem sepsis grubu ile SIRS grubu hem de sepsis grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.024), ancak SIRS grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlemedi. Olgular, yaşayan ve kaybedilen olmak üzere iki grupta incelendiğinde, prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tartışma: Sepsis tanısında prokalsitoninin erken tanıda önemli bir "marker" olabileceği, ancak prognostik faktör olarak daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Prokalsitonin, Erken tanı.

Diagnostic Role of Procalcitonin: Patients with Sepsis and SIRS in Intensive Care Unit

Introduction: Diagnosis of sepsis has some difficulties especially in early period of sepsis. So early diagnosis of sepsis needs more parameters and studies.

Aim: The aim of this study was to evaluate the diagnostic and prognostic value of procalcitonin in early diagnosis of sepsis.

Design: Prospective.

Patients and Methods: Procalcitonin was measured in 19 patients with proved sepsis, and 11 patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). They were classified in two groups. A control group of 13 patients (infection without sepsis and SIRS) was

Yazışma Adresi: Dr. Nuriye TAŞDELEN FİŞGİN

1. Cadde 48. Sokak Huzur Apartmanı No: 12/10
Öveçler-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 02.03.2002

Makalenin Kabul Tarihi: 02.09.2002

also included as a third group. Diagnostic and prognostic values of procalcitonin in early diagnosis of sepsis were compared in these three groups.

Results: Procalcitonin level was higher in sepsis group than SIRS and control group. Difference was statistically significant ($p= 0.024$) but, mean level of procalcitonin was not different in SIRS and control group.

Sepsiste; klinik ve laboratuvar parametrelerin spesifik ve sensitiv olmaması, ayrıca sepsis tanısını destekleyen en önemli kriter olan kültür pozitifliğinin ancak belli bir süre içinde tespit edilebilmesi nedeniyle, infeksiyöz kaynaklı yaygın inflamatuvar cevabı gösteren erken belirleyicilere ihtiyaç duyulmuştur. Bu verilerden yola çıkılarak sepsiste son yıllarda üzerinde durulan erken bir tanısıl parametre prokalsitonin (PCT) olmuştur.

Prokalsitonin bir glikoproteindir ve hormonal bir aktivitesi yoktur. Moleküler ağırlığı 13 kDa olan prokalsitonin, 116 aminoasitten meydana gelmektedir^[1,2]. Normalde tiroid bezinde C hücrelerinden üretilmekte olup, kalsitoninin spesifik proteazı ile metabolize edilir ve katalksine dönüşür^[1]. Kalsitoninin yarı ömrü on dakika gibi kısa bir süre olmasına rağmen, prokalsitonin 25-30 saat gibi uzun bir yarı ömre sahiptir^[3,4].

Kronik inflamasyon, otoimmün hastalık, hafif ve orta derecedeki bakteriyel infeksiyonlarda prokalsitonin değeri, normal değerinin (< 0.5 ng/mL) üzerine çıkmamaktadır. Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS), multipl travma ve yanıklı hastalarda bu değer 0.5-2 ng/mL civarında tespit edilirken; ağır bakteriyel infeksiyonlar, sepsis ve "Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)" gibi durumlarda > 2 ng/mL hatta 10-100 ng/mL civarında tespit edilmektedir^[5-8].

Bu çalışmada, yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatan hastalarda, klinik bulgular ile ayırımında güçlük yaşanan sepsis ve SIRS tanısında prokalsitonin düzeyinin rolünü araştırmayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmamız, Mart 2001-Mayıs 2001 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi YBÜ'de takip edilen has-

Conclusion: Procalcitonin may a good marker for early diagnosis of sepsis. We believe that it is necessary to develop a large study to confirm prognostic value of procalcitonin.

Key Words: Sepsis, Procalcitonin, Early diagnosis.

talarda prospektif olarak yürütüldü. Tüm olgular "American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)" tarafından 1992 yılında belirlenen parametreler kullanılarak değerlendirildi; sepsis ve SIRS olarak tanımlanan hastalar çalışma grubunu oluşturdu^[9]. Bu parametreler doğrultusunda, infeksiyon kökenli olan ve infeksiyon dışı nedenlere bağlı SIRS tablosu gelişen olgular iki grup olarak incelendi. Kontrol grubu olarak infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde yatan ve sepsis ve/veya SIRS tablosu olmayan ancak bir infeksiyon hastalığı saptanan olgular alındı. Tüm olgular, klinik tablo sonuçlanıncaya kadar takip edildi.

Sepsis, SIRS ve kontrol grubu olgularının yaş, cinsiyet ve prokalsitonin değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Olgular ayrıca, yaşayan ve kaybedilen olarak iki grupta incelendi.

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastalardan alınan serum örnekleri -20°C 'de saklandı. Prokalsitonin ölçümleri tek bir çalışmada yapıldı. Çalışma, immünoluminometrik assay (ILMA) yöntemi ile LUMI test PCT kiti kullanılarak LUMAT LB-9507 (BRAHMS GMBH, Germany) cihazında yürütüldü.

İstatistiksel yöntem olarak da Student's t-testi uygulandı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma grubunda cinsiyet dağılımının değerlendirilmesi ve prokalsitoninin prognoza etkisi Ki-kare testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmanın yürütüldüğü iki ay boyunca YBÜ'de, tanımlanmış kriterlere uyan 30 hasta izlendi. Bunların 19'unun sepsis grubunda, 11'inin SIRS grubunda olduğu belirlendi. Kontrol grubunda 13 hasta yer aldı. Bu olgulardan iki olgu viral ensefalit, sekiz olgu kronik bruselloz ve üç olgu da akut gastroenterit olarak tanımlandı.

Sepsis, SIRS ve kontrol grubu olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Üç grupta da yaş ve cinsiyet arasında farklılık bulunmadığından, karşılaştırılabilir gruplar olarak yorumlandı.

Sepsis, SIRS ve kontrol grubundaki olguların prokalsitonin değerleri incelendiğinde, sepsis grubu ile SIRS grubu ($p= 0.024$) ve sepsis grubu ile kontrol grubu ($p= 0.024$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu, ancak SIRS grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi (Tablo 2).

Olgular yaşayan ve kaybedilen olmak üzere iki grup halinde incelendiğinde prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p> 0.05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Sepsis tanısı koymak oldukça güç ve zaman isteyen bir iştir. Sepsisin ciddi klinik bir antite olmasından dolayı gerekli olan destek tedavisinin yanında, antimikrobiyal tedavinin hızlı ve doğru bir şekilde, zaman kaybetmeden başlaması gerekmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında erken tanının önemi anlaşılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, prokalsitoninin ağır infeksiyon, sepsis ve MODS gibi

Tablo 1. Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

	Sepsis (n= 19)	SIRS (n= 11)	Kontrol (n= 13)
Yaş			
Ortalama	56.57 ± 13.76	55.63 ± 18.62	52.43 ± 15.67
Cinsiyet			
Kadın	7 (%36.8)	4 (%36.4)	5 (%38.5)
Erkek	12 (%63.2)	7 (%63.6)	8 (%61.5)

SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu.

Tablo 2. Olguların prokalsitonin değerleri.

	En düşük değer (ng/mL)	En yüksek değer (ng/mL)	Ortalama değer (ng/mL)
Sepsis	0.68	403	80.47 ± 120.96
SIRS	0.34	144	16.69 ± 42.45
Kontrol	0.16	1.81	0.48 ± 0.47

Sepsis-SIRS: $p= 0.024$

Sepsis-Kontrol grubu: $p= 0.024$

SIRS-Kontrol grubu: $p> 0.05$

Tablo 3. Yaşayan ve kaybedilen hastaların prokalsitonin değerleri.

	Yaşayan hasta	Kaybedilen hasta	p
Sepsis			0.71*
Prokalsitonin değeri (ng/mL)	61.3 ± 110.47	85.57 ± 126.74	
n (olgu sayısı)	4	15	
SIRS			0.46*
Prokalsitonin değeri (ng/mL)	24.6 ± 52.93	2.85 ± 1.78	
n (olgu sayısı)	7	4	
p	1*	0.14*	

* Tüm parametreler karşılaştırıldığında $p> 0.05$.

klirik durumlarda 2 ng/mL'nin üzerine çıktığı ve bunun da erken tanıda önemli bir gösterge olduğu üzerinde durulmaktadır^[5,8].

Belirtilen bu klinik durumlarda prokalsitoninin tiroid dışı dokulardan salındığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, daha önce total tiroidektomi yapılan hastalarda ağır infeksiyon sırasında prokalsitonin değerlerinin yükseldiği tespit edilmiştir^[6]. Tiroid dışı doku tam olarak bilinmemekle birlikte, lökositler, nöroendokrin hücreler ve akciğer olduğu düşünülmektedir^[3,10-12]. Ancak nötroopenik hastalarda prokalsitonin değerlerinde yükselmenin tespit edilmesi, nötrofillerden salınmadığı yönündeki görüşü beraberinde getirmektedir^[13,14].

Bizim çalışmamızdan farklı olarak birçok çalışmada, hastalar ACCP/SCCM kriterlerine uygun olarak SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak sınıflandırılmış ve ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda prokalsitonin değerleri oldukça yüksek tespit edilmiştir^[15-18]. Çalışmamızda ise SIRS; sepsis zemininde gelişen ve diğer nedenlerle gelişen SIRS (tramva, malignite vs.) olarak ele alınmıştır. Buradaki amacımız, erken empirik antibiyotik tedavisinin planlanmasında prokalsitonin değerlerinin yol gösterici olup olmayacağını araştırılmasıdır. Çalışmamızda prokalsitonin düzeyinin, sepsis ile SIRS ve sepsis ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesi, bu parametrenin sepsis tanısı ve empirik antibiyotik tedavisinin planlanması için iyi bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur.

De Werra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da septik şoklu olgularla bakteriyel pnömöni olgular karşılaştırılmış ve prokalsitonin değerleri septik şoklu hastalarda oldukça yüksek oranda bulunmuştur (ortalama 72 ng/mL)^[19]. Bu değerlerle sepsisli olgularımızın prokalsitonin değerleri arasında paralellik görülmektedir (80.47 ng/mL).

Üç gruptaki prokalsitonin değerlerine baktığımızda, sepsiste prokalsitonin değerleri oldukça yüksek tespit edilirken, infeksiyon kaynaklı olmayan inflamatuvar durumda yapılan çalışmalarla uyumlu olarak orta derecede yüksek bulunmuştur^[19-21]. Bruselloz, akut gastroenterit ve viral ensefalit gibi hastalıklardan oluşan kontrol grubunda ise prokalsitonin değerleri normal veya hafif artmış olarak belirlenmiştir.

Oberhoffer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sepsisli hastalar kendi içinde kaybedilen ve yaşayan hastalar olarak sınıflandırılmış ve kaybedilen hastalarda prokalsitonin değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur^[22]. Oysa çalışmamızda kaybedilen hastalarla yaşayan hastalar arasında prokalsitonin değeri açısından istatistiksel olarak bir fark bulamadık. Bunun, sepsis ve SIRS'lı hastaların prognozlarının birlikte değerlendirilmesi ile ilişkili olabileceği kanısına vardık.

Sonuç olarak, sepsis ve SIRS klinik bulguları birbirine benzeyen, oldukça ağır seyreden ve erken tedavinin önemli olduğu iki klinik tablodur. Sepsis tanısının erken konması, antibiyotik tedavisinin erken başlaması, prognozu önemli ölçüde etkilemektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında prokalsitonin erken tanıda önemli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Prokalsitonin sepsisin tanısında önemli bir parametre olmakla birlikte, prognostik faktör açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al. The complete sequence of preprocalcitonin. FEBS 1984;167:93-7.
2. Jacobs JW, Lund PK, Potts JT Jr, et al. Procalcitonin is a glycoprotein. J Biol Chem 1981;256:2803-7.
3. Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier-Hellmann A, et al. Antikatacalcin-antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. Shock 1997;7:123 (abstr).
4. Meisner M. PCT- procalcitonin. A new and innovative parameter in diagnosis of infections B.R.A.H.M.S. Diagnostica Berlin 1996:14-60.
5. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, et al. Procalcitonin a new indicator of the systemic response to severe infection. Infection 1997;25:329-34.
6. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a new marker of bacterial infection. Infection 1997;25:133-4.
7. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993;341:515-8.
8. Steinhach G, Grünert A. Procalcitonin a new indicator for bacterial infection. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998;106:164-7.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74.

10. Nylen ES, Snider RH Jr, Thompson KA, et al. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996;312:12-8.
11. Becker KL, O'Neil WJ, Snider RH Jr, et al. Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: A response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec* 1993;236:136-8.
12. Cate CC, Pettengill OS, Sorenson GD. Biosynthesis of procalcitonin in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1986;46:812-8.
13. Dandona P, Nix D, Wilson M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
14. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996;6:434-6.
15. Oberhoffer M, Bigel D, Meier-Hellmann A, et al. Procalcitonin vs immunological markers in infection/inflammation. *Br J Anaesth* 1996;76:352.
16. Oberhoffer M, Bitterlich A, Hentschel T, et al. Procalcitonin correlates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions than other specific markers of the inflammatory response. *Clin Intensive Care* 1996;7:46.
17. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1:331-3.
18. Reith H, Mitterkötter U, Kamen S, et al. Procalcitonin a parameter for the diagnosis of septic course? *Langenb Arch Chir* 1997;165.
19. 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, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607-13.
20. Al-Nawas B, Shah P. Procalcitonin in acute malaria. *Eur J Med Res* 1997;2:206-8.
21. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, et al. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998;26:14-6.
22. Oberhoffer M, Bögel D, Meier-Hellmann A, et al. Procalcitonin is higher in non survivors during course of sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1996;22:245.