

Sepsis Tanısında Prokalsitonin Belirleyiciliği

Predictive Role of Procalcitonin in Sepsis Diagnosis

Neslim YAĞLI¹, Gülay OK², Demet TOK², Fatma TANELİ³, Cevval ULMAN³, Koray ERBÜYÜN²

¹ Saruhanlı Devlet Hastanesi, Manisa, Türkiye
Saruhanli State Hospital, Manisa, Turkey

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, University of Celal Bayar, Manisa, Turkey

³ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Celal Bayar, Manisa, Turkey

ÖZET

Giriş: Sepsis; özellikle son yıllarda patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına, antimikrobiyal tedavideki ve tanısal yöntemlerdeki ilerlemelere rağmen özellikle şok ve multiorgan sistem yetmezliği ile komplike olduğunda yüksek mortaliteye sahiptir. Sepsisin erken ve doğru tanısı ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesine rehberlik edecek bir parametreye ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, sepsisin erken tanısı ve prognozunun belirlenmesinde prokalsitonin (ProCT)'in önemi araştırılmıştır.

Hastalar ve Metod: Bu çalışmaya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) (n= 6), sepsis (n= 6), ağır sepsis (n= 7) ve septik şok (n= 4) tanularından herhangi birisini almış 23 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların 0, 8, 16, 24, 48, 72 ve 120. saatlerde hemodinamik parametreleri, vücut ısısı, lökosit sayısı, kan şekeri değerleri, kan gazı değerleri, solunum sayısı, FiO₂, pozitif sonlu ekspiratuar basıncı (PEEP) değerleri kaydedilmiş; "Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II" skoru, Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) ve Marshall Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS) skorları değerlendirilmiş ve tüm verilerle ProCT değerleri erken tanı ve prognozun belirlenmesi için karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda olgularda tanı konulduğu gün ortalama ProCT düzeyi sepsis grubunda SIRS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (16.7 ± 14.6 ng/mL ve 6.9 ± 4.9 ng/mL). Septik şok grubunda ProCT değerlerinin, 0, 8, 16, 24, 48 ve 72. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür (p< 0.05). SIRS olguları dışındaki tüm olgularda, ProCT'nin "tanısal açıdan en belirleyici kesim noktası" değeri 2.14 ng/mL olarak saptanmıştır ve bunun sensitivitesi %100, spesifitesi %100 olarak hesaplanmıştır. Lökosit sayısında SIRS, sepsis ve ağır sepsis olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p< 0.05). Septik şok grubunda FiO₂ değerinin, diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür (p< 0.05). APACHE II skoru, SOFA ve MODS skorları septik şok grubunda diğer gruplara oranla daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada ProCT, prognostik skorlar ve diğer tanısal testlerle karşılaştırıldığında, enfeksiyona en duyarlı parametredir ve ciddi enfeksiyonların takibinde de önemli bir parametredir. ProCT özellikle klinik bulgular ve bakteriyolojik testlerle değerlendirildiğinde, ciddi enfeksiyonların doğru tanı ve takibinde önemli bir belirteçtir.

Anahtar Kelimeler: Ağır sepsis, Prokalsitonin, Sepsis, Septik şok.

Geliş Tarihi: 09/04/2007 • Kabul Ediliş Tarihi: 18/12/2007



ABSTRACT

Introduction: Despite its being identified better regarding its pathophysiology and progress using diagnostic tests and antimicrobial treatment, sepsis still has a high mortality rate, especially when it is complicated by shock and multi-organ system insufficiency. A guiding parameter is needed for its correct and early diagnosis and to monitor the patients' response to the treatment. In this study, we investigated the importance of procalcitonin (ProCT) for the determination of prognosis and the early diagnosis of sepsis.

Patients and Methods: Twenty-three patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (n= 6), sepsis (n= 6), serious sepsis (n= 7), and septic shock (n= 4) were included in the study. Hemodynamic parameters, body temperature, leukocyte count, blood glucose level, blood gas analysis, breathing frequency, FiO₂, and PEEP levels were recorded at time 0 and at 8, 16, 24, 48, 72 and 120 hours. The prognostic scores [Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Marshall Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)] were evaluated, and all the data were compared with the ProCT levels regarding the determination of prognosis and the early diagnosis of sepsis.

Results: ProCT concentrations on admission were significantly higher in the sepsis group than in the SIRS group (6.9 ± 4.9 ng/mL vs. 0.8 ± 0.7 ng/mL). ProCT levels in the septic shock group increased significantly at 0, 8, 16, 24, 48 and 72 hours (p< 0.05). For all cases except those with SIRS, the best cut-off value for ProCT was found to be 2.14 ng/mL, which yielded 100% sensitivity and 100% specificity. There was a statistically significant difference in the leukocyte count between the SIRS, sepsis and serious sepsis groups (p< 0.05). In the septic shock group, FiO₂ was higher than in the other 3 groups (p< 0.05). The APACHE II, SOFA and MODS scores were higher in the septic shock group than in the others.

Conclusion: The ProCT serum concentration is a valuable tool for early detection of sepsis when compared with the other diagnostic tests and prognostic scores. ProCT is also an important parameter for following critical infections, especially when evaluated together with the clinical signs and bacteriological tests.

Key Words: Procalcitonin, Sepsis, Septic shock, Serious sepsis.

Received: 09/04/2007 • Accepted: 18/12/2007

GİRİŞ

İnfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan "sepsis", son yıllarda patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına, antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere, diagnostik yöntem ve teknolojiye gelişmelere rağmen, şok ve multiorgan sistem yetmezliği ile komplike olduğunda yüksek mortaliteye sahip bir tablodur (1,2). Sepsis ve septik şoku önlemeye yönelik işlemlerin yapılması, risk altında bulunan hastaların erkenden tanınması, erken tanı için organ perfüzyonlarının agresif olarak takip edilmesi ve sepsisli hastanın vakit kaybetmeksizin yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne nakledilmesi sağlık oranını artırmada oldukça önemlidir.

Sepsisin semptom ve bulguları nonspesifiktir. Lökosit sayısı, vücut ısısı, bakteriyel antijenlerin kan ve vücut sıvısında gösterilmesi klinik tanıyı destekleyen ancak, sepsise spesifik olmayan tetkiklerdir. Sepsis tanısında altın standart, klinik bulguların varlığında kan kültürü pozitifliğidir. Ancak kan ve diğer vücut sıvılarından yapılan kültürlerden mikroorganizmaların izolasyonu 48-72

saati bulmakta ve çoğu zaman da etken izole edilememektedir.

Sepsisin erken ve doğru tanısının yanı sıra, sepsis tedavisine yanıtın izlenmesi ve zamanında sonlandırılmasına rehberlik edecek bir parametreye ihtiyaç vardır (3). Prokalsitonin (ProCT) düzeyi ağır bakteriyel infeksiyonlarda yükselirken, viral ve inflamatuvar hastalıklarda düşük seviyelerde kalır. ProCT son zamanlarda infeksiyona karşı oluşan sistemik inflamatuvar yanıtın bir kriteri olarak dikkat çekmektedir. ProCT'nin sepsiste erken dönemde yükselmesi, kısa zamanda ve kolay saptanabilmesi nedeniyle sepsisin tanısında ve izleminde yararlı bir parametre olabileceği düşünülmektedir (4).

ProCT, tiroid C hücrelerinden salgılanır: 116 aminoasit içerir ve 13 kDa molekül ağırlığına sahiptir. ProCT'nin serumda 25-30 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır. Sağlıklı kişilerde ProCT, 0.5 ng/mL'den daha düşüktür. 0.5 ng/mL'nin üzerindeki tüm değerler anormal durumları akla getirmelidir. 0.5-2 ng/mL arasındaki değerler genellikle "hafif" yükselme olarak kabul edilir. 2-5 ng/mL arası "orta derecede" artıştır. 5 ng/mL'yi



geçen değerler “çok yüksek” ProCT seviyeleridir. 10 ng/mL'nin üzeri “ağır sepsisi” ve “septik şoku” düşündürür. Viral infeksiyonlar, lokal bakteriyel infeksiyonlar, küçük cerrahi girişimler, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda serum ProCT düzeyi 1 ng/mL'yi geçmez. Sepsis sırasında 2 ng/mL'nin üzerinde seyreden bu değerlerin 1000 ng/mL'ye yükselebildiği görülmüştür (5).

Sepsis prognozunu göstermede bazı laboratuvar tetkikleri (trombosit sayısı, laktat düzeyi, tonometrik pH ölçümleri vb.) ile birlikte, “Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II”, Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) ve Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS) gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Ancak bunlar prognozu göstermede çoğu kez tatminkar sonuçlar verememektedir. Çünkü septik hastalar, infeksiyon varlığı ortaya konulsa dahi, lökopenik ve hipotermik olabilmekte ya da tamamen normal kalabilmektedir veya bu test sonuçlarına, sepsis dışında kalan başka hastalıklar da etki edebilmektedir.

Bu çalışmada sepsisin klinik takip ve prognozundaki rolleri açısından ProCT; APACHE II, SOFA ve Marshall MODS gibi prognoz belirleyici skorlar ve infeksiyon belirteçleri olan ateş, lökosit sayısı, kan gazı ve solunum sayısı karşılaştırılmıştır.

HASTALAR ve METOD

Çalışmamıza Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören; 1992 yılında belirlenen ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) konsensus konferans kriterlerine uygun olarak sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanılarında herhangi birisini almış 23 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda, 15 yaş altı ve 75 yaş üstü hastalar, kronik organ yetmezliği olan hastalar, terminal dönem kanser hastaları, gebeliği olan, masif kan transfüzyonu yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Tüm olgular; klinik tablo sonuçlanana kadar takip edilmişlerdir.

Hastalarda elektrokardiyografi, invaziv arter basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) sürekli izlenmiştir. Ayrıca, santral venöz basınç, idrar çıkışı, vücut ısısı ve solunum sayısı saatlik olarak takip edilmiştir. İnvaziv basınç değerleri trans-

duser aracılığıyla Datex Engstrom (Datex Ohmeda Finland) monitöründen sürekli izlenerek kaydedilmiştir. Gruplar arasında ortalama arter basıncı (OAB) farklılıkları karşılaştırılmıştır. Olguların SIRS tanısını aldığı saat “0. saat” olarak kabul edilmiş ve radial artere yerleştirilen 20 GA kanül içinden alınan kan örneklerinde pozitif kültür sonuçları elde edildiğinde, olgular “sepsis” grubuna dahil edilmiş, kriterler göz önüne alınarak “ağır sepsis” ve “septik şok” tanısı alanlar da bu gruplar içinde değerlendirilmiştir. Kan kültürleri önce BACTEC şişelerine alınmış, 24 saat sonrasında sinyal olanlar kanlı ve EMB besiyerlerine ekilmiştir. Radial arter kanülünden her gün kan örneği alınıp biyokimyasal tetkikler (kan şekeri, üre, kreatinin, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺) yapılmış ve 0, 24, 72 ve 120. saatlerde hemogram tetkikleri tekrarlanmıştır. Tüm hastaların 0, 8, 16, 24, 48, 72 ve 120. saatlerde kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, vücut ısısı, solunum sayısı [ventilatör tedavisi gören hastaların pozitif sonlu ekspiratuar basıncı (PEEP) değerleri], kan gazı değerleri ve kan şekeri değerlerine bakılmıştır. Hastalar tanı alındığında, Marshall MODS, SOFA ve APACHE II skorları hesaplanmıştır. Hastaların şuur durumu, verilen sedasyonlar göz önüne alınarak değerlendirilmiştir.

Hastalardan ayrıca, tanıdan itibaren 0, 8, 16, 24, 48, 72 ve 120. saatlerde serum ProCT düzeyinin tayini amacıyla biyokimya tüpüne 5 mL kan örnekleri alınmış, -20°C'de saklanmış ve daha sonra ProCT ölçümleri otomatize immüno floresan metodu (BRAHMS Diagnostica-Berlin. Germany) ile tek bir seansta yapılmıştır (6).

Tüm istatistik hesaplamaları, SPSS ve 13.0 istatistik programı ile yapılmıştır. Veriler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildikten sonra, gruplar arası karşılaştırmalar, Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiş ve p değeri < 0.05 olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya Eylül 2004-Eylül 2005 tarihleri arasında YBÜ'de, tanımlanan kriterlere uyan, SIRS (n= 6), sepsis (n= 6), ağır sepsis (n= 7), septik şok (n= 4) tanılarında herhangi birini almış 23 hasta dahil edilmiştir. Bu olgulardan yedisi solunum yetmezliği, biri intoksikasyon, biri gastrointestinal sistem kanaması, beşi kafa travması, biri politravma, biri fournier gangreni tanıları almış, yedisine gastrointestinal cerrahi uygulanmıştır.

Tüm hastaların, tanı gruplarına göre, cinsiyet, yaş ortalaması ve mortalite dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

OAB değerlerinin tanı grupları arasında karşılaştırması yapıldığında, hastaların 0. saatte klinik tanıları ağırlaştıkça OAB'de düşüş olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.05$) (Tablo 2). Ağır sepsis grubunda 0, 8 ve 16. saatlerde saptanan OAB değerlerinin, SIRS ve sepsis gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptanmıştır ($p < 0.05$). Septik şok grubunda 0 ve 16. saatlerde saptanan OAB değerlerinin, SIRS ve sepsis gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

pH değerlerinin tanı grupları arasında karşılaştırması yapıldığında, septik şok grubundaki değerlerde, diğer gruplara göre, 0 ve 8. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı oranlarda düşme göz-

lenmiştir ($p < 0.01$). Ağır sepsiste SIRS grubuna göre 24. saatte anlamlı oranda düşme gözlenmiştir ($p < 0.01$) (Tablo 3).

Yetmiş ikinci saatte alınan kan örneklerinde lökosit sayısının SIRS, sepsis ve ağır sepsis grupları arasında farklılık gösterdiği ve bu farklılığın azalma yönünde anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4).

Hastaların spontan solunumda veya mekanik ventilatör desteğinde iken FiO_2 değerleri klinik tanılarına göre karşılaştırıldığında, septik şok grubunda FiO_2 değeri 0. saatte 0.73 ± 0.1 bulunmuştur ve bu değer diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir, aynı farklılık 8. saatte kaydedilen FiO_2 değerleri arasında da saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 5).

Hastaların vücut ısısı ölçümleri tanı grupları arasında karşılaştırıldığında 8. saatte, SIRS olgularında $37.2 \pm 0.9^\circ C$, sepsis olgularında $37.1 \pm 0.6^\circ C$, ağır sepsis olgularında $36.1 \pm 0.9^\circ C$ ve septik şok olgularında $37.8 \pm 0.8^\circ C$ olarak saptandı. Ağır sepsis grubunda, SIRS grubuna göre azalma ($p < 0.05$), septik şok grubunda ise ağır sepsis grubuna göre artma yönünde ($p < 0.01$) görülen farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hastalardan alınan kan gazı örnekleri incelendiğinde PaO_2 ve $PaCO_2$ değerlerinin, solunum sayılarının, mekanik ventilatör desteğinde olan hastaların PEEP değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır ($p > 0.05$).

Tablo 1. Çalışma grubunun hasta sayısı, yaş, cinsiyet ve mortalite özelliklerine göre dağılımı

	SIRS	Sepsis	Ağır sepsis	Septik şok
Hasta sayısı	6	6	7	4
Cinsiyet (erkek/kadın)	3/3	3/3	2/5	0/4
Ortalama yaş	38.3	46.0	54.4	56.7
Mortalite	0 (%0)	1 (%16)	4 (%57)	4 (%100)

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu.

Tablo 2. OAB değerlerinin tanı grupları ve saatlere göre dağılımı (ortalama \pm standart hata)

OAB (atım/dakika)	SIRS	Sepsis	Ağır sepsis	Septik şok
0. saat	91.8 ± 11.3	$78.0 \pm 9.4^*$	$63.7 \pm 7.6^{*,**}$	$58.0 \pm 12.9^{*,**}$
8. saat	86.1 ± 11.8	88.6 ± 17.5	$63.1 \pm 11.5^{*,**}$	69.7 ± 18.4
16. saat	85.6 ± 8.4	88.5 ± 11.5	$67.3 \pm 12.8^{*,**}$	$58.6 \pm 12.4^{*,**}$
24. saat	89.5 ± 11.7	88.6 ± 15.2	79.3 ± 17.8	75.0 ± 1.4
48. saat	83.8 ± 9.1	83.3 ± 17.3	79.0 ± 17.6	92.0 ± 0.0
72. saat	89.3 ± 9.5	94.3 ± 21.4	105.3 ± 11.5	85.0 ± 0.0
120. saat	89.3 ± 10.9	80.8 ± 19.8	85.6 ± 12.6	76.0 ± 0.0

* $p < 0.05$ SIRS grubu ile karşılaştırıldığında.

** $p < 0.05$ sepsis grubu ile karşılaştırıldığında.

OAB: Ortalama arter basıncı, SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu.

Tablo 3. pH değerlerinin tanı grupları ve saatlere göre dağılımı (ortalama ± standart hata)

pH	SIRS	Sepsis	Ağır sepsis	Septik şok
0. saat	7.4 ± 0.1	7.5 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.2 ± 0.1*,**
8. saat	7.5 ± 0.0	7.5 ± 0.0	7.4 ± 0.1	7.2 ± 0.0*,**
16. saat	7.5 ± 0.0	7.5 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.3 ± 0.1
24. saat	7.5 ± 0.0	7.5 ± 0.0	7.4 ± 0.1*	7.3 ± 0.0
48. saat	7.5 ± 0.0	7.4 ± 0.0	7.4 ± 0.1	7.3 ± 0.0
72. saat	7.5 ± 0.0	7.4 ± 0.1	7.5 ± 0.0	7.3 ± 0.0
120. saat	7.5 ± 0.0	7.5 ± 0.1	7.5 ± 0.0	7.3 ± 0.0

* p< 0.01 SIRS grubu ile karşılaştırıldığında.

** p< 0.01 sepsis ve ağır sepsis grupları ile karşılaştırıldığında.

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu.

Tablo 4. Lökosit sayılarının tanılara ve saatlere göre dağılımı (ortalama ± standart hata)

Lökosit	SIRS	Sepsis	Ağır sepsis	Septik şok
0. saat	14273 ± 7236	15616 ± 4271	17075 ± 12997	24672 ± 17069
24. saat	16983 ± 9735	17673 ± 1641	12616 ± 6731	17620 ± 13604
72. saat	19670 ± 9476	12805 ± 3503	8153 ± 2732*	20320 ± 0
120. saat	18003 ± 11147	10916 ± 705	10340 ± 5365	18100 ± 0

* p< 0.05 SIRS grubu ve sepsis grubu ile karşılaştırıldığında.

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu.

Tablo 5. FiO₂ değerlerinin tanılara ve saatlere göre dağılımı (ortalama ± standart hata)

FiO ₂ (%)	SIRS	Sepsis	Ağır sepsis	Septik şok
0. saat	0.41 ± 0.1	0.42 ± 0.1	0.42 ± 0.2	0.73 ± 0.1*,**
8. saat	0.43 ± 0.2	0.40 ± 0.1	0.45 ± 0.2	0.70 ± 0.1*,**
16. saat	0.45 ± 0.1	0.40 ± 0.1	0.45 ± 0.2	0.66 ± 0.1
24. saat	0.43 ± 0.2	0.50 ± 0.2	0.50 ± 0.3	0.57 ± 0.1
48. saat	0.36 ± 0.2	0.50 ± 0.2	0.54 ± 0.3	0.45 ± 0.0
72. saat	0.41 ± 0.3	0.40 ± 0.1	0.51 ± 0.5	0.55 ± 0.0
120. saat	0.45 ± 0.3	0.40 ± 0.1	0.30 ± 0.5	0.60 ± 0.0

* p< 0.05 SIRS ve ağır sepsis grupları ile karşılaştırıldığında.

** p< 0.01 sepsis grubu ile karşılaştırıldığında.

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu.

Kalp atım hızında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Tüm hastalardan 0, 24 ve 72. saatte kan örnekleri alınmış ve kan kültürü sonuçları incelendiğinde 13 hastada gram-negatif, bir hastada gram-pozitif, bir hastada maya, iki hastada mikst (bir hastada gram-pozitif ve gram-negatif, bir hastada gram-negatif ve maya) üreme olduğu saptanmış, SIRS grubunda olan altı hastada üreme olmamıştır.

SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok gruplarında APACHE II, SOFA ve MODS skorları Tablo 6'da gösterilmiştir. APACHE II skoru ağır sepsis grubundaki olgularda 23 ± 13.2 , septik şok grubundaki olgularda 20.7 ± 10.8 , sepsis grubundaki olgularda 17.6 ± 3.7 , SIRS grubundaki olgularda ise 14 ± 5.6

olarak saptanmış ve ağır sepsisli olgularda en yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). SOFA ve MODS skorları septik şok grubunda diğer gruplara oranla daha yüksek bulunmuştur. Mann-Whitney U testi ile gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında hastalığın şiddetinin artmasıyla SOFA ve MODS skorlarının artması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tüm tanı grupları arasında 0, 8, 16, 24, 48 ve 72. saatlerde SIRS grubuna oranla ProCT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 7).

SIRS olgularında, inflamasyonun sebebi olarak enfeksiyonu göstermek için yapılan istatistik çalışmasında, "altın standart" kan kültürünün pozitif

Tablo 6. Tanı gruplarına göre APACHE II, SOFA ve MODS skorlarının ortalama değerleri (ortalama \pm standart hata)

	SIRS	Sepsis	Ağır sepsis	Septik şok
APACHE II	14 ± 5.6	17.6 ± 3.7	23.2 ± 13.2	20.7 ± 10.8
SOFA	$5.1 \pm 1.4^{a,b}$	$4.3 \pm 1.9^{a,b}$	9.7 ± 2.9^b	$15.2 \pm 2.6^{a,c,d}$
MODS	$4.5 \pm 1.7^{a,b}$	$3.3 \pm 2.1^{a,b}$	7.5 ± 1.9^b	$11.7 \pm 4.3^{a,c,d}$

^a $p < 0.05$ ağır sepsis grubu ile karşılaştırıldığında.

^b $p < 0.05$ septik şok grubu ile karşılaştırıldığında.

^c $p < 0.05$ SIRS grubu ile karşılaştırıldığında.

^d $p < 0.05$ sepsis grubu ile karşılaştırıldığında.

APACHE II: Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II, SOFA: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme, MODS: Çoklu organ yetmezliği, SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu.

Tablo 7. Prokalsitonin değerlerinin tanı grupları ve saatlere göre dağılımı (ortalama \pm standart hata)

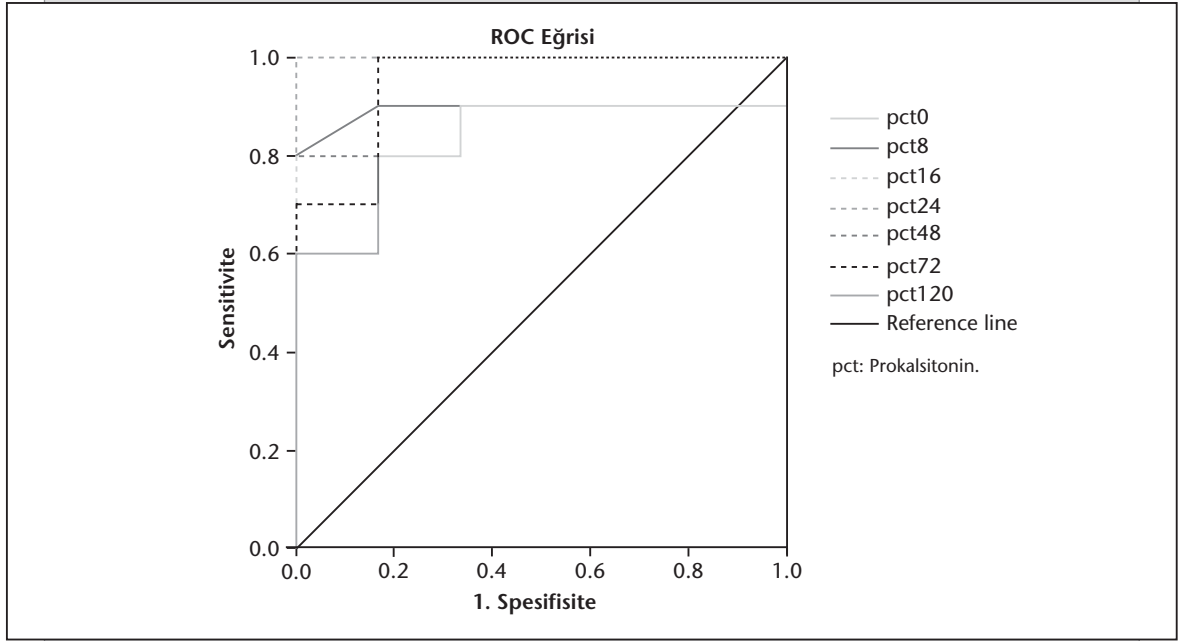
Prokalsitonin (ng/mL)	SIRS	Sepsis	Ağır sepsis	Septik şok
0. saat	0.8 ± 0.7	6.9 ± 4.9^a	17.2 ± 18.1^b	26.2 ± 20.9^b
8. saat	0.7 ± 0.6	6.4 ± 4.9^a	23.1 ± 27.0^a	$100.6 \pm 120.1^{b,c}$
16. saat	0.7 ± 0.5	7.8 ± 5.6^a	28.1 ± 31.6^a	211.3 ± 206.4^b
24. saat	0.6 ± 0.5	10.6 ± 9.1^a	22.4 ± 25.3^a	295.4 ± 363.6^b
48. saat	0.6 ± 0.6	7.0 ± 7.2^a	24.1 ± 24.6^a	480.8 ± 0.0^b
72. saat	0.7 ± 0.5	4.4 ± 3.9^b	26.1 ± 23.6^b	241.9 ± 0.0^b
120. saat	0.6 ± 0.5	2.0 ± 1.8	8.1 ± 5.7	81.2 ± 0.0

^a $p < 0.01$ SIRS grubu ile karşılaştırıldığında.

^b $p < 0.05$ SIRS grubu ile karşılaştırıldığında.

^c $p < 0.05$ sepsis grubu ile karşılaştırıldığında.

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu.



Şekil 1. Prokalsitonin ROC eğrisi.

olması kabul edilerek, ProCT için sensitivite, spesifisite değerlerine bakılmıştır. Öncelikle matematiksel olarak ProCT için tanısal açıdan en belirleyici kesim noktası (best cut off) değeri hesaplanmış ve SIRS olgularında enfeksiyonu gösteren "tanısal açıdan en belirleyici kesim noktası" 2.14 ng/mL olarak bulunmuştur (sensitivite 1.00, spesifisite 1.00).

Sensitivite ve spesifisite değerleri kullanılarak ProCT için "Receiver Operating Characteristic (ROC)" eğrisi çizilmiş ve "Area Under the Curve (AUC)" hesaplaması yapılmıştır. Tanı konulduğu andaki (0. saat) ProCT için AUC 1.0 olarak bulunmuştur (Şekil 1).

TARTIŞMA

Günümüzde yoğun bakım servislerinde tedavi altında olan hastaların en sık ölüm nedenlerinden biri sepsistir (7,8). Sepsisin semptom ve bulguları nonspesifiktir. Lökosit sayısı, vücut ısısı, bakteriyel antijenlerin kan ve vücut sıvısında gösterilmesi klinik tanıyı destekleyen ancak, sepsise spesifik olmayan tetkiklerdir. Sepsis tanısında altın standart, klinik bulguların varlığında kan kültürü pozitifliğidir. Ancak kan ve diğer vücut sıvılarından yapılan kültürlerden mikroorganizmaların izolasyonu 48-72 saati bulmakta ve bazen etken izole

edilememektedir (9,10). Tanı ve tedaviye yanıtın izlemindeki yetersizlik özellikle SIRS ve sepsis gibi erken tanının çok önemli olduğu ve tedaviye yanıtın yakından izlenmesi, gerektiğinde tanı konulduktan sonra tedavi modellerinin değiştirilmesini gerektiren kritik hasta gruplarında önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Sepsisin ilerlemesinin durdurulması ve başıyla tedavi edilebilmesi, erken ve etkene yönelik planlanan antibiyotik tedavisine bağlıdır. Sepsisin erken ve doğru tanısı, tedaviye yanıtın izlenmesi, gereksiz tedaviden kaçınma ve tedavinin zamanında sonlandırılmasında klinisyene rehberlik edecek, duyarlı ve özgül bir laboratuvar testine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, sepsisin erken tanısı ve prognozunun belirlenmesinde ProCT'nin önemi araştırılmıştır. ProCT, sağlıklı insanlarda plazmada tespit edilemeyen bir peptiddir. Deneysel çalışmalar inflamatuvar kökenli ProCT'nin akciğer, karaciğer ve bağırsakların nöroendokrin hücrelerinden kaynaklandığını düşündürmektedir (5). Ancak tam olarak nerede ve hangi mekanizma ile üretildiği bilinmemektedir. Assicot ve arkadaşları, sistemik viral enfeksiyonu olan hastalar ile lokalize bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların, sistemik infeksi-

yon ve bakteremisi olan hastalara göre daha düşük plazma ProCT seviyelerine sahip olduklarını göstermişlerdir (11). İnfeksiyon dışı nedenlere bağlı SIRS ile sepsis olgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada, sepsisli olgularda ProCT düzeylerinin anlamlı derecede arttığı, ancak C-reaktif protein (CRP) düzeylerindeki artışın anlamlı olmadığı saptanmıştır (12). Luzzani ve arkadaşları sepsis tanısında, ProCT ve CRP düzeylerini karşılaştırdıkları olgularda, ProCT düzeyinin CRP'ye göre daha iyi bir belirteç olduğunu saptamışlardır (13). Çalışmada olguların tanı aldığı güne ait ortalama ProCT düzeyi sepsis grubunda (16.7 ± 14.6 ng/mL), SIRS grubuna (0.8 ± 0.7 ng/mL) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, ayrıca ProCT değerlerinin, ağır sepsis ve özellikle septik şokta dramatik olarak yükseldiği saptanmıştır. Bu oranda anlamlı bir artış diğer parametrelerde izlenmemektedir. ProCT düzeylerinin çok yüksek olduğu ağır sepsis olgularında uygun tedavi ile infeksiyon kontrol altına alındığında (yani, ateşin ve lökositözün düşmesi, vital bulguların stabil olması durumunda) 72. saatten itibaren ProCT'nin normal seviyelere yakın değerlere düştüğü görülmüştür.

Hastaların klinik durumlarının değerlendirilmesi, hastalığın ciddiyetinin artması ile ProCT değerleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve prognoz üzerine etkisini saptamak amacıyla APACHE II, SOFA ve MODS skorları hesaplanmıştır. Tanı grupları arasında hastalığın şiddetinin artmasıyla SOFA ve MODS skorlarının artması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Fakat APACHE II skorlarının artmasıyla hastalığın ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilememiştir. Benzer şekilde Brunkhorst ve arkadaşlarının sepsis, ağır sepsis ve septik şok hastalarının tanı ve ayırımında ProCT'nin rolünü araştırdıkları çalışmalarında, APACHE II skoru septik şoku olan olgularda yüksek bulunmuş, ancak ayırıcı tanıda farklılık göstermemiştir (14). Mokart ve arkadaşları, kanser cerrahisi geçiren olgularda sepsis tanısında, ProCT, interlökin (IL)-6 ve CRP'yi karşılaştırdıkları çalışmada, hastalığın şiddeti ile korele olarak ProCT ve IL-6'nın anlamlı oranda arttığını gözlemlemişlerdir (15). Demirdağ ve arkadaşlarının sepsis olgularında ProCT, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ve CRP düzeylerinin belirlenmesini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışma-

larında, APACHE II skoru ile prokalsitonin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır ($p < 0.001$) (16). ProCT değerlerinin, ağır sepsis ve özellikle septik şokta dramatik olarak yükseldiğini saptamışlardır. Müller ve arkadaşlarının sepsis tanısında ProCT, IL-6 ve CRP'yi karşılaştırdıkları çalışmada APACHE II skoru tanıda anlamlı farklılık göstermemiştir (17). Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SIRS ve sepsis grubundaki hastaların ayırımında ve takibinde ProCT'nin rolü araştırılmış, ProCT ve IL-6'nın sepsisli olgularda diğer inflamasyon belirteçlerine göre hastalığın şiddetinin artmasıyla birlikte belirgin artış gösterdiği ve güvenilir olduğu bulunmuştur ve aynı çalışmada, APACHE II, SOFA ve MODS skorları ve ProCT'nin yoğun bakımda kalma süresine etkileri araştırılmış ve ProCT düzeylerinin yüksekliği ile yoğun bakımda kalma süresi arasında doğru orantı olduğu bildirilmiştir (18).

Yonsei ve arkadaşlarının yayımladıkları bir çalışmada, SIRS grubu olgularda ProCT değerlerinin mortalite göstergesi olarak APACHE III ve MODS skorlarından daha az güvenilir olduğunu belirtmişlerdir (19).

Oberhoffer ve arkadaşları septik olgularda hem bir inflamasyon parametresi olarak, hem de bir prognoz belirleyici olarak ProCT'nin; lökosit sayısı, vücut ısısı ve CRP'ye göre daha yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu ve bu üstünlüğünün ROC eğrileri ile onayladığını bildirmişlerdir. Ayrıca, sepsisli hastalar, yoğun bakımda kaybedilen ve yaşayan hastalar olarak sınıflandırılmış ve kaybedilen olgularda ProCT değerlerini belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (20). Benzer şekilde çalışmamızda, sepsis, ağır sepsis ve septik şok grubunda kaybedilen olgularda, ProCT değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Claeys ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı konulduğunda hastaların %92'sinde, 24. saatte hastaların %100'ünde ProCT tanısız açıdan en belirleyici kesim noktasının ($0.5 \mu\text{g/L}$) üzerinde bulunmuştur. Yaşayan ve ölen hastalar arasında yüksek ProCT düzeyinin ($0.5 \mu\text{g/L}$ üzerinde olan) prevalansı ile ilgili bir farklılık saptanmamıştır (6). Ugarte ve arkadaşları yaptıkları çalışmada septik şok bulguları başlayan olgularda ProCT seviyelerinin artış gösterdiğini ve infekte olgularda yaşamayanların yaşayanlara göre daha yüksek ProCT seviyelerine ulaştıklarını göstermişlerdir (21).

Çalışmamızda, YBÜ'de SIRS olgularında enfeksiyonu gösteren ProCT için "tanısal açıdan en belirleyici kesim noktası" değeri hesaplanmış ve 2.14 ng/mL (sensitivite 1.00, spesifisite 1.00) olarak bulunmuştur. Tanı aldığı anda (0. saat) ProCT'nin "tanısal açıdan en belirleyici kesim noktası" değeri 2.14 ng/mL olan olguları, sepsis (ağır sepsis ve septik şok tanısı dahil) olarak kabul etmekteyiz.

Çalışma bulgularının ışığında inflamatuvar yanıtın mevcut olduğu infekte ve noninfekte hastaları ayırt etmede, ProCT'nin diğer enfeksiyon belirteçlerine (ateş, lökositöz) göre daha duyarlı bir test olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bununla birlikte; inflamatuvar yanıtın sebebi olarak enfeksiyonun ayırıcı tanısında, en önemli adım enfeksiyonun klinik ve bakteriyolojik olarak kaynağını saptamaktır. ProCT enfeksiyonun ayırıcı tanısına katkıda bulunmanın yanı sıra, sepsisin şiddeti ve tedaviye yanıtında yol gösterici özelliği nedeniyle hastalığın klinik takibinde de değerli bir parametre olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Knaus WA, Sun X, Nystrom P-O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992;101:1656-62.
2. Bone RC. Sepsis, SIRS and MODS: Recent advances. V. International Care Symposium 1993;7:9-21.
3. Braithwaite SS. Procalcitonin: New insights on regulation and origin. *Crit Care Med* 2000;28:586-8.
4. Oberhoffer M, Bögel D, Meier-Hellmann A, Vogelsang H. Procalcitonin vs. immunological markers in infection/inflammation. *Br J Anaesth* 1996;76:348.
5. Meisner M. Procalcitonin: A new innovative infection parameter: biochemical and clinical aspects. Stuttgart, New York: Thieme, 2000.
6. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002;30:757-62.
7. Angus DC, Linde Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
8. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-21.
9. Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998;352:1271-7.
10. 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.
11. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
12. Yukioka H, Yoshida G, Kurita S, Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:528-31.
13. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:37-41.
14. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26:48-52.
15. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delperro JR, Houvenaeghel G, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005;94:767-73.
16. Demirdağ K, Özden M, Gödekmerdan A, Cihangiroğlu M, Kalkan A. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF- α ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2003;16:21-4.
17. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.
18. Liu XL, Du B, Pan JQ, Xu Y, Hua BL. Role of procalcitonin in the differentiation and surveillance of systemic inflammatory response syndrome. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2005;27:48-52.
19. Lee YJ, Park CH, Lee YS. Predictive comparisons of procalcitonin level, arterial ketone body ratio, APACHE III score and multiple organ dysfunction score in systemic inflammatory response syndrome. *Yonsei Med J* 2004;45:29-37.
20. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bögel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:1814-8.
21. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Gülay OK

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Manisa-Türkiye

E-posta: gulay.ok@bayar.edu.tr

