

## YENİ BİR TANI GÖSTERGESİ: PROKALSİTONİN

Selim BADUR

İnfeksiyon hastalıklarının tanısında, dönem dönem bazı göstergelerin “moda” olduğunu; çeşitli patolojilerde önemli oldukları savunulan bu testlerden bir kısmının zaman içinde değerini yitirdiği görülürken, bazılarının ise “klasik” tanı yöntemleri arasında yer aldıklarını biliyoruz. İşte, **kantitatif “prokalsitonin” testi**, son beş yıldan beri üzerinde önemle durulan, infeksiyon hastalıklarında aşağıda değineceğimiz bazılarının ayırıcı tanısında yararlı olduğu ileri sürülen ve bazı araştırmacılarca **“yapılacak ilave çalışmalar”** ile gerçek değerinin daha iyi anlaşılacağı savunulan bir laboratuvar aracıdır.

Günümüzde, prokalsitoninin (PCT), kalsitoninin prohormonu veya başka bir deyişle prekürsör-ön maddesi olduğu, 116 aminoasitten oluşan bu proteinin sekansının kesin olarak belirlendiği ve molekül ağırlığının 12793 kDa olduğu bilinmektedir. 1980’li yıllarda tiroid ve akciğer kanseri olgularının serumlarında yüksek miktarda belirlenmiş olan PCT’in ilk kez 1992 yılında, özellikle sistemik bakteri infeksiyonlarında artış gösterdiği saptanmıştır. Bu dönemde, yanık servisi ile ünlü Paris-Percy Askeri Hastanesi ile Gustave-Roussy Enstitüsünde izlenen bazı septisemi hastalarında, kalsitonin düzeyi değişmezken, PCT’in yükseldiği gözlenmiş; yapılan ayrıntılı çalışmalar ile viral infeksiyonlar veya inflamatuvar hastalığı olan kişilerde normal düzeyde kalan PCT’in, sadece bakteri infeksiyonlarında arttığı ve antibiyotik tedavisi başarılı sonuç verenlerde bu göstergenin normal düzeyine indiği gösterilmiştir (1). İlk bulguları izleyen yıllarda çeşitli patolojilerde PCT düzeylerinin ölçümünün yapıldığını ve bu testin, bir dizi akut faz proteini veya sitokinler ile tanısız yarar açısından kıyaslandığını görüyoruz. Öte yandan o dönemde gerçekleştirilen incelemelerin klinik bulgulara dayanmakta olduğunu ve konu ile ilgili henüz ayrıntılı bir deneysel çalışma yapılmadığını; bakteri infeksiyonları veya endotoksin enjeksiyonlarını takiben, miktarı artış gösteren PCT ile ilgili herhangi bir deneysel hayvan modelinin bulunmadığı ve miktarındaki artış mekanizmasının tam olarak açıklanamadığı bilinmektedir. Buna karşın PCT’in normal popülasyonda, örneğin donörlerde 0.01 ng/ml miktarının altında bulunduğu; viral infeksiyonlarda veya inflamatuvar hastalıklarda 0.5-1 ng/ml düzeyinde olduğu; buna karşılık bakteri infeksiyonlarında 20-200 ng/ml gibi yüksek miktarlara eriştiği saptanmıştır. İşte, şematik olarak tanımlanan bu verilere bakılarak, PCT’in, bakteri infeksiyonlarının ayırımında ve izlenmesinde yararlı olabilecek bir gösterge olduğu kabul edilmektedir. Öte yandan, birçok laboratuvar parametresinin aksine, PCT’in ısı değişimi ve çözme-dondurma işleminden etkilenmemesi, kısacası oldukça dirençli /stabil bir molekül olması ve nihayet ELISA gibi basit bir teknikle saptanabilmesi rutin amaçlı kullanımını kolaylaştırmaktadır.

Nöroendokrin hücreler olarak tanımlanan, tiroid, pankreas ve akciğer dokularının C hücrelerinde, PCT’nin parçalanması sonucu üç ürünün ortaya çıktığını biliyoruz: kalsitonin (32 aminoasit), katakalsin (21 amino asit) ve PAS 57 şeklinde isimlendirilen N-terminal uçdaki 57 amino asitlik bölge. İnfeksiyon esnasında, kalsitonin oranında yükselme görülmezken, dolaşımdaki PCT miktarı yükselir; işte bu artışın kaynağı, diğer bir deyişle PCT sentezleyen hücrelerin neler olduğu net olarak anlaşılmamıştır. Örneğin timektomize kişilerde, bakteri infeksiyonları sırasında önemli oranda PCT artışı saptanması kaynağın tiroid hücreleri olmadığını gösterirken, kullanılabilen ender hayvan modellerinden bazı tür

primatlar ile çalışıldığında, sentezlenen PCT'inin hepatik kökenli olduğu anlaşılmış ve kısa bir süre önce bu durum insanda da gösterilmiştir (10). Sentezinin zamanlamasına bakıldığında, endotoksin uygulaması veya deneysel bakteri infeksiyonlarını takibeden üçüncü saatte PCT'in arttığı, CRP ve diğer akut faz proteinlerinin ise ancak 12. saatden sonra ortaya çıktığı görülmektedir (2). Bu bulgular ve birazdan örnekleri verilecek olan çeşitli hastalıklarda elde edilen PCT düzeylerine ilişkin çalışma sonuçlarında, molekülün işlevi net olarak ortaya konamamış olup, bilinen tek gerçek PCT'in bakteri infeksiyonunun gelişimine yardımcı olduğu; *E.coli* ile infekte edilen hamsterlerden anti-PCT antikorları verilenlerde yaşam şansının çok arttığıdır (11).

Çeşitli tip hastalıkların hangileri ve ne oranda PCT sentezi gerçekleşmektedir ? Bu sorunun yanıtını, çeşitli örneklerle vermeye çalıştığımızda, PCT'nin kullanılabilirliği; ne anlama geldiği ve pratik yararının olup olmayacağı daha iyi anlaşılacaktır. Organizmanın kimyasal, travmatik, immünolojik ve infeksiyöz tipde herhangi bir saldırıya uğraması durumunda, kendi bütünlüğünü korumak için savunma mekanizmalarını harekete geçirdiğini ve bu mekanizmalardan biri uyarınca, pro-inflamatuar sitokinlerin sentezini başlattığını biliyoruz; bunların yanısıra akut faz proteinlerinden, örneğin CRP veya fibrinojenin de artışı söz konusu olmakta; ancak PCT'nin düzeyinde lupus, kronik juvenil artrit, Crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarda herhangi bir değişme görülmemekte; ancak bir bakteri süperinfeksiyonu söz konusu ise PCT miktarının değiştiği saptanmaktadır (4). Benzer şekilde viral infeksiyonlarda, örneğin viral menenjit olgularında PCT'in artış gösterdiği ve CRP, IL-6 veya INF-a'ya oranla daha anlamlı ve özgül bir gösterge olduğu saptanmıştır (7). Bu bulgular doğrultusunda PCT dozajı ile gereksiz antibiyotik uygulamasının önlenmesinin mümkün olabileceğini söylemek olasıdır. Bir dönem önemi sıklıkla vurgulanan INF-a ile kıyaslandığında, PCT'nin hem duyarlık, hem özgüllük açılarından daha yararlı bir test olduğu bildirilmiştir (9). Ayrıca, bakteri veya viral menenjit ayırımında, PCT dozajının yararı hem çocukluk çağında, hem de erişkin olgularda kanıtlanmıştır (6). PCT'nin septisemi olgularında yükseldiği; ancak bakteri tablosunun ağırlığı ile PCT düzeyi arasında net bir paralellik olmadığı görülmektedir; öte yandan antibiyotik tedavisine rağmen PCT düzeyinin azalmaması, olumsuz prognostik açıdan da önemli bir göstergedir (12). Bu arada bazı jeneralize mantar infeksiyonlarında ve sıtma olgularında da, PCT düzeyinde artış olduğu bilinmektedir (5). Ancak, neonatal dönemde PCT ölçümlerinin yararı konusunda çelişkili bulgular ileri sürülmüş; özellikle kontrol grubu olarak ele alınan sağlıklı yenidoğanlarda, yaşamın ilk beş günü içinde, geçici ve fizyolojik bir PCT artışı olabileceği; ancak bunun nedeninin henüz anlaşılmadığı öne sürülmüştür (3). Bu durumda, olası bir bakteri infeksiyonu düşüncesini yok etmek için, 12-24 saat sonra deneyin yinelenmesi uygun olacaktır.

PCT düzeyi, özellikle reanimasyon servisleri için önemli ayırıcı tanı olanağıdır; nitekim bu servislerde ağırlanan hastalarda, septik şokun ayırıcı tanısı için, PCT bulgularının getirisi TNF, IL-8, IL-6 veya CRP dozajlarına göre çok daha anlamlı olmakda; ayrıca bu grupta, PCT miktarı tayininin prognostik değeri daha net biçimde ortaya çıkmaktadır. Tüm bu örnekler birlikte değerlendirildiğinde, PCT düzeyinin bilinmesinin bazı klinik tabloların ayırımında yararlı olabileceğini söylemek mümkündür. İstanbul'da yaptığımız incelemede, çocukluk çağında gözlenen septisemi, menenjit ve pnömoni olgularında PCT, IL-4 ve IL-6 düzeyleri ölçülmüş; sonuçta sepsis (PCT:  $120.5 \pm 199.9$  ng/ml) ve menenjit (PCT:  $37.9 \pm 48.4$  ng/ml) olgularında, tedaviye başlanmadan önce yüksek titrede saptanan PCT miktarının, uygulanan tedavinin dördüncü günü azaldığı (sırasıyla  $16.6 \pm 13.3$  ve  $4.5 \pm 6.9$  ng/ml); buna karşılık lokalize infeksiyonlardan pnömoni olgularında PCT miktarının anlamlı oranda yükselmediğini; ayrıca, ölçülen IL-4 düzeyinde bir farklılık bulunma-

dığı; IL-6 miktarındaki artışın ise PCT'deki artış oranında olmadığı saptanmıştır (8).

Sonuç olarak, infeksiyonların ayırımında, tanı ve tedavisinde dönem dönem yeni tanı olanakları önerilmekde; bunlar konusunda yapılan çalışmaların bulgularına göre, testin rutin incelemeler arasına alınmasına karar verilmektedir. Son yıllarda bazı grupların üzerinde ısrarla durdukları PCT miktar tayini, fizyolojik rolü ve sentez mekanizması henüz net olarak ortaya konmamış olmasına rağmen, özellikle virus-bakteri infeksiyonlarının ayırımında; ayrıca acil ve yoğun bakım servisi hastalarında prognozu belirlemede yararlı olabileceğine ait bazı bulguların bildirildiği yeni bir tanı olanıdır. PCT'in gerçek değeri, daha fazla çalışma ve bilgi birikimi sonunda netleşecektir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond L, Guilbaud J, Bohnon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *Lancet* 341:515 (1993).
- 2- Brunkhorst F M, Heinz U, Forycki Z F: Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis, *Intensive Care Med* 24:888 (1998).
- 3- Chiesa C, Panero A, Rossi N A, Stegagno M, De Giusti M, Osborn J F, et al: Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates, *Clin Infect Dis* 26:664 (1998).
- 4- Eberhard O K, Haubitz M, Brunkhorst F M, Kliem V, Koch K M, Brunkhorst R: Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease and invasive bacterial infection, *Arthrit Rheumatism* 40:1250 (1997).
- 5- Gendrel D, Bohuon C: La procalcitonine, un marqueur de l'infection bactérienne, *Méd Mal Infect* 30:497 (2000).
- 6- Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez J L, Lebon P, et al: Procalcitonin in bacterial and viral meningitis in children, *Clin Infect Dis* 24:1240 (1997).
- 7- Gendrel D, Raymond J, Goste J, Moulin F, Larrot M, Guerin S, et al: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections, *Pediatr Infect Dis J* 18:875 (1999).
- 8- Horasanlı S D, Saribeyoğlu E T, Uysel R, Seyhun Y, Akgün A, Badur S: Procalcitonin, IL-4 and IL-6 levels in pediatric patients with septicemia, meningitis and pneumoniae, *J Anesth Intensivbehand* 2:70 (2001).
- 9- Mangiarotti P, Moulin F, Palmer P, Ravilliy S, Raymond J, Gendrel D: Interferon-alpha in viral and bacterial gastroenteritis: a comparison with C-reactive protein and interleukin-6, *Acta Paediatr* 88:592 (1999).
- 10- Nijsten M W, Olinga P, The T H, de Vries E G, Koops H S, Groothuis G M, et al : Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro, *Crit Care Med* 28:458 (2000).
- 11- Nylen E S, Whang K T, Snider R H Jr, Steinwald P M, White J C, Becker N L: Mortality in increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis, *Gut Care Med* 26:1001 (1998).
- 12- Petros S, Leonhardt U, Engelmann L: Serum procalcitonin and proinflammatory cytokines in a patient with acute severe leptospirosis, *Scand J Infect Dis* 32:104 (2000).