

Prokalsitonin yerine Nötrofil/Lenfosit Oranı: Bir Seçenek Olabilir mi?

Neutrophil/Lymphocyte Ratio Instead of Procalcitonin: Is it an Option?

Fatma Ceyla Eraldemir

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Başvuru Tarihi: 05 Ocak 2018

Kabul Tarihi: 23 Mart 2018

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada bakteriyeminin değerlendirilmesinde kullanılan prokalsitoninin yerine nötrofil/lenfosit oranı (NLO) kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yürütülen çalışmada laboratuvar bilgi sisteminden 2710 hastanın verilerine ulaşıldı. Tam kan sayımı analizi parametrelerinden nötrofil ve lenfosit sayıları elde edilip, birbirlerine oranlanarak NLO hesaplandı. Prokalsitonin 0.1, 1, 2 ve 5 ng/mL eşik değerleri baz alınarak, NLO için eşik değerler belirlendi. NLO'nun farklı eşik değerleri için pozitif ve negatif öngörü değerleri belirlendi. Alıcı işlem karakteristikleri (Receiver operating characteristic-ROC) eğrileri çizildi, NLO kullanılabilirliğini değerlendirmek için ROC eğrileri altındaki alanlar hesaplandı.

Bulgular: Prokalsitonin için 0.1, 1, 2 ve 5 ng/mL eşik değerleri kullanılarak, NLO için eşik değerleri sırasıyla 4.71, 6.44, 7.65 ve 8.24 olarak belirlenmiştir. NLO 4.71, 6.44, 7.65 ve 8.24 eşik değerleri için pozitif öngörü değerleri sırasıyla %92.90, %55.50, %45.30 ve %27.60 olarak bulunmuştur. NLO 4.71, 6.44, 7.65 ve 8.24 eşik değerleri için negatif öngörü değerleri ise sırasıyla %28.20, %75.40, %81.60 ve %88.40 olarak bulunmuştur. NLO'nun dört eşik değeri için sırasıyla eğri altında kalan alan 0.706, 0.704, 0.689 ve 0.652'dir ($p < 0.001$).

Sonuç: Bakteriyemi tanısını dışlamak için NLO özellikle 6.44 eşik değeri ile prokalsitoninin yerine kullanılabilir bir parametre olabilir.

Anahtar kelimeler: Pro-kalsitonin, nötrofiller, lenfositler, bakteriyemi

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the use of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) instead of procalcitonin for bacteremia diagnosis.

Material and Method: The investigation was conducted retrospectively with 2710 patients obtained from the laboratory information system. Neutrophil and lymphocyte counts were recorded from laboratory complete blood count parameters, and the NLR values were calculated. NLR cut-off values were determined based on procalcitonin of 0.1, 1, 2, and 5 ng/mL as cut-off values. Positive and negative predictive NLR values were established at different cut-off concentrations. Receiver operating

Yazışma adresi: Fatma Ceyla Eraldemir

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9410-8554>

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Kocaeli, Türkiye

e-mail: ceyeraldemir@gmail.com

characteristic (ROC) curves were plotted, and the areas under the ROC curves were calculated in order to evaluate NLR assessment.

Results: NLR cut-off values were based on procalcitonin results of 0.1, 1, 2, and 5 ng/mL with corresponding NLR cut-off values of 4.71, 6.44, 7.65, and 8.24, respectively. Positive predictive values of NLR using 4.71, 6.44, 7.65 and 8.24 as the cut-off values were 92.90%, 55.50%, 45.30%, and 27.60%, respectively. Negative predictive values of NLO using 4.71, 6.44, 7.65 and 8.24 as the cut-off values were 28.20%, 75.40%, 81.60%, and 88.40%, respectively. Areas under the curve for the four cut-off values of NLR were 0.706, 0.704, 0.689, and 0.652, respectively (p <0.001).

Conclusion: NLR (instead of procalcitonin) appears to be useful as a parameter for ruling out bacteraemia using a cut-off value of 6.44.

Keywords: Pro-calcitonin, neutrophils, lymphocytes, bacteremia

GİRİŞ

Prokalsitonin bakteriyel enfeksiyonların ve sepsisin erken tanımlanmasında yaşam kurtarıcı olarak görülen bir akut faz proteindir (1) Bakteriyeminin tesbitinde kan kültürü altın standart yöntem olmakla birlikte, tedaviye başlamak için analiz sonucunun beklenmesi bakteriyeminin şiddetini ve sepsise gidişi hızlandırıcı bir etki gösterebilmektedir (2).

Prokalsitonin ayrıca bakteriyel-viral enfeksiyon ayırımı sağlayarak, gereksiz antibiyoterapinin uygulanmasını ve böylelikle de antibiyotik direnci gelişmesini engelleyici bir belirteç olarak da öngörülmektedir(3,4). Bakteriyel enfeksiyonlu hastaların teşhis ve takibinde Prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP), kan lökosit ve nötrofil düzeyleri de kullanılan belirteçlerdir (5-7). Son zamanlarda Nötrofil / lenfosit oranı (NLO) da sepsis erken teşhisinde önerilen parametreler arasında gösterilmektedir (5, 8).

Tam kan sayımı hemen hemen her sağlık kuruluşunda yapılabilen bir test iken prokalsitonin getirdiği ekstra maliyet nedeniyle her sağlık kuruluşunda çalışılmamaktadır. Amacımız prokalsitonin ile NLO ilişkisini değerlendirerek NLO için bakteriyemi erken tanısında kullanılacak eşik sınır değerlerini belirleyebilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yürütülen çalışmanın etik kurul izni hastanemiz girişimsel olmayan insan etik kurulundan alındı (KOU2017/382).

Hastanemiz Acil laboratuvarına Mart 2016-2017 tarihleri arasında gelen hastalar arasından eş zamanlı prokalsitonin ve tam kan sayımı analizi istenen 2710 hasta sonucu laboratuvar bilgi sisteminden seçildi. Tam kan sayımından elde edilen nötrofil sayıları, lenfosit sayılarına oranlanarak NLO ları elde edildi.

Laboratuvarımızda tam kan sayımı analizi Beckman Coulter DxH 800 tam otomatize hematoloji cihazında (Beckman Coulter, Miami, FL) çalışılmaktadır. Analizör, lökosit diferansiyel, retikülositlerin ve eritroblastların (çekirdekli eritrositler) kontrollü akış sitometrik analizi için hacim, iletkenlik ve saçılım parametreleri kullanılmaktadır. Prokalsitonin düzeyleri ise, AQT90 Flex (Radiometer, Danimarka) cihazında zamanla çözünen sandviç immün floresan (TRF-Time Resolved Fluorescence) yöntem ile çalışılmaktadır.

Prokalsitonin için literatürden faydalanılarak bakteriyemi teşhisinde kullanılan eşik değerleri 0.1, 1, 2, 5 ng/mL olarak belirlendi (7). Hastalardan prokalsitonin eşik değerlerine göre farklı dört grup oluşturuldu. Grup 1 için 0.1 ng/mL, grup-2 için 1 ng/mL, grup-3 için 2 ng/mL, grup-4 için 5 ng/mL prokalsitonin eşik değeri uygulandı. Hastaların her bir grup için NLO eşik değerleri, oluşturulmuş olan gruplardaki NLO değerlerine göre belirlendi. Her bir grup kendi eşik değerinin altında ve üstünde olanlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Her bir grup için eşik değerinin altı ve üstündeki hastaların sayıları, toplam hasta sayısına olan oranları, prokalsitonin ve NLO ortancaları belirlendi. ROC analizleri kulanı-

arak her bir grubun NLO eşik değeri için kesim noktaları (cut off) youden indeksine göre ilişkisi üzerinden belirlendi ve AUC değerleri elde edildi.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Windows® 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) versiyonu kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak değerlendirildi. Prokalsitonin ve NLO arasındaki korelasyon spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Prokalsitonin için bakteriyemide baz alınan eşik değerleri kullanılarak NLO için eşik değerleri ROC analizleri üzerinden belirlendi. NLO için belirlenen eşik değerlerindeki AUC değerleri ve kestirim sınırları ROC analizleri kullanılarak Youden index aracılığıyla ilişkili kriterinden elde edildi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1 de Prokalsitonin 0.1(grup-1), 1(grup-2), 2 (grup-3), 5 (grup-4) ng/mL eşik değerlerine göre 2710 hastanın gruplandırılışı verilmektedir. Hastalar her bir eşik değerine eşit ve altında olanlar ile eşik değerinin üstünde olanlar olmak üzere ayrılmış ve her grubun prokalsitonin ve NLO ortanca değerleri hesaplanmıştır. Kolmogorov-Smirnov testi sonucuna göre Prokalsitonin ve NLO değerleri normal dağılıma uygunluk göstermemektedir (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Tablo 2 de ise Prokalsitonin 0.1, 1, 2, 5 ng/mL eşik değerlerine göre elde edilen NLO değerleri grup-1 (>4.71), grup-2 (>6.44), grup-3 (>7.65), grup-4 (>8.24) verilmiştir. NLO için belirlenen eşik değerlerinde gözlemlenen NLO sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif öngörü değerleri ve eğri altında kalan alan-standart hata ve anlamlılık değerleri ($p < 0.001$) verilmiştir.

Tablo 1. Prokalsitonin eşik değerlerine göre; hasta sayıları, prokalsitonin ve NLO ortancalarının tablosu

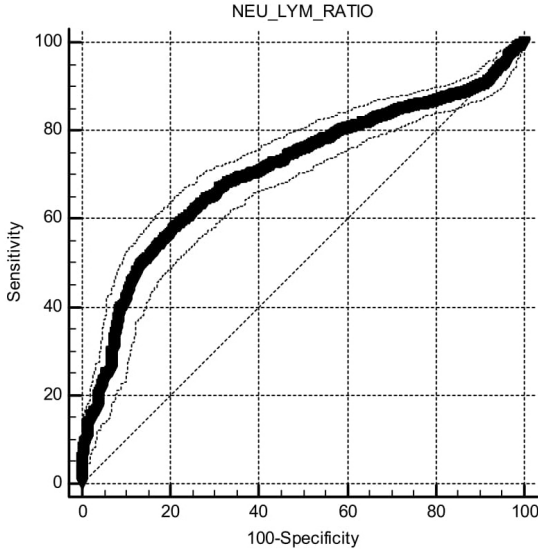
	PKT eşik değerleri	n	Yüzde	PKT Ortanca (25inci-75inci)	NLO Ortanca (25inci-75inci)
Grup I	$\leq 0,1$ ng/ml	469	%17.3	0.12 (0.12-0.12)	2.89 (1.77-4.43)
	>0.1 ng/ml	2241	%87.2	0.81 (0.30-3.40)	5.86 (2.98-11.24)
Grup II	≤ 1 ng/ml	1710	%63.1	0.23(0.12-0.45)	3.97 (1.96-7.11)
	> 1 ng/ml	1000	%36.9	4.30(2.00-11.00)	8.53(4.18-14.96)
Grup III	≤ 2 ng/ml	1964	%72.5	0.28(0.13-0.65)	4.28(2.15-7.88)
	>2 ng/ml	746	%27.5	6.80(3.40-16.00)	8.85(4.17-16.05)
Grup IV	≤ 5 ng/ml	2262	%83.5	0.35(0.15-1.00)	4.57(2.36-8.90)
	>5	448	16.5%	13.00(8.00-25.75)	8.64(3.83-16.75)

Not; PKT:Prokalsitonin; NLO:Nötrofil/lenfosit oranı

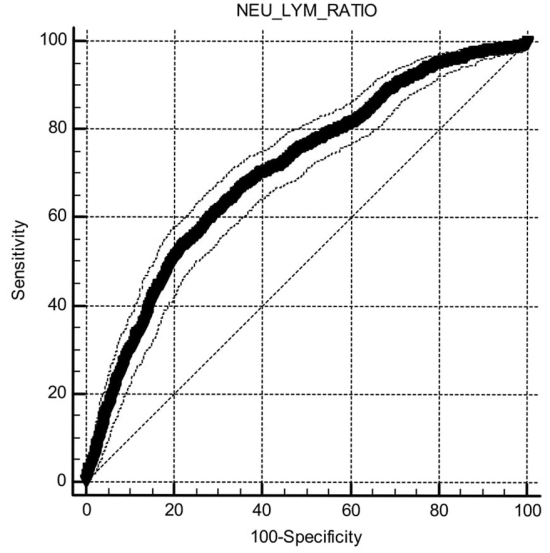
Tablo 2. NLO için belirlenen eşik değerlerinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif öngörü, eğri altında kalan alan değerleri

NLO eşik değerleri	Sensitivite (95% CI)	Spesifite (95% CI)	+PV (95% CI)	-PV (95% CI)	AUC (95% CI)	SE	P
Grup I >4.71	58.16 (56.10-60.20)	78.76 (74.80-82.40)	92.90 (91.60- 94.00)	28.20 (26.90-29.60)	0.706 (0.689-0.723)	0.0116	<0.001
Grup II >6.44	60.18 (57.10-63.20)	71.90 (69.50-73.80)	55.50 (53.20-57.70)	75.40 (73.90-76.90)	0.704 (0.686 -0.721)	0.0103	<0.001
Grup III >7.65	56.12 (52.50-59.70)	74.24 (72.20 -76.20)	45.30 (42.90-47.80)	81.60 (80.30-82.90)	0.689 (0.671-0.706)	0.0115	<0.001
Grup IV >8.24	52.23 (47.50-56.90)	72.64 (70.70-74.50)	27.60 (25.40-29.80)	88.40 (87.30-89.40)	0.652 (0.634-0.670)	0.0144	<0.001

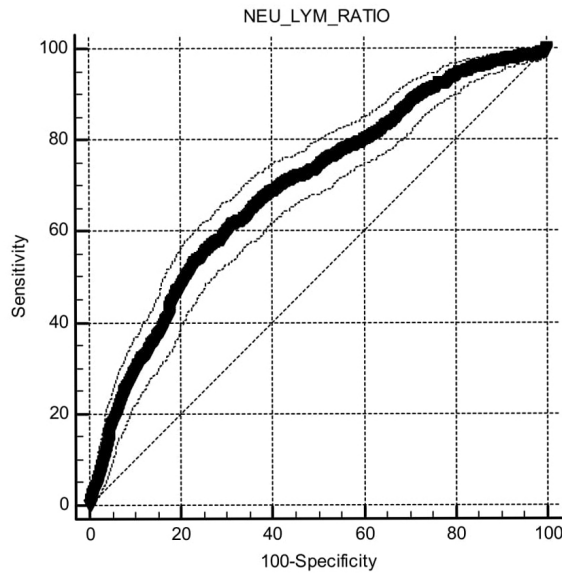
Not: NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı; +PV: Pozitif öngörü değeri; -PV: Negatif öngörü değeri; AUC:Eğrinin altında kalan alan; CI: Güven aralığı; SE: Standart hata



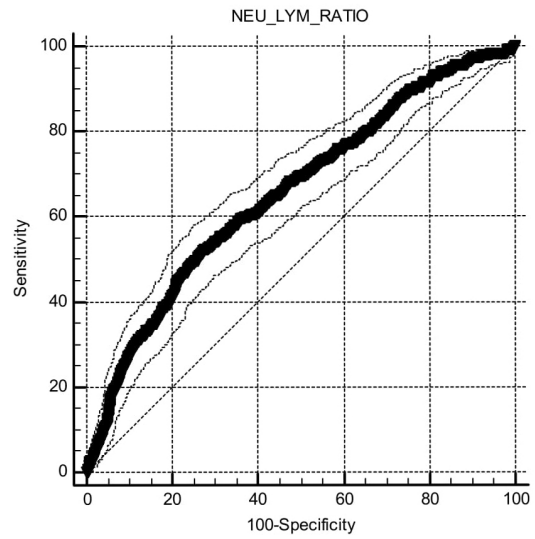
Şekil 1. NLO 4.71 eşik değeri için ROC eğrisi



Şekil 2. NLO 6.44 eşik değeri için ROC eğrisi



Şekil 3. NLO 7.65 eşik değeri için ROC eğrisi



Şekil 4. NLO 8.24 eşik değeri için ROC eğrisi

TARTIŞMA

Acil laboratuvarımızda çalışılmış 2710 hastanın prokalsitonin sonucu laboratuvar bilgi sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir. Bakteriyemi tanısında kullanılan prokalsitonin 0.1, 1, 2, 5 ng/mL eşik değerleri literatürden elde edilmiş (7), bu eşik değerle göre NLO eşik değerleri sırasıyla 4.71, 6.44, 7.65 ve 8.24 olarak belirlenmiştir. NLO için 4.71 eşik değeri kullanıldığında %58.16

sensitivite ve %78.76 spesifite değeri ile % 92.90 pozitif öngörü değeri sağlanması, bu eşik değeri kullanıldığında hastaların erken tanısının yüksek öngörü ile yapılabileceğini ifade etmektedir. Ancak bu eşik değerinde negatif öngörü değeri %28 olup, testin gerçek negatifleri tesbit edebilme oranı düşük bulunmuştur. Bakteriyeminin erken ve hızlı tedavisinin sağlanmasının önemi düşünüldüğünde testin pozitif öngörü değerinin yüksek olması hasta yararlıdır. Ancak ne-

negatif öngörü değerinin düşüklüğü nedeni ile yanlış negatif oranların yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Kullanılan NLO eşik değerleri yükseldikçe testin gerçek negatif hastaları tesbit edebilme gücü artmaktadır (Tablo 2). NLO için 6.44 eşik değeri uygulandığında %60.18 sensitivite ve %71.90 spesifite ile testin negatif öngörü değeri %75.40 olarak tesbit edilmiştir. Bu eşik değerinde testin gerçek hastaları tesbit edebilme gücü ise %55.50'lere inmiştir. Ancak NLO için 6.44 eşik değerinin gereksiz antibiyoterabinin önüne geçebilmek için kullanılabilecek daha uygun bir eşik değeri olabileceği gözlemlenmektedir. Can ve arkadaşları da yürüttükleri prospektif bir çalışmada NLO'nun 6.76 eşik değeri ile %97.4 sensitivite ve %100 spesifite oranıyla, yenidoğanlarda sepsisin erken teşhisinde kullanılabilecek bir belirteç olarak önermişlerdir (8). Başka bir çalışmada Sepsis-2 kriterlerine göre ciddi bakteriyel sepsis, septik şok ve bakteriyel sepsis tanısı koyabilmek için NLO'nun 3.0'luk eşik değeri ile %96'lık yüksek bir sensitivite ile kullanılabileceği belirtilmiştir. Bakteriyeminin tanısında prokalsitonin veya NLO'nun tek başına birer belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (5). Kim ve arkadaşları 0.1ng/mL prokalsitonin eşik değeri için %93.2 sensitivite ve %27.7 spesifite değeri ile bakteriyemi tanısında kullanılabileceğini önermiştir (7). Literatürdeki diğer çalışmalara göre bu çalışmada daha düşük sensitivite (%52.23- 60.18) ve spesifite değerleri (%72.64-78.76) gözlemlenmiştir.

Ancak diğer çalışmalara kıyasla düşük sensitivite ve spesifite değerlerine ulaşılmasının çalışmadaki hasta sayısı nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Baz aldığımız prokalsitonin eşik değerlerine göre belirlenen gruplardaki hasta sayısı sırasıyla grup I (n=2241), grup II (n=1000), grup III (n=746) ve grup IV (n=448) şeklindedir. Acil serviste bakteriyemiden şüphelenilen ve kan kültürü sonucu pozitif çıkan 564 hasta sonucuna göre yürütülen bir çalışmada prokalsitonin için 5 ng/mL eşik değeri uygulandığında elde edilen %50.6 sensitivite, % 82.2 spesifite (pozitif öngörü değeri: 32.0; negative öngörü

değeri:89.0) ile çalışmamızda grup IV (prokalsitonin 5 ng/mL, NLO 8.24 eşik değerleri) için elde edilen NLO sensitivite, spesifite ve öngörü değerleri sonuçları uyumludur (Tablo 2) (7). Nitekim Kibe ve arkadaşlarının derlemesinde de bu duruma işaret edilerek daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalarda sensitivite değerlerinin düşmeye eğilim gösterdiği tesbit edilmiştir (9). Ek olarak, acil servis hastalarında bakteriyeminin teşhisinde tek başına prokalsitonin (0.4-0.5 ng/mL eşik değeri uygulandığında) kullanıldığında diagnostik sensitivitesinin %76, spesifitesinin ise %73 ile, orta derecede olduğu 349 çalışmanın yer aldığı meta-analiz çalışması ile bildirilmiştir (10). Bu veriler ışığı altında değerlendirildiğinde çalışmalarda tanımlanan hasta grupları, alınan eşik değerleri ve hasta sayısına göre sensitivite ve spesifite oranlarının değişebildiği gözlemlenmektedir.

Prokalsitonin, kalsitonin öncülü olmasına rağmen biyolojik davranışı kalsitoninden tamamen farklıdır. Hiper kalsemiye cevap olarak tiroid bezi C hücreleri veya neoplastik değişikliklere bağlı olarak akciğer K hücrelerinde ifadesi artan prokalsitonin, translayon sonrası proteolitik yıkılma uğrayarak (61.-90. aminoasit) kalsitonini oluşturmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlarda sistemik dolaşımda yükselen prokalsitonin düzeylerinin kaynağının karaciğer hücreleri ve periferik kandaki mononükleer hücreler olduğu düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin-1 beta, interlökin-2, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör -alfa gibi) uyarıcı etkisiyle karaciğer hücrelerinde ve bakteri lipopolisakkaritlerinin uyarıcı etkisiyle de mononükleer hücrelerde prokalsitonin gen ifadesinin arttığı gözlemlenmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlarda kan prokalsitonin düzeyleri yükselmesine, kalsitonin düzeyleri yükselmesi eşlik etmez. Ancak, prokalsitonin düzeyleri nöroendokrin tümörler ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde kalsitonin ile eş zamanlı bir yükseliş sergiler. Bu tür hastalarda prokalsitonin düzeyleri enfeksiyondan bağımsız olarak yükselmiştir. Prokalsitonin düzeylerindeki bu yükseklikler, yanlışlıkla pozitif enfeksiyon bulgusu olarak değerlendirilmesine ve

uygun olmayan antibiyoterapilere neden olabilir (4).

Bakteriyel enfeksiyon esnasında vücutta pek çok belirteç enfeksiyona yanıtın göstergesi olarak ortaya çıkar. CRP, vücut ısısı, kan lökosit ve nötrofil düzeyleri ve NLO bakteriyel enfeksiyon tanısında kullanılabilir (6, 7, 11).

SONUÇ

Bakteriyemi tanısında NLO, farklı eşik değerleri için, farklı sensitivite ve spesifite değerleri ile kullanılabilir. NLO'nun, özellikle 6.44 eşik değeri ile %60.18 sensitivite ve %71.90 spesifite ve %75.40 negatif öngörü değeri ile gerçek negatif tesbit oranı yüksekliğiyle kullanılmaya başlanabilecek bir eşik değeri

olduğu gözlemlenmektedir. Prokalsitonin bakteriyemi erken teşhisinde kullanılmak üzere rutin laboratuvarlarda kullanılmaya başlanmıştır. Ancak prokalsitonin kullanımının da sınırlı olabileceği ve diğer enfeksiyon belirteçleri ile kombine edilebilmesi gerekliliği de göz ardı edilmemelidir. Ek olarak, tam kan sayımı analizinin sağlık kuruluşlarında yaygın olarak kullanılan bir analiz yöntemi olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Prokalsitonin çalışılabilen laboratuvarlarda ise ek olarak hesaplanan NLO'nun bakteriyemi tanısının ekarte edilip, gereksiz antibiyoterapi başlanmasını engelleyici yardımcı bir parametre olarak klinisyenlere yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ertuğrul Ö, Ertuğrul MB. Prokalsitonin ve İnfeksiyon. *Klinik Dergisi*. 2005;18(2):59-62.
2. Günel Ö, Barut HŞ. Sepsis ve Prokalsitonin. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2009; 31: 502-512.
3. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, Bernhardt K, Bein B, Wegscheider K, Hochreiter M. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis*. 2013;1(13):158.
4. Memar MY, Varshochi M, Shokouhi B, Asgharzadeh M, Kafil HS. Procalcitonin: The marker of pediatric bacterial infection. *Biomed Pharmacother*. 2017; 96: 936-943.
5. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017;20(12): 7.
6. Özgür Aslan, Metin Demir, Ayşenur Atay, Mehmet Hicri Köseoğlu, Mustafa Kaya. Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein Düzeyleri Arasındaki Korelasyon. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2011; 9(2): 61-66.
7. Kim SY, Jeong TD, Lee W, Chun S, Min WK. Procalcitonin in the assessment of bacteraemia in emergency department patients: results of a large retrospective study. *Ann Clin Biochem*. 2015;52 (6):654-9.
8. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Dec 6. doi: 10.1097/MPH.0000000000001059. [Epub ahead of print].
9. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011; 66 (2):33-40.
10. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2007; 50(1): 34-41.
11. Pan YP, Fang YP, Xu YH, Wang ZX, Shen JL. The Diagnostic Value of Procalcitonin Versus Other Biomarkers in Prediction of Bloodstream Infection. *Clin Lab*. 2017;63 (2):277-285.