

Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

Correlation Between the Levels of Procalcitonin and C-Reactive Protein

Özgür Aslan* Metin Demir* Ayşenur Atay*
Mehmet Hicri Köseoğlu* Mustafa Kaya**

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
*Tıbbi Biyokimya, **İstatistik Sorumlusu

ÖZET

Amaç: Bakteriyel enfeksiyona karşı konakçıda çeşitli inflamatuvar moleküller dolaşıma salınır ve bunlar enfeksiyonun tanı ve takibinde yararlıdır. C-reaktif protein (CRP) bu moleküllerden biridir. Prokalsitonin (PCT) de bakteriyel enfeksiyon belirteci olarak son zamanlarda tanımlanmış bir akut faz proteinidir. Bu çalışmada yoğun bakım, servis ve poliklinik hastalarında PCT düzeyinin ölçmenin yararlılığının ortaya konabilmesi için PCT düzeyi CRP ile karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz laboratuvarına Ocak 2008 – Mart 2011 tarihleri arasında başvuru hastalara ait eş zamanlı gelen PCT ve CRP verileri değerlendirmeye alındı. Çalışmaya alınan 3449 hastanın 2090'ı yoğun bakımdan, 1359'u çeşitli servis ve polikliniklerden gelmişti. CRP ve PCT arasındaki korelasyonun incelenmesinde değerler düzenli dağılım göstermediğinden Spearman's korelasyon testi ve ikili gruplar arasındaki farkın saptanmasında nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular: Yoğun bakım ile servis ve polikliniklerden gelen numuneler arasında yapılan karşılaştırmada hem CRP, hem de PCT düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Ayrıca CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r = 0.653$, $p < 0.001$).

Sonuç: Bu çalışmada, bakteriyel enfeksiyonlu hastaların takibinde son zamanlarda sık kullanılan PCT'nin CRP ile korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bunun yanısıra, PCT'nin yüksek maliyete neden olması da düşünüldüğünde enfeksiyonlu hastaların takibinde CRP tercih edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Prokalsitonin, C-Reaktif Protein, Bakteri enfeksiyonları

ABSTRACT

Objective: Various inflammatory molecules that are used for diagnosis and monitoring are released into circulation when a bacterial infection is observed at host organisms. C reactive protein (CRP) is one of these various molecules, and procalcitonin (PCT) is also an acute phase protein that is identified as a marker of bacterial infection recently. This study compares PCT to CRP in order to determine the usefulness of measuring PCT levels in intensive care unit and inpatient-outpatient clinics.

Materials and Methods: The data of simultaneous PCT and CRP levels of the patients who applied to our laboratory between January 2008 and March 2011 were examined for this study. 3449 patients

were used in total, 2090 of them being from intensive care unit and 1395 of them being from inpatient-outpatient clinics. Additionally, Spearman's correlation test was applied between CRP and PCT measurements because of the possible non-regular distribution of the values. Non-parametric Mann-Whitney U test was also used to determine the differences between the groups.

Results: Results: It was found that there is a significant correlation between CRP and PCT levels in all patients ($r = 0.653$, $p < 0.001$). However, the results of the comparison between the samples from intensive care unit and inpatient-outpatient clinics for CRP and PCT levels were also statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusion: Thus, PCT is recently used for monitoring the patients with bacterial infection, and it is correlated with CRP. Besides because PCT analysis has a higher cost, CRP may be preferred in the evaluation of patient monitoring in bacterial infections.

Key Words: Procalcitonin, C-Reactive Protein, Bacterial Infections

GİRİŞ

Bakteriyel enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Farklı etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların klinik bulguları benzer olabilir ve bazı durumlarda bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt etmek zordur. Travma, pankreatit, transplant reddi ve vaskülit gibi inflamatuvar durumlar da enfeksiyona benzer şekilde klinik durum sergileyebilir. Ayrıca tedavi edilmemiş bakteriyel enfeksiyonlar ciddi komplikasyonlara neden olabileceği gibi, viral hastalıklar veya infeksiyöz olmayan nedenlerle oluşan inflamasyon tedavisinde antibiyotiklerin gereksiz yere kullanımı söz konusu olabilir. Bu durum aynı zamanda antibiyotiklere karşı direnç gelişimine, tedavi maliyetlerinin artmasına, toksisite ve alerjik reaksiyon gelişiminde risk artışına katkıda bulunabilir (1).

Bakteriyel enfeksiyona karşı konakçı, birçok immun mekanizmanın devreye girmesiyle çeşitli inflamatuvar molekülleri dolaşıma salar ve bu moleküllerin, enfeksiyonun tanısı ve takibinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Enfeksiyon tanısı, bakteriyemi varlığı, hastalığın seyri ve mortalitesi açısından kullanılan bu belirteçler arasında tümör nekroz faktör alfa, interlökin 6 ve C-reaktif protein (CRP) bulunmaktadır. Bu belirteçler ile ilişkili ortak problem özgül olmamaları ve hastalığın şiddeti ile her zaman korelasyon göstermemeleridir (2).

İnflamasyon ve sepsis belirteçleri olarak kullanılan PCT ve CRP'nin bakteriyel enfeksi-

yonların tanısındaki yeri için birçok araştırma yapılmıştır (1,3).

CRP karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteindir. Plazma konsantrasyonları normalde çok düşük düzeydedir ama travma, inflamasyon ve doku hasarı sonrası düzeyi birkaç kat artar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar saatler içinde CRP düzeylerinin hızla yükselmesine yol açar ve aynı zamanda CRP'nin salınımı için güçlü bir uyarıcıdır (4).

CRP'nin de novo hepatik sentezi tek bir uyarıcı sonrası çok hızlı başlar ve serum konsantrasyonları yaklaşık 6 saat civarında 5 mg/L üzerine çıkar, 48 saat civarında ise pik serum konsantrasyonlarına ulaşır. CRP'nin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir ve CRP'nin dolaşımdaki konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez oranıdır, bu yüzden CRP üretiminin uyarılması patolojik süreçlerin şiddetini yansıtır (5).

CRP konsantrasyonu inflamasyon için çok yararlı bir nonspesifik biyokimyasal belirteçtir. CRP ölçümü organik hastalık taramasında, inflamasyon ve enfeksiyon tedavisine cevabın takibinde, immün sistemi baskılanmış kişilerde eşlik eden enfeksiyon tespitinde önemli katkılar sağlar (5).

Prokalsitonin, son zamanlarda bakteriyel enfeksiyon göstergesi olarak tanımlanmıştır. PCT normalde hiperkalsemiye yanıt olarak tiroid C hücreleri tarafından salgılanan kalsitoninin bir prehormonu olup, normal koşullar altında, serum PCT düzeyleri düşüktür.

PCT 116 amino asitten oluşan peptittir ve kalsitoninin ile aynı peptid dizisine sahiptir ancak PCT'nin herhangi bir hormonal aktivitesinin olup olmadığı bilinmemektedir (2).

Endotoksin enjeksiyonu sonrası prokalsitonin konsantrasyonu (<10 pg/mL) 4 saatte saptanabilir düzeye gelir, 6. saatte pik yapar, 8 ve 24. saatte (4 ng/mL) ise plato fazını sürdürür (6). Plazma PCT düzeylerinin 25-30 saatlik yarılanma ömrü (7) olduğu bildirilse de başka bir çalışmada PCT yarılanma ömrünün CRP'den kısa olduğu bildirilmektedir (8).

PCT düzeyinde, viral infeksiyonlar ve sistemik immunolojik hastalıklarda belirgin bir artış saptanmaz. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral infeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, PCT'nin bakteriyel infeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir (1).

Prokalsitonin; kalp yetmezliği olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında kullanılabileceği (9), alt solunum yolları bakteriyel infeksiyonlarının tanısında kullanımı ile antibiyotik kullanımını azalttığı (10), septik şoklu hastalarda klinik süreç ve tanı için kullanılabileceği (11), çoklu travmalı hastalarda septik komplikasyonların erken tanısında CRP den daha iyi bir belirteç olduğu (12) bildirilmiştir. Serum PCT düzeyleri invaziv bakteriyel hastalığı olan hastalarda hızla artar. PCT düzeyleri CRP düzeylerinden daha hızlı artış gösterir (13).

Bu çalışmada son zamanlarda enfeksiyon takibinde sıklıkla kullanılmaya başlanan PCT ile klasik belirteç olarak kullanılan CRP düzeyleri arasındaki korelasyon araştırıldı. Ayrıca yoğun bakımlar ile servis ve polikliniklerden gelen hasta grupları arasındaki CRP ve PCT düzeyleri arasındaki farklar değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz laboratuvarına Ocak 2008-Mart 2011 tarihleri arasında gelen hastaların eş zamanlı gelen PCT ve CRP sonuçları değer-

lendirildi. Çalışmaya alınan numuneler yoğun bakımdan gelenler ve servis-polikliniklerden gelenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. 3449 hastanın 2090'ı yoğun bakım (grup 1), 1359'u servis-poliklinik (grup 2) hastasıydı.

CRP düzeyleri Architect c16000 (Abbott Diagnostik, A.B.D.) otoanalizöründe immünotür bidimetrik yöntemle, PCT örnekleri ise Mini Vidas cihazında (Biomerieux Diagnostik, Fransa) BRAHMS PCT kiti kullanılarak çalışılmıştı.

Prokalsitonin çalışma prensibi tek adımlı immunoassay sandviç yöntemini son floresan okuma (ELFA) ile kombine eder. Testin tüm adımları cihaz tarafından otomatik olarak yapılır. Testin sonunda cihaz hafızasında saklanan kalibrasyon eğrisine göre cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır.

Prokalsitoninin gün içi varyasyon katsayısı (% Coefficient of Variation (%CV)) değerleri, ortalama değer 1.57 ng/mL için 1.79 ve ortalama değeri 17.58 ng/mL için 1.57 olarak bulunmuştur. Prokalsitoninin günler arası %CV değerleri ortalama değeri 1.71 ng/mL için 3.69, ortalama değeri 18.39 ng/mL için 2.83 olarak bulunmuştur.

CRP gün içi % CV değerleri ortalama değeri 2.78 mg/dL için 1.79 ve ortalama değeri 5.42 mg/dL için 0.95 olarak bulunmuştur. CRP günler arası için %CV değerleri ortalama değeri 1.25 mg/dL için 6.93, ortalama değeri 5.23 mg/dL için 4.9 olarak bulunmuştur.

İstatiksel Analiz

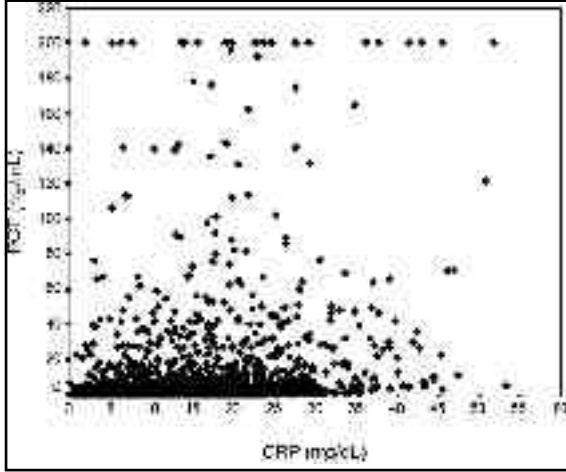
Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için Windows XP tabanında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) for Windows 15.0 paket programı kullanıldı. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama \pm standart sapma ve ortanca olarak verildi. Hastaların verilerinin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. $p>0.05$ değerleri bulunan veriler parametrik ve bunun altındaki değerler ise nonparametrik dağılımlı değerler olarak kabul edildi. CRP ve PCT arasındaki

korelasyonun incelenmesinde değerler düzenli dağılım göstermediğinden Spearman's korelasyon testi uygulandı. İkili gruplar arasındaki farkın saptanmasında nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değerleri anlamlı farklı olarak yorumlandı.

BULGULAR

Çalışmaya 3449 örnek alındı. Çalışmaya alınan hasta sonuçlarının 2090'ı yoğun bakımdan (%60.5), 1359'u servis-polikliniklerden (%39.4) gelen numunelerdi.

Grupların C-reaktif protein düzeyleri ve prokalsitonin düzeyleri Tablo 1 de verilmiştir. CRP düzeyleri açısından, yoğun bakımlardan gelen numunelerle (Grup 1) servis-polikliniklerden gelen numuneler (Grup 2) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu



Grafik 1. Hastaların PCT ve CRP düzeyleri arasındaki korelasyonu ($r = 0.653$, $p < 0.001$).

($p < 0.001$). Aynı şekilde PCT düzeyleri açısından da yoğun bakımlardan gelen numunelerle (Grup 1) servis-polikliniklerden gelen numuneler (Grup 2) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Korelasyon açısından tüm hastalarda CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($r = 0.653$, $p < 0.001$). PCT ve CRP arasındaki dağılım grafikte gösterilmektedir (Grafik 1).

TARTIŞMA

Enfeksiyonların erken tanınması günümüzde klinisyenler için hala önemli bir sorun teşkil etmektedir. Genel olarak, her şüpheli enfeksiyon için antibiyotik kullanımı önerilmez çünkü bakteriyel direnç ile ilgili sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, bakteriyel enfeksiyonların özgül belirteçleri tanıda yararlıdır (1).

Hastaneye yatış sonrası tedaviye yanıtı izlenen hastalarda özellikle sepsisli yenidoğan bebeklerde olmak üzere PCT'nin iyi bir göstere olduğu ortaya konmuştur. PCT'nin yanılma ömrü (19 saatten az) CRP'den daha kısa olduğu için PCT kullanılabilir. PCT düzeyi artışı ile bakteriyel enfeksiyon arasında genel olarak bir korelasyon olsa da, lokal enfeksiyon (üriner yol gibi) veya bazı ağır sepsis vakalarında PCT'nin yanlış negatif sonuçlar verebileceği akılda tutulmalıdır. PCT'nin özellikle sepsiste duyarlılığı çok iyi olduğu belirtilmiştir (8). Bununla birlikte başka bir çalışmada ise prokalsitoninin yanılma ömrünün 24-25 saat olduğu bildirmiştir (7).

Tablo 1. Yoğun bakımlar ile servis ve polikliniklerden gelen hastaların PCT ve CRP değerleri.

		Grup 1 (n=2090) (Yoğun bakımlar)	Grup 2 (n=1359) (Servis-poliklinikler)	p*
PCT (ng/mL)	Ortalama± SD	8.01±25.53	3.57±16.06	<0.001
	Ortanca	0.64	0.15	
	En küçük-En büyük	0.05-200	0.05-200	
CRP (mg/dL)	Ortalama± SD	11.47±8.45	8.37±8.93	<0.001
	Ortanca	9.59	5.09	
	En küçük-En büyük	0.01-51.70	0.01-53.34	

*Mann-Whitney U Test.

Bakteriyel enfeksiyon göstergesi olarak kullanılan PCT ve CRP düzeyleri organ disfonksiyonunun şiddeti ile ilişkili olarak da klinik gözlemlerde kullanılabilir. Her iki belirteç için farklı duyarlılık ve kinetik olduğu için, klinik kullanımda bunlar göz önünde bulundurulmalıdır (14).

PCT sepsisli çocuklarda CRP'den daha iyi bir tanı göstergesidir. CRP ve özellikle PCT, hastalığın şiddetine göre sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan hastaları sınıflamakta kullanılabilir (3).

PCT bakteriyel menenjit erken tanısında kullanılabilir, bakteriyel ve bakteriyel olmayan menenjit ayırımında CRP'den daha yararlı olabilir (15). Prokalsitonin en çok çalışılan ve gelecek vaat eden sepsis belirteci olarak ortaya çıkmıştır. Yoğun bakımda tanısız ve prognostik amaçlar için; sepsiste PCT, CRP ve diğer geleneksel belirteçler ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğu söylenebilir ama klinisyenlerin klinik kararlardan vazgeçmeleri için yeterli değildir (16). Fakat CRP ve prokalsitonin seviyeleri antimikrobiyal tedavi kararını vermede yönlendirici olabilir (17).

Bizim çalışmamızda yoğun bakımlardan gelen numunelerle servis-polikliniklerden gelen numuneler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Bu durum yoğun bakımlarda yatan hastaların uzun süreli yatmaya bağlı hastane enfeksiyonlarından etkilenmesinden kaynaklı olabilir.

Literatürde erken tanıda PCT'nin yararlı olduğu belirtilmekle birlikte daha fazla çalışmanın yapılması gerekliliği de vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada, bakteriyel enfeksiyonunun takibinde son zamanlarda sık kullanılan PCT'nin CRP ile korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bu verilere dayanarak, PCT'nin CRP'den anlamlı derecede farklı olmadığı söylenebilir.

Unutulmamalıdır ki bu çalışma retrospektif bir çalışmadır ve hasta sonuçlarından yola çıkmıştır, klinik kullanımda PCT ve CRP'nin kesin yararlılığı için enfeksiyon takibi ya pılan

hastalarda bu çalışmaların yapılması gerekliliği de görülmektedir. Enfeksiyonun veya sepsisin erken tanısı açısından PCT ve CRP'nin birlikte istenip değerlendirilmesi bu parametrelerin kullanılabilirliği konusunu daha net ortaya koyacaktır. Hasta takibi için CRP ve PCT'nin artma ve yarılanma ömrü göz önüne alınarak bakteriyel enfeksiyondan 24 saat sonra CRP'nin PCT yerine kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, yoğun bakım hastaları ile servis ve poliklinik hastaları arasında anlamlı fark olması, yoğun bakım hastalarında enfeksiyonların fazla görülmesi nedeniyle olabilir ve bu durum enfeksiyon takibinde hem CRP hem de PCT düzeylerini yoğun bakım hastalarında servis ve poliklinik hastalarına göre anlamlı kılmaktadır. Bakteriyel inflamasyon göstergesi olan PCT'nin CRP ile korelasyon gösterdiği, bu korelasyonun enfeksiyonun ileri dönem takibinde PCT'nin maliyet hesabının da göz önünde bulundurulması gerektiği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Simon L, Gauvin F, A mre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2004; 39(2): 206-17.
2. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. Crit Care 2004; 8(1): 12-20.
3. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. Intensive Care Med 2007; 33(3): 477-84.
4. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. Intensive Care Med 1998; 24(10): 1052-6.
5. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003; 111(12): 1805-12.
6. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(6): 1605-8.
7. Maruna P, Nedelíková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. Physiol Res 2000; 49 Suppl 1: 57-61.

8. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86(2): 209-12.
9. Sandek A, Springer J, Habedank D, Brunkhorst F, Anker SD. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in heart failure. *Lancet* 2004; 363(9420): 600-7.
10. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363(9409): 600-7.
11. Schröder J, Staubach KH, Zabel P, Stüber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384 (1): 33-8.
12. Balci C, Sivaci R, Akbulut G, Karabekir HS. Procalcitonin levels as an early marker in patients with multiple trauma under intensive care. *J Int Med Res* 2009; 37(6): 1709-17.
13. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 4: S346-50.
14. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8(4): R234-42.
15. Ibrahim KA, Abdel-Wahab AA, Ibrahim AS. Diagnostic value of serum procalcitonin levels in children with meningitis: a comparison with blood leukocyte count and C-reactive protein. *J Pak Med Assoc* 2011; 61(4): 346-51.
16. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 2: ii33-40.
17. Ece F, Kılıçkan L, Aytaç J, İşsever H, Bayındır O. Solunum Yetmezliği ile Yoğun Bakıma Yatırılan KOAH Hastalarında İnfeksiyonu Değerlendirmede CRP ve Prokalsitoninin Etkisi. *The Archives of Lung* 2009; 10(1): 13-7.

Yazışma adresi:

Dr. Özgür Aslan
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Biyokimya Laboratuvarı, İzmir
Tel : 0 232 244 44 44
E-posta: ozguraslan44@yahoo.com
