

# İnflamasyonda Yeni Bir Belirteç Olan Prokalsitonin ve Böbrek Disfonksiyonu ile İlişkisi

## A New Inflammatory Marker Procalcitonin and Its Relationship with Renal Dysfunction

Burcu Barutçuoğlu A. Erkin Bozdemir Güneş Başol Zuhâl Parıldar  
Ceyda Kabaroğlu M. Işıl Mutaf Oya Bayındır

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Serum prokalsitonin (PCT) düzeylerindeki artış bakteriyel enfeksiyona bağlı ağır sistemik inflamasyonun bir göstergesi olup, atılımında böbrek önemli bir rol oynamaktadır. Bu retrospektif çalışmanın amacı, inflammatuar göstergeler olan serum PCT, CRP, albumin, prealbumin düzeyleri, lökosit sayısı ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (EGFR) arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Yaş ortalaması±SD 54.4±20.2 yıl olan, 1110 erkek, 682 kadın, toplam 1792 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular CRP, albumin, prealbumin düzeyleri ve lökosit sayısına göre enfeksiyonu olan (n=1715) ve olmayan (n=77) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. EGFR'leri hesaplanmış enfeksiyonu olan olgular, normal (EGFR≥90, n=1007), hafif (EGFR=60-89, n=229), orta/ağır (EGFR<60, n=479) derece böbrek fonksiyonu azalmış olarak üç gruba ayrılmıştır. Gruplararası PCT, CRP, albumin, prealbumin düzeyleri ve lökosit sayısı istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Enfeksiyonu olan ve olmayan gruplarda değişkenler ve EGFR arasındaki korelasyon incelenmiştir.

**Bulgular:** Enfeksiyonu olanlarda, EGFR'si orta/ağır derecede azalmış olguların PCT, CRP düzeyleri ve lökosit sayısı normal (tümü p<0.001), ve hafif azalmış (p<0.001, p=0.019, p=0.014, sırasıyla) olgulara göre anlamlı yüksek, albumin düzeyleri anlamlı düşük saptanmıştır (p<0.001). Böbrek fonksiyonu hafif derecede azalmış olgularda PCT ve CRP'nin böbrek fonksiyonu normal olgulara göre anlamlı yüksek (p<0.001, p=0.003, sırasıyla), albumin ve prealbuminin anlamlı olarak düşük (p=0.022, p<0.001, sırasıyla) olduğu saptanmıştır. Enfeksiyonu olanlarda, EGFR ile CRP (r=-0.219, p<0.001) ve PCT (r=-0.500, p<0.001) arasında negatif korelasyon, enfeksiyonu olmayan grupta EGFR ile PCT arasında negatif korelasyon (r=-0.291, p=0.010) saptanmıştır.

**Sonuç:** Sistemik inflamasyonda böbrek disfonksiyonuna gidişte PCT, yararlı bir prognostik faktördür. Böbrek disfonksiyonu PCT düzeylerini etkileyebileceğinden prognostik değerlendirmede dikkatli olunmalı, sadece yaş ve kreatinin değerleri ile hesaplanan EGFR ile birlikte değerlendirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Prokalsitonin, C-reaktif protein, tahmini glomeruler filtrasyon hızı

### ABSTRACT

**Objective:** The increase in serum procalcitonin (PCT) levels is a marker of severe systemic inflammation due to bacterial infection and renal excretion plays an important role in its elimination. The aim of

this retrospective study is to investigate the relationship between serum inflammatory markers such as PCT, C-reactive protein(CRP), albumin, prealbumin levels, leucocyte count and estimated glomerular filtration rate(EGFR).

**Materials and Methods:** 1792 patients (1110 male, 682 female) with age mean±SD 54.4±20.2 years were included in this study. Patients were classified into two groups as; with infection (n=1715) and without infection (n=77), depending on CRP, albumin, prealbumin levels and leucocyte count. EGFRs of all patients were calculated and infectious group was classified into 3, as normal(EGFR≥90, n=1007), mildly decreased(EGFR=60-89, n=229), moderate / severely decreased(EGFR<60, n=479). Serum PCT, CRP, albumin and prealbumin were statistically compared between groups. In both groups with and without infection correlation between EGFR and variables were assessed.

**Results:** In infectious group, patients with moderate/severely decreased EGFR had PCT, CRP levels and leucocyte count significantly higher than normal (all, p<0.001), mildly decreased EGFR (p<0.001, p=0.019, p=0.014, respectively) and albumin levels were significantly lower (p< 0.001). Patients with mildly decreased EGFR had significantly higher PCT and CRP levels than normal EGFR patients (p<0.001, p=0.003, respectively) and albumin and prealbumin levels were significantly lower (p=0.022, p<0.001 respectively). In infectious group, EGFR was negatively correlated with CRP (r=-0.219, p<0.001) and PCT (r=-0.500, p<0.001) and in noninfectious group EGFR was negatively correlated with PCT (r=-0.291, p<0.001).

**Conclusion:** PCT is an efficacious prognostic factor for systemic inflammation proceeding to renal dysfunction. Because renal dysfunction may effect PCT levels; the prognostic evaluation must be one of the concerns and PCT levels should be evaluated with EGFR, calculated just with age and serum creatinine.

**Key Words:** Procalcitonin, C-reactive protein, estimated glomerular filtration rate

## GİRİŞ

Prokalsitonin (PCT) 1990'ların başında sepsis ve enfeksiyonlu hastaların plazmasında yükselen bir protein olarak saptanmıştır (1). Prokalsitonin; 116 amino asid içeren, 13-kDA ağırlığında, fizyolojik şartlarda tiroid bezinin C hücrelerinde ve akciğerin nöroendokrin hücrelerinde sentezlenen, vücut kalsiyum dengesinde görev alan kalsitoninin öncülü bir proteindir (2.). Serum PCT düzeyleri sağlıklı kontrollerde genellikle 0.1 ng/mL'nin altındadır (3). Sepsis, ağır bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar serum PCT düzeylerinde belirgin artışa neden olur (4) Bakteriyel lipopolisakkaridlerin PCT salınımını güçlü bir şekilde uyarması ile, bu tür enfeksiyon durumlarında serum PCT konsantrasyonları kalsitoninden bağımsız olarak sistemik dolaşımında yükselir. İnflamasyon ve sepsis durumlarında prokalsitoninin tam olarak nerede sentezlendiği bilinmemektedir, fakat karaciğer başta olmak üzere farklı vücut dokularında, lökositlerde, özellikle de periferik kandaki mononükleer hücrelerce sentezlendiği gösterilmiştir. (5).

Prokalsitonin ayrıca proinflamatuvar ve sitokin benzeri bir mediyatördür (6). TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından ekspresyonu düzenlenir (7).

Serum PCT düzeyleri ile enfeksiyöz bir hastalığın tanısı, takibi, ve sistemik inflamasyona dönüşümü izlenebilir. Özellikle enfeksiyon odağının eliminasyonu ile tedavi başarısının bir ölçütü olarak kullanılabilir. Serum PCT konsantrasyonları birçok inflamatuvar durumda artmakta olup, bakteriyemi, septisemi, bakteriyel menenjit, bakteriyel süperenfeksiyon, akut pankreatit gibi durumlarda yararlı bir prognostik göstergedir (7). Serum PCT konsantrasyonlarının hızla yükselmesi veya yüksek seyretmesi kötü prognoz veya devam eden inflamatuvar aktivite durumlarında görülür.

Düşük molekül ağırlıklı bir protein olmasından dolayı bir miktar PCT'nin böbrekler tarafından atılıyor olabileceği ve böbrek fonksiyonunda bozulmanın serum düzeylerini etkileyebileceği düşünülmüştür. Normal böbrek

fonksiyonu olan kişilerde serum PCT düzeylerinin ağır sistemik enfeksiyonun doğru ve özgün bir göstergesi olduğu gözlenmiştir (8,9). Yapılan bazı çalışmalarda; kronik böbrek yetmezlikli ve hemodiyalize giren hastalarda da, PCT'in ağır enfeksiyon ve sepsis için uygun bir gösterge olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (10,11). Bunun yanında enfeksiyon bulunmayan kronik böbrek hastalıklı ve böbrek replasman tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda serum PCT düzeylerinde orta derecede yükseklik gözlenmiştir (11-13). PCT'nin atılım hızındaki değişkenlikler tanı ve tedavi kararlarında göz önünde bulundurulmalıdır.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), sağlıklı kişilerde ve hastalık durumlarında böbrek fonksiyonlarının en iyi ölçütü olarak kabul edilmektedir. Vücut kitlesi, cinsiyet ve yaşa bağlı olarak kişisel farklılıklar göstermektedir. GFR doğrudan ölçülemez. İnulin, 125I-iyodotalamat, 51Cr-EDTA gibi bazı dışarıdan verilen maddeler ve vücut tarafından üretilen kreatininin idrar ile atılımı veya plazma klirensini ölçerek tahmini olarak hesaplanır. Fakat, son yıllarda bir çok araştırmacı tarafından ilgi odağı olan Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasında oluşturulan formül ile tahmini glomerüler filtrasyon hızı (EGFR) oldukça yaygın olarak kabul görmüştür. EGFR, serum kreatinin, yaş ve cinsiyet temel alınarak hesaplanır (14).

Bu retrospektif çalışmanın amacı, serum PCT, CRP, albumin, prealbumin düzeyleri ve kan lökosit sayısı gibi enfeksiyon göstergeleri ve EGFR'yle belirlenmiş böbrek fonksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Kasım 2006 ile Mayıs 2008 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Bilim Dalı Laboratuvarına başvuran, 1110 erkek, 682 kadın olmak üzere retrospektif olarak taranan toplam 1792 yetişkin olgu dahil edilmiştir. Tüm

olguların yaş ortalaması  $\pm$  SD'sı  $54.4 \pm 20.2$  yıldır.

Olgular PCT ile aynı zamanda ölçülen CRP, albumin, prealbumin düzeyleri ve tam kan sayımından elde edilen lökosit sayısına göre değerlendirilerek enfeksiyonu olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Enfeksiyonu olmayan grubun seçiminde (n=77); CRP, albumin, prealbumin düzeyleri ve lökosit sayısının aynı zamanda alınan örnekte referans aralıklar içinde olması kriterlerine uyulmuştur (referans aralıklar: CRP <0.5 mg/dL, albumin 3.5-5.2 g/dL, prealbumin 20-40 mg/dL, lökosit  $4.5-11 \times 10^3/\text{mm}^3$ ). Enfeksiyon olan grubun seçiminde (n=1715); ölçülen değişkenlerden CRP veya lökosit sayısının referans aralığının üzerinde, prealbumin veya albumin düzeylerinin referans aralığının altında olması kriterlerine uyulmuştur.

Tüm hastaların EGFR'leri serum kreatinin düzeyleri temel alınarak aşağıda belirtilen MDRD formülüne göre hesaplanmıştır (15):

Kadınlar için EGFR:  $186 \times (\text{kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times 0.742$

Erkekler için EGFR:  $186 \times (\text{kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times 1.0$

Olgulara Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı evrelendirmesi yapılmıştır (16):

Evre 1: Normal GFR veya artmış GFR ile böbrek hasarı (90 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>)

Evre 2: Hafif azalmış GFR ile böbrek hasarı (60-89 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>)

Evre 3: GFR'nin orta derecede azalması (30-59 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>)

Evre 4: Şiddetli GFR azalması (15-29 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>)

Evre 5: Böbrek Yetmezliği veya diyaliz (<15 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>)

Bu evrelemeden sonra orta, şiddetli GFR azalması olan ve böbrek yetmezliği olan

olgular tek grup olarak kabul edilmiştir ve olgular böbrek fonksiyonlarına göre 3 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir:

- Grup 1: normal (EGFR $\geq$ 90 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>),  
Grup 2: hafif derecede azalmış (EGFR=60-89 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>),  
Grup 3: orta/ağır derecede azalmış (EGFR<60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>).

Enfeksiyonu olmayan grup, 52 erkek ve 25 kadın olmak üzere 77 olgudan oluşmaktadır. Olguların yaşlarının ortancası (1.-3. quartil) 27 (27-46) yıldır. Olguların MDRD formülüyle EGFR'leri hesaplanıp böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde, 69 olgunun böbrek fonksiyonları normal (EGFR $\geq$ 90 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>), geri kalan 8 olgunun böbrek fonksiyonu hafif derecede azalmış (EGFR=60-89 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) olarak saptanmıştır. Ayrıca orta/ağır derecede azalmış böbrek fonksiyonu olan (EGFR<60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) olgu saptanmamıştır. Bu durumda, enfeksiyon olmayan grupta EGFR göre üç grup oluşturulmayıp bir bütün olarak ele alınmıştır.

Enfeksiyonu olan grup, 1058 erkek ve 657 kadın olmak üzere 1715 olgudan oluşmaktadır. Olguların yaşlarının ortancası (1.-3. quartil) 56 (38-73) yıldır. Olguların MDRD formülüyle EGFR'leri hesaplanıp böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde, 1007 olgunun böbrek fonksiyonları normal (Grup 1: EGFR $\geq$ 90 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>), 229 olgunun böbrek fonksiyonu hafif derecede azalmış (Grup 2: EGFR=60-89 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ve geri kalan 479 olgunun böbrek fonksiyonu orta/ağır derecede azalmış (Grup 3: EGFR<60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) olarak saptanmıştır.

Ayrıca artan PCT değerleri ile EGFR düzeylerinin ilişkisini incelemek üzere, enfeksiyonu olan olgularda PCT düzeylerine göre de bir sınıflandırma yapılmıştır. PCT < 0.5 ng/mL (muhtemel lokal bakteriyel enfeksiyon, düşük derecede ağır sistemik enfeksiyon gelişme olasılığı olan olgular), 0.5-2.0 ng/mL arası (orta derecede ağır sistemik enfeksiyon

gelişme olasılığı olan olgular) ve >2 ng/mL (yüksek derecede ağır sistemik enfeksiyon gelişme olasılığı olan olgular) olarak 3 grup oluşturulmuştur ve serum PCT, CRP, albumin, prealbumin düzeyleri, tam kan sayımından elde edilen lökosit sayısı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir ve EGFR ile korelasyonları incelenmiştir.

PCT ölçümü, immüno Floresans TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) teknolojisine dayanan B·R·A·H·M·S sensitive prokalsitonin Kryptor kiti ile Kryptor immunassay cihazında yapılmıştır (Brahms Diagnostica, Henningsdorf, Germany). TRACE teknolojisi, zamana karşı immunkompleks tarafından emisyonu uğrayan sinyal ölçümüne dayanır. Prokalsitonin ile kompleks oluşturan ve floresans veren maddeler arasında (cryptate ve XL 665) enerji sinyal transferine dayalı immunometrik bir yöntemdir. Sensitive PCT kitinin alt saptama limiti 0.02 ng/mL'dir.

CRP ve prealbumin immunoturbidimetrik yöntem ile, albumin ise BCG kolorimetrik assay ile Roche DPP Modular otomatik analizör cihazında ölçülmüştür (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Tam kan sayımı COULTER® LH 750 kan sayım cihazında yapılmıştır (Beckman Coulter LH 750, CA, USA).

### **İstatistiksel analiz**

Seçilen hasta grubunda tüm değişkenlerin normal gaussian dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Kolmogorov-Simironov testi uygulanmıştır. Her iki bağımsız gruba ait değişkenler normal dağılım göstermediği için nonparametrik istatistiksel analizler uygulanmıştır. Tüm veriler ortanca (1.-3. quartil) değerleri olarak verilmiştir. Enfeksiyonu olan olgularda 3 bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve bağımsız gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Enfek-

siyonu olan olgularda ve ayrıca enfeksiyon olmayan olgularda PCT, CRP, albumin, prealbumin ve lökosit sayısının EGFR ile korelasyonu Spearman-Rho nonparametrik korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirilmiştir. P değerlerinde <0.050 değişiklik istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Korelasyon analizinde bağımlı değişken kat sayısı;  $r < 0.250$  korelasyon yok veya çok zayıf korelasyon,  $r$  katsayısı 0.250 ile 0.500 arasında orta derecede korelasyon ve  $r \geq 0.500$  güçlü korelasyon olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler Windows için hazırlanan Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programında yapılmıştır.

## BULGULAR

Enfeksiyonu olmayan grup ortanca (1. ve 3. quartil) değerleri sırasıyla; yaş 27 (27-46) yıl, PCT 0.06 (0.04-0.09) ng/mL, albumin 3.9 (3.5-4.3) g/dL, prealbumin 25.2 (23.1-28.3) mg/dL, CRP 0.39 (0.37-0.50) mg/dL, lökosit sayısı 9.6 (8.1-10.3)  $\times 10^3/\text{mm}^3$  ve MDRD ile hesaplanan EGFR 125 (111.9-173.0) mL/dk/1.73  $\text{m}^2$  olarak saptanmıştır. Bu grupta olguların PCT, CRP, albumin, prealbumin ve lökosit sayısı ile EGFR arasında korelasyonu ilişkisi incelendiğinde EGFR ile PCT arasında orta derecede negatif korelas-

yon ( $r = -0.291$ ,  $p = 0.010$ ) saptanıp, diğer değişkenler ile EGFR arasında korelasyon saptanmamıştır.

Enfeksiyonu olan ve EGFR'ye göre 3 gruba ayrılan olguların yaş, cinsiyet, PCT, albumin, prealbumin, CRP düzeyleri ve lökosit sayımı ortanca (1. ve 3. quartil) değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Yapılan üç bağımsız grup karşılaştırmasında gruplar arasında CRP ( $p < 0.001$ ), albumin ( $p < 0.001$ ), PCT ( $p < 0.001$ ), prealbumin ( $p < 0.001$ ) ve yaş ( $p < 0.001$ ) anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Daha sonra olguların ikili karşılaştırmaları yapılmıştır. Grup 1 ve 2'nin karşılaştırmasında; PCT ve CRP grup 2'de grup 1'ye göre anlamlı olarak yüksek ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.003$ , sırasıyla), albumin ve prealbumin değerleri anlamlı olarak düşük ( $p = 0.022$ ,  $p < 0.001$ , sırasıyla) bulunmuştur. Lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = 0.750$ ).

Grup 1 ve 3'ün karşılaştırmasında; grup 1'e göre grup 3'te PCT, CRP değerleri ve lökosit sayısı anlamlı olarak yüksek (tümü  $p < 0.001$ ), albumin değerleri anlamlı olarak düşük ( $p < 0.001$ ) saptanmıştır.

Grup 2 ve 3'ün karşılaştırmasında; grup 2'ye göre grup 3'te PCT, CRP ve lökosit sayısı

**Tablo 1.** Enfeksiyon olan olguların EGFR'ye göre ayrılan gruplar arası farkların değerlendirilmesi.

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	$\geq 90$ mL/dk/1.73 $\text{m}^2$ (n=1007)	60-89 mL/dk/1.73 $\text{m}^2$ (n=229)	$< 60$ mL/dk/1.73 $\text{m}^2$ (n=479)
Cinsiyet (E / K)	640 / 367	137 / 92	281 / 198
Yaş (yıl)	49.0 (29-65)	67 (52-77)**	65 (47-77)
PCT (ng/mL)	0.29 (0.13-0.96)	0.78 (0.22-2.69)**	3.8 (0.88-17.41)**,+†
Albumin (g/dL)	2.5 (2.1-3.0)	2.4 (2.0-2.9)*	2.2 (1.8-2.6)**,+†
Prealbumin (mg/dL)	12.4 (8.4-16.8)	10.5 (7.4-14.2)**	11.6 (7.3-14.9)**
CRP (mg/dL)	9.2 (4.9-15.6)	10.8 (5.5-19.2)*	13.3 (7.2-20.70)**,+†
Lökosit sayısı ( $\times 10^3 / \text{mm}^3$ )	11.4 (8.7-15.0)	11.5 (8.9-15.4)	12.9 (9.0-17.5)**,+†

Yaş, C-reaktif protein (CRP), albumin, prealbumin, prokalsitonin (PCT) ve tahmini glomeruler filtrasyon hızı (EGFR) değerleri ortanca (1. ve 3. quartil) olarak verilmiştir.

\*: grup 1'e göre  $p < 0.050$ , \*\*: grup 1'e göre  $p < 0.001$

†: grup 2'ye göre  $p < 0.050$ , ††: grup 2'ye göre  $p < 0.001$

değerleri anlamlı olarak yüksek ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.019$ ,  $p = 0.014$ , sırasıyla), albumin değerleri anlamlı olarak düşük ( $p < 0.001$ ) saptanmıştır. Prealbumin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0.516$ ).

Enfeksiyonu olan olgular bir bütün olarak ele alınarak; PCT, albumin, prealbumin, CRP düzeyleri ve lökosit sayısının EGFR ile korelasyonu incelendiğinde, PCT ( $r = -0.500$ ,  $p < 0.001$ ) ile güçlü negatif, CRP ( $r = -0.219$ ,  $p < 0.001$ ) ile zayıf negatif korele olduğu gözlenmiştir.

Enfeksiyonu olan ve böbrek fonksiyonlarına göre üç gruba ayrılan olgularda da, her grup içinde PCT, CRP, albumin ve prealbumin değişkenlerinin EGFR ile korelasyonu incelenmiştir (Tablo 2). EGFR  $\geq 90$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan olgularda; EGFR ile CRP ( $r = -0.167$ ,  $p < 0.001$ ) ve PCT ( $r = -0.162$ ,  $p < 0.001$ ) çok

zayıf negatif korelasyon izlenmiştir. EGFR ile albumin, prealbumin ve lökosit sayısı arasında korelasyon saptanmamıştır. EGFR 60-89 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan olgularda; EGFR ile sadece prealbumin ( $r = 0.175$ ,  $p = 0.008$ ) arasında çok zayıf pozitif korelasyon saptanmamıştır. EGFR ile PCT, CRP, albumin ve lökosit sayısı arasında korelasyon saptanmamıştır. EGFR  $< 60$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan olgularda; EGFR ile PCT ( $r = -0.436$ ,  $p < 0.001$ ) güçlü, prealbumin ( $r = -0.205$ ,  $p < 0.001$ ) çok zayıf negatif korelasyon göstermiştir. EGFR ile CRP, albumin, lökosit sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Böbrek fonksiyonu bozuldukça PCT ile negatif korelasyonun arttığı izlenmiştir.

Bu verilere ek olarak, enfeksiyonu olan grup PCT değerlerine göre grup 1 ( $< 0.5$  ng/mL),

**Tablo 2.** EGFR'ye göre ayrılan her üç bağımsız grupta prokalsitonin, C-reaktif protein, albumin, prealbumin değerleri, lökosit sayısı ile Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı arasındaki korelasyon ilişkisi.

EGFR	PCT	CRP	Albumin	Prealbumin	Lökosit
$\geq 90$ mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> n=1007	$r = -0.162^*$ $p < 0.001$	$r = -0.167^*$ $p < 0.001$	$r = -0.063$ $p = 0.047$	$r = -0.006$ $p = 0.852$	$r = -0.050$ $p = 0.117$
60-89 mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> n=229	$r = -0.093$ $p = 0.161$	$r = -0.016$ $p = 0.809$	$r = 0.000$ $p = 0.996$	$r = 0.175^*$ $p = 0.008$	$r = -0.024$ $p = 0.726$
$< 60$ mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> n=479	$r = -0.436^{**}$ $p < 0.001$	$r = -0.002$ $p = 0.960$	$r = 0.126$ $p = 0.006$	$r = -0.205^*$ $p < 0.001$	$r = -0.145$ $p < 0.001$

EGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, PCT: prokalsitonin, CRP: C-reaktif protein,

\* r korelasyon katsayısı değerlerinde değişkenler arasında çok zayıf korelasyon,

\*\* r korelasyon katsayısı değerlerinde değişkenler arasında orta derecede korelasyon olduğu gözlemlendi.

r değeri eksi olan değişkenler arasında negatif yönde, artı olan değerlerde pozitif yönde korelasyon saptandı.

**Tablo 3.** Enfeksiyonu olan grupta, prokalsitonin değerlerine göre  $< 0.5$ ,  $0.5-2.0$  ve  $> 2.0$  ng/mL olarak 3 gruba ayrılan olgular arasında değişkenlerin istatistiksel olarak farkı.

Değişkenler	Prokalsitonin		
	$< 0.5$ ng / mL	$0.5-2.0$ ng / mL	$> 2.0$ ng / mL
Albumin (g/dL)	2.6 (2.2-3.1)	2.4 (2.0-2.8)**	2.1 (1.7-2.5)**,+†
Prealbumin (mg/dL)	13.5 (9.6-17.5)	10.7 (7.2-13.9)**	9.8 (5.9-14.3)**
CRP (mg/dL)	7.1 (4.1-12.3)	12.6 (7.7-19.6)**	15.6 (8.5-23.6)**,+†
Lökosit sayısı ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	11.3 (8.7-14.8)	12.1 (9.3-15.4)*	12.7 (8.3-17.4)**
EGFR (mL/dk/1.73m <sup>2</sup> )	137.9 (98.8-195.4)	103 (55.1-157.8)**	48.4 (19.6-107.5)**,+†

Albumin, prealbumin, C-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı ve tahmini glomeruler filtrasyon hızı (EGFR) değerleri ortanca (1. ve 3. quartil) olarak verilmiştir.

\*: grup 1'e göre  $p < 0.050$ , \*\*: grup 1'e göre  $p < 0.001$ , ††: grup 2'ye göre  $p < 0.001$

grup 2 (0.5-2.0 ng/mL) ve grup 3 (>2.0 ng/mL) olarak üç gruba ayrılmıştır. Oluşturulan bu üç grup arasında EGFR, albumin, prealbumin, CRP düzeyleri ve lökosit sayısı arasında anlamlı fark bulunmuştur (tümü  $p<0.001$ ), ancak yaşlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.781$ ). Grupların ikili karşılaştırmaları Tablo 3'te verilmiştir. Daha sonra her grubun kendi içinde değişkenleri arasında korelasyon katsayısı incelenmiştir. PCT değerleri <0.5 ng/mL ve 0.5-2.0 ng/mL arasında olan gruplarda EGFR ile PCT ve diğer enfeksiyon göstergesi değişkenler arasında korelasyon saptanmamıştır. PCT >2 ng/mL olan grupta EGFR ile PCT arasında orta derecede negatif korelasyon saptanmıştır. Diğer değişkenler ile EGFR arasında korelasyon saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

PCT, ilk defa Assicot ve ark. (1) tarafından yapılan bir çalışmada çeşitli bakteriyel ve viral enfeksiyonların varlığında plazmada düzeylerinin yükseldiği gözlenen bir belirtedir. Daha sonraları Nylen ve ark. (17) tarafından bu molekülün sepsiste bir mediyatör olup, inflammatuvar olaylarla ilişkili olduğu anlaşılmıştır.

Farklı vücut sıvılarında çeşitli konsantrasyonlarda olup (18), bu dokularda ekstrasellüler alanda depolanmaktadır (19). Plazma düzeyleri çok stabil olan bu molekülün eliminasyon yolu tam olarak açıklığa kavuşamamıştır. PCT'in yıkımı ve atılımı böbrek başta olmak üzere çeşitli dokular tarafından yapılmakta olup, böbreklerin şiddetli disfonksiyonu durumlarında prokalsitonin eliminasyonu etkilenebilir (20).

Bu retrospektif çalışmanın amacı, serum PCT, CRP, albumin, prealbumin düzeyleri ve kan lökosit sayısı gibi enfeksiyon göstergeleri ve EGFR'yle belirlenmiş böbrek fonksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasıydı.

Çalışmamızda, enfeksiyonu olan grup kendi içinde incelendiğinde, EGFR'si normal olan

olgular ile hafif veya orta/ağır derecede EGFR'si azalmış olguların karşılaştırılmasında enfeksiyon göstergesi olan CRP ve PCT anlamlı olarak daha yüksek, albumin ve prealbumin de anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Benzer şekilde EGFR'si hafif derecede azalmış olgular ile orta/ağır derecede azalmış olgular karşılaştırıldığında, CRP ve PCT düzeyleri anlamlı olarak yüksek, albumin düzeyi de anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca ölçülen diğer enfeksiyon parametrelerine göre PCT, tüm enfeksiyonu olan grup ele alındığında EGFR ile en güçlü korelasyonu gösteren, hatta böbrek fonksiyonları orta/ağır derecede azalmış olgularda da orta derecede pozitif korelasyon gösteren parametre olduğu görülmüştür. Bu retrospektif çalışmada saptanan temel bulgu, böbrek fonksiyonu bozuldukça olguların PCT düzeylerinin belirgin olarak yükselmesidir.

PCT düzeylerine göre yapılan gruplandırılarda da PCT düzeyleri yüksek grupta (>2 ng/mL) daha düşük olanlara göre (<0.5 ng/mL, 0.5-2.0 ng/mL) olguların EGFR'leri daha düşük saptanmıştır. Buna ek olarak enfeksiyonu olmayan grupta da PCT düzeyleri ile EGFR arasında negatif orta derecede korelasyon bulunmuştur. Enfeksiyonu olan grubun hem EGFR'ye göre hem de PCT düzeylerine göre incelemesi sonucunda böbrek fonksiyonundaki azalmanın PCT düzeylerini belirgin şekilde arttırdığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda, enfeksiyonu olan grupta PCT düzeyi ve EGFR arasında bulunan bu ilişki enfeksiyonun ağırlık derecesi ile açıklanabilir. Lokal bir enfeksiyonun sepsise dönmesi ve enfeksiyonun giderek ağırlaşması böbrek disfonksiyonuna neden olabilir. Enfeksiyona neden olan mikroorganizmalardan salınan endotoksinlerin NF- $\kappa$ B gibi proinflammatuvar transkripsiyon faktörlerini uyarması, hücrel-humoral inflammatuvar yanıtın aktivasyonu, mikrodolaşım ve makrodolaşımın etkilenmesi sonucunda meydana gelen organ hiperfüzyonu, kalp, böbrek, beyin, akciğer, karaciğer, intestinal sistem gibi yaşamsal organ

gruplarının multipl disfonksiyonuna neden olur (21). Diğer enfeksiyon parametrelerine göre PCT ağır enfeksiyon durumlarında multipl organ disfonksiyonunun daha iyi bir prognostik faktörüdür (22). Amour ve ark. (23)'nin vasküler operasyon sonrası PCT düzeylerinin böbrek disfonksiyonundan etkilenmesini inceledikleri çalışmada, benzer şekilde hem enfeksiyon gelişen hem gelişmeyen olgularda böbrek disfonksiyonu ile serum PCT düzeylerinin yüksekliği ilişkili bulunmuştur. Benzer bir başka çalışmada, prokalsitonin, sık kullanılan lökosit sayısı, CRP ve interlökinlere göre daha üstün bir prognostik enfeksiyon göstergesi olduğu bulunmuştur (24).

Enfeksiyonu olmayan grupta da PCT ile EGFR'nin orta derecede korele olması, PCT düzeylerindeki yükselmenin böbrek fonksiyonundaki azalmaya da bağlı olabileceğini aklımıza getirmiştir. Fakat enfeksiyonu olmayan grupta orta/ağır derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hiç olgu olmaması, hafif derecede böbrek fonksiyonu azalan sadece 8 olgunun olması nedeniyle böbrek fonksiyonuna göre gruplar oluşturulup, gruplar arası istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Herget-Rosenthal ve ark. (25) da çalışmasında, enfeksiyon bulunmayan kronik böbrek yetmezliği ve oligüri gözlenen olgularda, serum PCT düzeyleri böbrek harabiyeti ile paralel olarak artma eğilimi göstermiştir. Kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ve idrar yapımının azalması, glomerüller filtrasyon ile temizlenen düşük molekül ağırlıklı PCT'nin idrar ile atılımında belirgin bir azalmaya neden olmuştur. Meisner ve ark. (26)'nin yaptığı başka bir çalışmada, böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda PCT'in böbrek yolu ile atılımının azaldığını göstermiştir. PCT pik konsantrasyonlarına ulaştıktan sonra ağır böbrek yetmezliği olgularında normallere göre serumda klirens süresinin %30-50 oranında uzadığı gözlenmiştir. Uzamış PCT atılımının hastalarda PCT üretiminin devam etmesi ne deniyle de

olabileceği bilinmektedir. Ağır böbrek disfonksiyonunda, çeşitli metabolik ve immunolojik süreçler aracılığı ile inflammatuvar aktivitenin tetiklenerek, periferik kan mononükleer hücrelerinde PCT sentez ve sekresyonu artmaktadır. Düşük-derece inflamasyon kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde artmaktadır (27). Aktive olmuş periferik kan mononükleer hücreleri ve proinflammatuvar sitokinler; TNF- ve IL-1 inflamasyon sürecinde anahtar rol oynamaktadır. TNF- ve IL-1 PCT yapımını uyardığı gösterilmiştir. Bu nedenle kronik böbrek yetmezlikli olgularda artmış PCT düzeylerinin artmış inflamasyonla ve azalmış atılım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26,28). Dabaha ve ark. (29) tarafından sepsis gelişmemiş üremik hastalarda yapılan çalışmada bazal PCT düzeyinin normal böbrek fonksiyonlu kişiler gibi 0.5 ng/mL olarak kabul etmenin doğru olmayacağı gösterilmiştir. Sepsis gelişmemiş üremik hastalarda PCT bazal değerini 1.5 ng/mL olarak belirlemişlerdir.

Bu çalışmadaki en önemli kısıtlayıcı faktör PCT, CRP, prealbumin, albumin düzeyleri ve lökosit sayısı çalışılan olguların tanılarının bilinmemesidir. Ancak, olgularda bu parametrelerin PCT ile aynı anda çalışılmasının lokal veya sistemik bir enfeksiyon şüphesi olduğunu bize kuvvetli bir şekilde düşündürmüştür. Hastaları EGFR'leri ile beraber tanılarına göre de sınıflandırılarak incelenmesi çalışmanın bir ileri evresi olabilir.

Sonuç olarak; böbrek disfonksiyonunda PCT birikimi olması ve şiddetli enfeksiyon nedenli uyarılmış süregen yapım durumları birlikte etkili görünmektedir. Böbrek disfonksiyonu ile PCT konsantrasyon ilişkisi, enfeksiyon varlığında PCT'nin prognostik değerlendirmesini değiştirebileceğinden yorumda dikkatli olunmalı, beraberinde sadece yaş ve kreatinin değerleri ile hesaplanan EGFR de değerlendirilmelidir. Sistemik inflamasyonda multipl organ disfonksiyonuna gidişte PCT diğer sık kullanılan enfeksiyon parametrelerine göre daha yararlı bir prognostik faktördür.



## Teşekkür

Araştırmamızda istatistiksel değerlendirmelerin kontrolünde katkılarından dolayı Ege Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında görevli Arş. Gör. Hatice Uluer'e teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
2. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *L Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
3. Wanner GA, Keel M, Streckholzer U, Beier W, Strocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 950-7.
4. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-3.
5. Balog A, Ocsosvzki I, Madi Y. Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes. *Immunol Lett* 2002; 84: 199-203.
6. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med* 2002; 30: 1111-7.
7. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9.
8. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8: R234-R242.
9. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1737-41.
10. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffel H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol* 2002; 15: 297-301.
11. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, et al. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 975-9.
12. Level C, Chauveau P, Delmas Y, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 980-6.
13. Dabaha AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in non-septic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 579-83.
14. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
15. Modification of diet in renal disease study group. Creatinin filtration, secretion, and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 73-80.
16. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 2): S1-246.
17. Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-6.
18. Brunkhorst FM, Forycki ZF, Wagner J. Identification of immunoactivation of infectious origin by procalcitonin-immunoreactivity in different body fluids. *Clin Intensive Care* 1997; 7: 41.
19. Nylen E, Muller B, Snider R, et al. Pathophysiological significance of calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *Shock* 1999; 12 (Suppl 1): 14.
20. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin – Influence of temperature, storage, anticoagulation, and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.
21. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 2408-16.
22. Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30: 758-62.
23. Amour J, Birenbaum O, Le Manach Y, Bertrand M, Coriat P, Riou B, et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med* 2008; 36(4): 1147-1154.
24. Jebali MA, Hausfater P, Abbes Z, et al. Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2007; 107: 232-8.
25. Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, Hirsch T, Jakob HG, Philipp T, Kribben A. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy. *Scand J Immunol* 2005; 61(2): 180-6.

*Barutçuoğlu B. ve ark.*

26. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(2): 79-87.
27. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003; 107: 87-92.
28. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49-55.
29. Dabaha AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in non-septic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 579-83.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Burcu Barutçuoğlu  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Biyokimya Bilim Dalı, Bornova, İzmir  
Tel : 0.232 390 43 16  
E-posta : burcu.barutcuoglu@ege.edu.tr

---