

Prokalsitonin ve İnfeksiyon

Özden Ertuğrul¹, M. Bülent Ertuğrul²

Prokalsitonin Biyokimyası ve Fizyolojisi

Prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasit içeren bir polipeptiddir (Şekil 1) (1). Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasit içeren kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (2). Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığı ile prokalsitoninden üretilir. PCT ve kalsitonin sentezi preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasit içeren peptidin transkripsiyonu ile başlamaktadır. Bu protein bir sinyal dizisi (1-25. aminoasitler), prokalsitoninin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesini içermektedir (1).

Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikulumuna alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikulumdan alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein, kalsitoninin 60-91. pozisyonlardaki aminoasit dizisini içeren PCT'dir. Daha ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrışır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-ProCT) dolaşıma salınır (3). Normalde ise tüm PCT parçaları ve kan dolaşımına salınmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. Kalsitoninin kısa yarı ömrüne karşılık (10 dakika), PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir (1).

Tiroid bezinin medüller C hücreli karsinomasında kalsitonin ve kalsitonin prekürsör peptid düzeylerinin yüksek bulunmasına karşın PCT gibi kalsitonin prekürsör peptidleri özellikle septik hastalarda plazma kalsitonin düzeylerinde artış olmaksızın yüksek bulunmaktadır. Tiroidektomize hastalarda kalsitonin üretimi olmamasına karşın bu hastaların kalsitonin benzeri immün reaktivite göstermeleri kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dışı üretimini akla getirmektedir (3,4). Sepsiste PCT'nin esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, septik hastalarda karaciğerin kendisi veya akciğerdeki nöroendokrin hücreler tiroid dışı PCT'nin olası üretim yerleridir (5,6). Oberhoffer ve arkadaşları (7) intraselüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir. Ancak PCT nereden ve nasıl salınırsa salınsın, infeksiyonlar sırasında artmış olan PCT düzeyi ile birlikte kalsitonin düzeyinde ve/veya aktivitesinde herhangi bir artış olmamakta, ayrıca kalsiyum düzeyleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (6).

PCT'nin sepsisteki patofizyolojik rolü kesin değildir. Deneysel bir çalışmada PCT uygulanmasının sağkalım oranını

azalttığı, PCT'nin nötralizasyonunun ise artırdığı gözlemlenmiştir (8).

Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT mRNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflatuar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, endotoksinin sonra en güçlü uyarıcı TNF- α 'dır. Sağlıklı gönüllülerde *Escherichia coli* endotoksininin injeksiyonu sonrasında yaklaşık 4 saat içinde PCT düzeyleri ölçülemeyen miktardan 4 ng/ml'ye yükselmiş olup 8-24 saat boyunca aynı düzeyde devamlılık göstermiştir. Oysa TNF- α ve IL-6, endotoksin injeksiyonundan 2-3 saat sonra en yüksek düzeye ulaşırlar ve 24 saat sonra serumda ölçülemeyecek düzeylere gerilerler (9). Bu durumu PCT'nin yanarlama ömrünün uzun olması açıklamaktadır.

Sağlıklı kişilerde PCT'nin normal değeri <0.1 ng/ml'dir. İnfeksiyon sırasında bu değer 0.5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Sistemik bulguları olan ciddi bakteriyel, paraziter veya fungal infeksiyonlarda 1 000 ng/ml'nin üzerinde serum PCT düzeyleri ölçülebilmektedir. Bakteriyel uyarıya verdiği yanıt, PCT'yi ağır bakteriyel infeksiyonun erken ve sensitif bir göstergesi haline getirmiştir (3).

Yeni yapılan araştırmalar, PCT'nin lenfositlerde in vitro prostaglandin ve tromboksan sentezinin belirgin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir. Buradaki sorumlu mekanizma olasılıkla siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonudur. Eikosanoid sentezinin in vivo inhibisyonu, ciddi bakteriyel infeksiyon ve sepsiste PCT'nin ulaştığı serum konsantrasyonunda olmaktadır (3).

PCT değerleri, septik şoktaki hastalarda görülen oldukça büyük artışlarla (ort. 72-135 ng/ml) karşılaştırıldığında, kardiyojenik şokta çok az bir artış (ort. 1.4 ng/ml) göstermektedir (10). Bu bulgulardan anlaşılmaktadır ki, septik şoktaki PCT



Şekil 1. Prokalsitoninin aminoasit dizilişi (1).

(1) Devlet Hastanesi, Klinik Biyokimya Laboratuvarı, Aydın

(2) Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

maksimum değerler 12-48. saatler arasında plato yapar. PCT'nin plazmada saptanmasından önce TNF- α ve IL-6'nın pik yapması, hedef hücreden PCT salınımının indüklenmesinde bu sitokinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir (9). Sepsis olgularında PCT, TNF- α ve CRP düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her üç belirtecin de en fazla septik şoklu hastalarda arttığı, bunu ağır sepsis ve sepsis olgularının izlediği bildirilmiştir (23). Diğer yandan, cerrahi prosedürleri takiben de yüksek IL-6 düzeyleri saptanmaktadır (24,25). Bu da, sitokinlerin akut bakteriyel infeksiyonları, normal yara iyileşmesinden ayırt edemeyeceğini göstermektedir. Diğer yandan PCT düzeyleri sadece bakteriyel infeksiyonda ve majör cerrahi sonrasında artmaktadır (3).

Prokalsitonin Ölçüm Prensipleri

PCT ölçümü için immünlüminometrik yöntem kullanılır. İmmünlüminometrik yöntem, iki monoklonal antikorun kullanıldığı sandviç tip kemilüminesans yöntemidir. Bu yöntemde, test solüsyonunda tayin edilecek maddeye iki farklı bağlanma bölgesinden bağlanabilen antijen-spesifik monoklonal antikorlar fazla miktarda eklenir. Bu antikorlardan bir tanesi lüminesans işaretlidir (tracer), diğeri de tüpün iç duvarına fikse olmuştur (kaplı tüp sistemi). İnkübasyon süresi boyunca, her iki antikor da test solüsyonunda tayin edilecek madde ile sandviç kompleksi oluşturmak üzere reaksiyona girer. Sonuçta lüminesans işaretli antikor tüpün içi yüzeyine bağlanır. Reaksiyon tamamlandığında, fazla "tracer" yıkama basamağı ile tüpten tamamiyle uzaklaştırılır. Test tüpünün duvarında kalan "tracer" miktarı, lüminometre ile lüminesans sinyali ölçülerek tayin edilir (1).

PCT kiti akridinümla işaretlenmiş anti-kalsitonin monoklonal antikor içermektedir. Kullanılan test tüpleri ise, PCT'nin katakalsin segmentine spesifik monoklonal antikorla kaplıdır. Oluşan immünokimyasal reaksiyon sonucunda yayılan ışık lüminometre kullanılarak tayin edilir. Elde edilen lüminesans sinyali numune içindeki PCT konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (26).

Prokalsitoninin Klinik Kullanımı

Pek çok klinik çalışma, PCT'nin çeşitli tıbbi durumların tanısal ve terapötik yaklaşımındaki yararlılığını göstermiştir. PCT'nin klinik yararlanımının kanıtlandığı durumlar şunlardır (1):

Dahili Bilimler

- Sepsisin erken ve güvenilir tanısında ve sepsis ciddiyetinin tayininde,
- Akut pankreatitte infeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında ve biliyer pankreatiti toksik etyolojiden erken dönemde ayırt etmede,
- Nedeni bilinmeyen ateşin infeksiyöz etyolojisinin belirlenmesinde,
- Otoimmün hastalıklarda; viral infeksiyon veya akut atağı, akut bakteriyel infeksiyondan ayırt etmede,
- Akut respiratuar distress sendromunda infeksiyöz ile non-infeksiyöz etyolojiyi ayırt etmede kullanılır.

Hematoloji ve Onkoloji

- İmmünoşüpre hastaların takibinde,
- Kemoterapi sonrasında nötropenik hastaların takibinde,

- Onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile infeksiyöz etyolojilerin ayırıcı tanısında,
- Viral ve bakteriyel infeksiyonların ayırımında kullanılır.

Transplantasyon

- Akut organ reddi veya viral infeksiyonu, bakteriyel infeksiyondan ayırt etmede,
- Transplantasyon öncesi akut bakteriyel infeksiyonun dışlanmasında kullanılır.

Pediyatri

- Akut menenjitte bakteriyel ve viral etyolojilerin ayırımında,
- Yenidoğan ve sütçocuklarındaki akut ateş durumunda sistemik bakteriyel infeksiyon veya sepsis oluşumunu non-septik hastalıklardan ayırt etmede kullanılır.

Cerrahi ve Yoğun Bakım Ünitesi

- Postoperatif bakteriyel veya septik infeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak,
- İnfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının takibinde,
- Peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin takibinde,
- Sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların takibinde,
- Sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin takibinde kullanılır.

Sonuç

Sonuç olarak bir infeksiyon hastalığının tanısında hiçbir yöntem etkenin kendisinin izole edilerek belirlendiği mikrobiyolojik yöntemler kadar güvenilir değildir. Ancak bu her zaman olanaklı olmayabilir ve hastanın bulgularının infeksiyon ile bağlantılı olup olmadığının acil olarak ortaya çıkarılması gerekebilir. Özellikle sepsisin erken tanımlanması çoğu kez yaşam kurtarıcı olmaktadır. Yapılan tüm çalışmalar göstermektedir ki ağır bakteriyel infeksiyonların ve sepsisin erken dönemde tanımlanmasında PCT kullanışlı bir belirteçtir.

Kaynaklar

1. Meisner M. Procalcitonin: a new innovative infection parameter. In: Meisner M, ed. *Biochemistry*. Stuttgart: Brahm's Diagnostica; 2000: 15
2. Aoufi A, Piriou V, Blanc P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83:602-7
3. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-9
4. Braithwaite S. Procalcitonin: new insights on regulation and origin. *Crit Care Med* 2000; 28: 586-8
5. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8
6. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nylen ES, White JC. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care (Lond)* 1999; 3: 11-6
7. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflam-

- mation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:363-8
8. 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
 9. 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: 1605-8
 10. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, *et al.* Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-13
 11. 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: 79-87
 12. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-3
 13. Johnson AM, Rohlf s EM, Silverman LM. Proteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders; 1999: 493
 14. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504
 15. Müller B, Becker KL, Schachinger 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
 16. Suprin E, Camus C, Gacouin A, *et al.* Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1232-8
 17. Bell K, Wattie M, Byth K, *et al.* Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 629-36
 18. Simon L, Gauvin F, Amre 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: 206-17
 19. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, *et al.* Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-2
 20. Viallon A, Zeni F, Lambert C, *et al.* High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1313-6
 21. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin, a new diagnostic and prognostic marker for severe infections. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 237-41
 22. 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: 209-12
 23. Demirağ K, Özden M, Gödekmerdan A, Cihangiroğlu M, Kalkan A. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF- α ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2003; 16(1): 21-4
 24. Shenkin A, Fraser WD, Series J, *et al.* The serum interleukin 6 response to elective surgery. *Lymphokine Res* 1989; 8: 123-7
 25. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 757-60
 26. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 989-95