

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Sepsisin Erken Tanısı ve Takibinde Prokalsitonin, C-Reaktif Protein, İnterlökin-6, İnterlökin-8 ve Endotoksinin Rolü

The Role of Procalcitonin, C-Reactive Protein, Interleukin-6, Interleukin-8 and Endotoxin in the Early Diagnosis and Follow-up of the Sepsis

Şua Sümer¹, İbrahim Erayman², Emel Türk Arıbaş²

¹Düziçi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Osmaniye

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

ÖZET

Amaç: Sepsis tanısında altın standart, klinik bulguların varlığında kan kültür pozitifliğinin bulunmasıdır. Kültür, çok değerli bir yöntem olmasına rağmen geç sonuçlanmaktadır. Bu durum araştırmacıları erken tanıda kullanılabilir belirlenmişlere yönlendirmiştir. Bu çalışmada, sepsisin erken tanı ve takibinde prokalsitonin, C-reaktif protein, interlökin-6, interlökin-8 ve endotoksinin rolü araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Mayıs 2006 – Haziran 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi servisi ve yoğun bakımlarında izlenen, sepsis tanısı alan 36 hasta değerlendirilmiştir. Kontrol grubu 20 sağlıklı kişiden oluşmuştur.

Bulgular: Sepsiste araştırılan parametrelerin eşik değerleri prokalsitonin için 4.97 ng/ml, CRP için 92.7 mg/dl, IL-6 için 7.8 pg/ml, IL-8 için 2.65 pg/ml ve endotoksin için 1.85 pg/ml olarak bulunmuştur. Hastaların 0. ve 7. günlerinde yapılan takiplerinde lökosit sayısı, sedimentasyon düzeyi, prokalsitonin, C-reaktif protein, interlökin-6, interlökin-8 ve endotoksin düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir.

Sonuç: Sepsisli hasta grubunda en güvenilir enfeksiyon belirtecini prokalsitonin olduğu belirlenmiştir. Duyarlılığı ve özgüllüğü prokalsitonine göre daha az olmakla birlikte, C-reaktif protein ve interlökin-6 ölçümünün de sepsis tanısında hekime yol gösterici olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, prokalsitonin, C-reaktif protein

SUMMARY

Objective: The gold standard for the diagnosis of sepsis is a positive blood culture result in association with specific clinical symptoms. However, since blood culture results are usually obtained too late, several markers of infection are investigated for early diagnosis of sepsis. In this study procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and endotoxin values were evaluated as early diagnostic parameters of sepsis.

Materials and Methods: The study included 36 sepsis patients admitted to various departments and intensive care units of Selçuk University Meram Medical School Hospital, Konya, Turkey between May 2006 and June 2007 and a control group of 20 healthy individuals.

Results: The cut-off values of the test parameters for the diagnosis of sepsis were found as 4.97 ng/ml for procalcitonin, 92.7 mg/dl for C-reactive protein, 67.8 pg/ml for interleukin-6, 2.65 pg/ml for interleukin-8 and 1.85 pg/ml for endotoxin. The variation in leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and endotoxin values measured on the 0 and 7th days of sepsis were found statistically significant.

Conclusion: The most reliable marker for the diagnosis of sepsis was found to be procalcitonin. Although specificity and sensitivity of C-reactive protein and interleukin-6 were lower than procalcitonin, these parameters could also help the clinician in the diagnosis of sepsis.

Key Words: Sepsis, procalcitonin, C-reactive protein

GİRİŞ

Sepsis, birçok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan, şok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar giden, hayatı tehdit eden bir enfeksiyon hastalığıdır (1,2). Günümüzde sepsis, yoğun bakım ünitelerinde en sık ölüm nedenidir. Sepsis ve septik şoka bağlı mortalite % 30-70 arasında bildirilmektedir (3).

Sepsiste erken tanı hayat kurtarıcıdır. Laboratuvar bulguları klinik tanıyı destekler, ancak sepsise spesifik değildir. Sepsis tanısında altın standart, klinik bulguların varlığında kan kültür pozitifliğinin bulunmasıdır. Kültür, çok değerli bir yöntem olmasına rağmen geç sonuçlanmaktadır (4,5). Bu durum araştırmacıları erken tanıda kullanılacak belirteçlere yönlendirmiştir. Bu belirteçlerin, enfeksiyonun ciddiyetini göstermesi, enfeksiyöz durumları nonenfeksiyöz durumlardan ayırmada duyarlılığının yüksek olması ayrıca pratik, hesaplı ve kolay erişilebilir olması gereklidir.

Günümüzde bu amaçla kullanılan belirteçler arasında lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve C-reaktif protein (CRP) sayılabilir. Prokalsitonin (PCT) de son yıllarda bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanılmaya başlanan özgül bir belirteçtir. İnterlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve endotoksin, sepsisin erken tanı ve takibinde etkinliği halen araştırılan belirteçler arasındadır.

Bu çalışmada, sepsisin erken tanı ve takibinde PCT, CRP, IL-6, IL-8 ve endotoksinin rolü araştırılmıştır. Sepsisin tanı ve izleminde kullanılabilen en doğru belirteçler tespit edilmeye çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Mayıs 2006 – Haziran 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi servis ve yoğun bakımlarında izlenen,

sepsis tanısı alan 36 hasta değerlendirilmiştir. Kontrol grubu 20 sağlıklı kişiden oluşmuştur.

Hasta ve kontrol grubuna ait yaş, cinsiyet gibi kimlik bilgileri, risk faktörleri, laboratuvar ve kültür sonuçları hasta izlem formuna kaydedilmiştir. 18 yaş üzerinde, antibiyotik tedavisi almamış, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerine uyan ve kan kültürlerinde üreme saptanan hastalar çalışmaya alınırken, enfeksiyon bulgusu olmasına rağmen kan kültürlerinde üremesi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamız için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay ve çalışmaya katılan kişilerden bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

Çalışmaya dahil olan hastalardan ve kontrol grubundaki sağlıklı kişilerden 0 ve 7. günlerde kan örnekleri alınmıştır. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve PCT düzeyi Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

IL-6, IL-8 ve endotoksin incelemesi için çalışmaya dahil olan hastalardan ve kontrol grubundaki sağlıklı kişilerden 0 ve 7. günlerde alınan kan örnekleri 5.000 devirde 3 dakika çevrilerek serumu ayrılmıştır. Serum örnekleri -80°C'de dondurularak saklanmış ve Sarayönü Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

CRP düzeyi nefelometrik olarak (Dade Behring, Marburg; Germany) değerlendirilmiştir. CRP düzeyinin ≤5 mg/dl olması normal olarak kabul edilmiştir.

PCT düzeyi immunoluminometrik yöntemle (BRAHMS-Diagnostica, Berlin - Germany) ölçülmüştür. PCT için 0.1ng/ml ve altındaki değerler normal olarak kabul edilmiştir.

IL-6 (ELISA; Human IL-6 Biosource Immunoassay Kit, California; USA), IL-8 (ELISA; Human IL-8/NAP-1 Biosource Immunoassay Kit, California; USA) ve endotoksin (LAL Chromo-

genic Endpoint Assay, Hycult Biotechnology, Uden; Netherlands) düzeyleri ölçülmüştür. IL-6 düzeyinin ≤ 7.8 pg/ml, IL-8 düzeyinin ≤ 15.6 pg/ml olması normal olarak kabul edilmiştir. Endotoksin düzeyi için sınır değer çalışmaya göre belirlenmiştir.

Veriler SPSS 13.0 for Windows (Real State Corporation, England) programına girilmiştir. Aynı programda istatistiksel analizler yapılmıştır. Çalışmamızda istatistiksel yöntem olarak bağımlı gruplarda t-testi kullanılmıştır. Parametrelerden p değeri ≤ 0.05 bulunanlar anlamlı kabul edilmiştir. ROC analizi ile parametrelerin yüksek duyarlılık ve özgüllükte eşik değerleri hesaplanmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada sepsis tanısı alan 36 hasta ve kontrol grubu 20 sağlıklı kişi olmak üzere top-

lam 56 olgu değerlendirilmiştir. Sepsis grubunun 19'u kadın ve 17'si erkek olup, yaş aralığı 18-84 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunun ise 7'si kadın, 13'ü erkek olup, yaş aralığı 25-52 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre yaş değişimi

	n	Cinsiyet Kadın/Erkek	Yaş Ortalama değer (min/maks)
Sepsis grubu	36	19/17	58.50 (18/84)
Kontrol grubu	20	7/13	31.00 (25/52)

Sepsis grubunda 0 ve 7. günlerde lökosit sayısı, sedimentasyon, prokalsitonin, CRP, IL-6, IL-8 ve endotoksin düzeyindeki değişiklikler değerlendirilmiştir. Bu grupta çalışılan belirteçlerin hepsi enfeksiyon takibinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,001$) (Tablo 2).

Kontrol grubundaki 20 olgu için lökosit sayısı, sedimentasyon, PCT, CRP, IL-6, IL-8, ve endo-

Tablo 2. Sepsis grubunda 0 ve 7. günlerde lökosit sayısı, sedimentasyon, PCT, CRP, IL-6, IL-8 ve endotoksin düzeyindeki değişiklikler

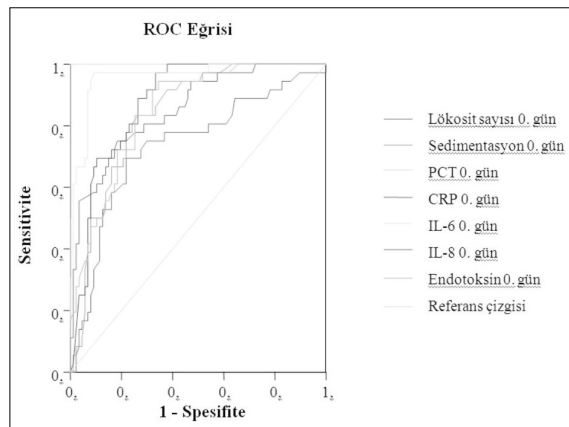
Sepsis grubu (n:36)	Minimum değer	Maximum değer	Ortalama değer	Ortanca değer	Standart deviasyon	p değeri
Lökosit Sayısı (hücre/mm³)						
0. gün	1700	27 600	15663.89	15 950	6758.54	≤ 0.001
7. gün	4900	16 000	10597.22	10 600	3183.21	
Sedimentasyon (mm/sa)						
0.gün	20.00	128.00	79.31	78.00	29.52	≤ 0.001
7. gün	11.00	115.00	56.81	65.00	27.10	
PCT (ng/ml)						
0. gün	5.20	167.00	27.93	16.77	33.14	≤ 0.001
7. gün	0.05	4.50	0.77	0.48	0.94	
CRP (mg/dl)						
0. gün	51.20	203.00	137.97	139.50	49.13	≤ 0.001
7. gün	7.28	151.00	52.19	47.60	32.29	
IL 6 (pg/ml)						
0. gün	5.15	128.00	23.22	17.92	22.54	≤ 0.001
7. gün	1.12	11.95	5.72	4.46	3.05	
IL 8 (pg/ml)						
0. gün	0.72	13.60	4.42	4.03	2.63	≤ 0.001
7. gün	0.16	4.81	1.40	0.98	1.24	
Endotoksin (pg/ml)						
0. gün	0.21	13.21	5.13	4.06	3.52	≤ 0.001
7. gün	0.02	4.60	0.89	0.27	1.29	

Tablo 3. Kontrol grubunda 0 ve 7. günlerde lökosit sayısı, sedimentasyon, PCT, CRP, IL-6, IL-8 ve endotoksin düzeyindeki değişiklikler

Kontrol grubu (n:20)	Minimum değer	Maximum değer	Ortalama değer	Ortanca değer	Standart deviasyon	p değeri
Lökosit Sayısı (hücre/mm³)						
0. gün	4500	8700	6100	5700	1208.12	0.655
7. gün	4300	9000	6265	6200	1353.47	
Sedimentasyon (mm/sa)						
0. gün	1.00	13.00	6.00	6.50	3.71	0.811
7. gün	1.00	11.00	5.80	5.50	3.09	
PCT (ng/ml)						
0. gün	0.02	0.08	0.05	0.04	0.02	0.681
7. gün	0.02	0.09	0.05	0.05	0.02	
CRP (mg/dl)						
0. gün	3.17	4.13	3.25	3.17	0.26	0.350
7. gün	3.17	4.50	3.30	3.17	0.37	
IL 6 (pg/ml)						
0. gün	0.61	7.6	4.12	3.85	1.95	0.091
7. gün	0.69	7.1	3.38	3.45	1.81	
IL 8 (pg/ml)						
0. gün	0.21	7.6	1.41	0.77	1.71	0.326
7. gün	0.15	4.65	1.77	1.18	1.52	
Endotoksin (pg/ml)						
0. gün	0.01	0.09	0.04	0.05	0.03	0.391
7. gün	0.01	0.09	0.05	0.05	0.02	

Tablo 4. Sepsisli grupta PCT, CRP, IL-6, IL-8, endotoksin eşik değerinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri

	Eşik değer	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
Prokalsitonin (ng/ml)	4.97	% 100	% 100	% 100	% 100
CRP (mg/dl)	92.7	% 75	% 75	% 61	% 84
IL-6 (pg/ml)	7.8	% 97.2	% 89	% 81	% 98
IL-8 (pg/ml)	2.65	% 75	% 81	% 67	% 85
Endotoksin (pg/ml)	1.85	% 83	% 68	% 57	% 88

**Şekil 1.** ROC Eğrisi

toksin düzeyinde 0 ve 7. günlerde izlenen değişimler gösterilmiştir. Bu grupta çalışılan belirteçlerin hiçbiri takipte istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3).

Çalışmamızda sepsisli grupta bulunan 36 olguya, belirteçlerin eşik değerlerini hesaplanmak için ROC analizi uygulanmış ve eşik değerler prokalsitonin için 4.97 ng/ml, CRP için 92.7 mg/dl, IL-6 için 7.8 pg/ml, IL-8 için 2.65 pg/ml ve endotoksin için 1.85 pg/ml olarak tespit edilmiştir (Tablo 4 ve Şekil 1).

TARTIŞMA

Sepsis, birçok sistemi tutan, hemodinamik değışikliklere yol açan, şok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar giden hayatı tehdit eden bir enfeksiyon hastalığıdır (1,2). Enfeksiyon olmaksızın sistemik inflamasyon belirtilerine yol açan yanık, akut pankreatit, travma gibi durumlar da fizyolojik bozukluk ve organ disfonksiyonu yaparak, sepsisi taklit edebilir (6-11).

Günümüzde sepsis, yoğun bakım ünitelerinde en sık ölüm nedenidir. Sepsis ve septik şoka bağlı mortalite % 30-70 arasında bildirilmektedir (3). Özellikle yoğun bakım hastalarında sepsise bağlı akut inflamasyonun klinik bulgularını, enfeksiyona bağlı olmayan diğer klinik durumlardan ayırmak zordur. Teşhiste ve tedavideki gecikmeler, gelişen teknolojinin getirdiği yeni tedavi yaklaşımlarına ve geniş spektrumlu yeni antimikrobiyal ajanların kullanıma girmesine rağmen, mortalitenin yüksek kalmasını açıklamaktadır (12).

Sepsiste erken tanı hayat kurtarıcıdır. Laboratuvar bulguları klinik tanıyı destekler, ancak sepsise spesifik değildir. Sepsis tanısında altın standart, klinik bulguların varlığında kan kültür pozitifliğinin bulunmasıdır. Kültür, çok değerli bir yöntem olmasına rağmen geç sonuçlanmaktadır (4,5). Bu durum araştırmacıları erken tanıda kullanılabilecek belirteçlere yönlendirmiştir. Bu belirteçlerin, enfeksiyonun ciddiyetini göstermesi, enfeksiyöz durumları nonenfeksiyöz durumlardan ayırmada duyarlılığının yüksek olması ayrıca pratik, hesaplı ve kolay erişilebilir olması gereklidir.

Günümüzde bu amaçla en sık kullanılan belirteçler lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, sedimentasyon düzeyi ve CRP'dir. Diğer belirteçler arasında, bir çok hücre üzerinde çok sayıda biyolojik aktivitesi bilinen bir sitokin olan IL-6 ve kemokin ailesinin üzerinde en çok çalışılan üye-

si IL-8, gram negatif bakterilerin hücre duvar komponenti olan endotoksin ile bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanılmaya başlanan özgül bir belirteç olan PCT sayılabilir (13-16).

Enfeksiyon göstergelerinden biri olan lökosit ve mutlak nötrofil sayıları uygulamada en sık kullanılan akut faz reaktanlarıdır (6,10). SIRS'lı hastalarda enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz durumları ayırt etmede lökosit sayısının anlamlı olup olmadığı araştırılmıştır. Du ve arkadaşları (12) 51 yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmalarında, SIRS'ın nedenini belirlemede lökosit sayısının yol gösterici olmadığını belirlemiştir. Aynı şekilde Oberhoffer ve arkadaşları (17) da yoğun bakımda izlenen 175 hastayı kapsayan çalışmalarında, lökosit sayısı ölçümünün sepsis tanısı koymak için duyarlılığını düşük bulmuştur. Çalışmamızda da tek başına lökosit sayısındaki değışim değerlendirildiğinde, sepsiste tanı koyma açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tedavi takibinde lökosit sayısındaki değışimleri karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur. Pettila ve arkadaşlarının (18), 61 sepsis şüphesi olan hastayı kapsayan çalışmalarında, tedavi verilen hastalarda lökosit sayısındaki değışimler değerlendirilmiştir. Yaşayan hastalarda tedavi ile lökosit sayısında anlamlı düşme saptanırken, ölen hastalarda lökosit sayısında artış görülmüştür. Bizim çalışmamızda da tedavi ile sepsisli hastaların lökosit sayısında anlamlı düzelme tespit edilmiştir.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), enfeksiyon varlığında değışim gösteren parametrelerden biridir. İnflamasyon sırasında fibrinojen düzeyi yavaş yükseldiği için ESR geç yükselir. Fibrinojenin yarı ömrünün uzun olması nedeni ile inflamasyonun sonlanmasından sonra bir süre daha yüksek kalmaya devam eder (13). Bu nedenle ESR, enfeksiyonların başlangıcında bak-

teriyel, viral enfeksiyon ayırımında faydalı değildir (13,16). Bizim çalışmamızda da bu veriler ile uyumlu olarak, sepsisli hasta grubunda enfeksiyonun başlangıcında ESR düzeyini 20-128 mm/saat arasında bulunmuştur. Bu verilere göre ESR düzeyinin sepsiste tanıya yönlendirme açısından anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Fakat tedavinin takibinde, 0 ve 7. günlerde alınan ESR düzeyinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Sonuç olarak ESR düzeyi ölçümünün sepsis başlangıcında tanıya yönlendirmediği, fakat tedavinin etkinliğini değerlendirmede yardımcı olabileceği gösterilmiştir.

Son yıllarda bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanılmaya başlanan PCT 1989 yılında bulunmuş ve 1993 yılında sepsis ile ilişkisi belirlenmiştir (19). PCT, kalsitonin hormonunun prekürsörü olan bir polipeptittir (16,20). Tiroidektomize kişilerde kalsitonin üretimi olmasına rağmen, enfeksiyon varlığında PCT artışı olması, PCT'nin tiroid dışı üretimini akla getirmektedir. PCT'nin kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte karaciğer, akciğer ve bağırsaklardaki nöroendokrin hücrelerden salgılanabileceği düşünülmektedir. Ancak tam olarak nerede ve hangi mekanizma ile üretildiği bilinmemektedir (16,20,21). Oberhoffer ve arkadaşları (22) intrasellüler antikor boyası kullanarak, çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositler) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir.

PCT düzeyi, kanda direkt endotoksinlerin uyarımıyla veya sitokinlerin etkisiyle artar (18). Çalışmalar bakteri endotoksininin PCT üretimini sağlayan en güçlü uyarıcı olduğunu göstermektedir (16). Dandona ve arkadaşları (23) sağlıklı kişilere endotoksin enjeksiyonundan 3-4 saat sonra PCT'nin artmaya başladığını, 6 saat sonra plato düzeyine ulaştığını ve en az 24 saat yüksek kaldığını saptamıştır. Endotoksin uyarımı ile direkt artışı nedeni ile PCT, bakteriyel stimu-

lusta akut faz proteinlerinden daha duyarlı bir belirteç olarak öne çıkmaktadır (24).

Sağlıklı kişilerin kanında çok düşük düzeyde bulunan bu protein, sepsis varlığında belirgin artış gösterir. PCT değeri ciddi enfeksiyonlarda belirgin olarak artarken, lokal ve sınırlı enfeksiyonlar belirgin PCT artışına neden olmazlar (16,21). Sağlıklı kişilerde PCT'nin normal değeri 0.1 ng/ml'nin altında iken, enfeksiyon sırasında bu değer 0.5 ng/ml'nin üstüne çıkmaktadır. Sistemik bulguları olan, bakteriyel, paraziter veya fungal enfeksiyonlarda 1 ng/ml'nin üzerinde serum PCT değerleri ölçülebilmektedir. Ciddi sepsislerde 1.000 ng/ml'ye ulaşabilmektedir (25).

Bakteriyel uyarıya verdiği yanıt, PCT'yi ağır bakteriyel enfeksiyonun erken ve duyarlı bir göstergesi haline getirmiştir (25). Harbarth ve arkadaşları (26) 78 şüpheli sepsis tanısı olan hastada yaptıkları çalışmada, sepsisin erken tanısında PCT, IL-6 ve IL-8'i karşılaştırmıştır. Sepsiste PCT'nin 1.1 ng/ml eşik değeri için duyarlılığını % 97, özgüllüğünü % 78 olarak bildirmiştir ve tedaviye yanıtı olan kişilerde PCT düzeyinde anlamlı düzelleme saptamıştır. Müller ve arkadaşlarının (27) yoğun bakımda sepsis tanısında PCT, CRP ve IL-6'yı karşılaştırdıkları çalışmada, sepsiste 1 ng/ml eşik değerinde PCT duyarlılığı % 89, özgüllüğü % 86 olarak bildirilmiştir ve yine tedavi ile PCT düzeyinde hızlı bir düzelleme görülmüştür. Enguix ve arkadaşlarının (28) 116 çocuktan oluşan çalışmasında ise neonatal dönem sepsislerinde PCT'nin duyarlılığının % 98.6, özgüllüğünün % 88.9 olduğu eşik değeri 6.1 ng/ml olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, sepsisli çocuklarda PCT'nin duyarlılığının % 100, özgüllüğünün % 100 olduğu eşik değeri 8.05 ng/ml olarak saptanmıştır. Tedaviye yanıt ile PCT düzeyinde anlamlı düşme görülmüştür. Selberg ve arkadaşlarının (29) yaptığı

benzer bir diğer çalışmada ise sepsisli hastalarda PCT'nin eşik değeri 4.8 ng/ml olarak bildirilmiştir. Selberg'in çalışmasında (29) olduğu gibi Hatherill ve arkadaşlarının (30) çalışmasında da sepsiste PCT'nin duyarlılığının % 99, özgüllüğünün % 78 olduğu eşik değeri 5 ng/ml bulunmuştur.

Çalışmamızda sepsisli hastalara tanı konulduğu 0. gün PCT düzeyi 5.2-167 ng/ml arasında olup kontrol grubuna (0.02-0.08 ng/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Sepsiste PCT'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün % 100 olduğu eşik değeri ROC eğrisi kullanılarak 4.97 ng/ml olarak belirlenmiştir. Sepsisli hastalarımızın tümünde tedavi ile PCT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Bulgularımız Selberg (29) ve Hatherill'in (30) çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur.

Enguix ve arkadaşları (28), neonatal sepsisli hastalarda PCT'nin ortalama değerini 50.3 ng/ml, sepsisli çocuklarda ise 45.1 ng/ml olarak bildirmiştir. Selberg ve arkadaşları (29) çalışmalarında sepsis için PCT'nin ortalama değeri 3 ng/ml olarak tespit etmiştir. Tunçbilek ve arkadaşlarının (31) ülkemizde yaptıkları çalışmada ise sepsisli hastalarda PCT'nin ortalama değeri 5.79 ng/ml olarak saptanmıştır. Çalışmamızda sepsisli hastalarımızda PCT'nin ortalama değeri 16.77 ng/ml olarak bulunmuştur. Sepsiste PCT düzeyinin arttığı ve bu artışın olayın ciddiyeti ile korele olduğu bilinmektedir (12). Bizim çalışmamızda PCT'nin ortalama değerlerinde saptanan bu farklılığın, sepsisin ciddiyetine göre PCT düzeyinde oluşan değişikliğe bağlı olduğu düşünülmüştür.

CRP, akut faz yanıtı sırasında karaciğer hücrelerinden salgılanan, enfeksiyonların tanı ve izleminde en sık kullanılan akut faz reaktanıdır. CRP yanıtı spesifik bir bulgu değildir ve iyi bir

klirik değerlendirme ile birlikte yorumlanmalıdır (13). Du ve arkadaşlarının (12), SIRS'lı hastalarda enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etiyojijiy saptamada belirteçleri karşılaştırdıkları çalışmalarında CRP, SIRS bulguları olan tüm hastalarda artmıştır. Fakat enfeksiyöz ve non enfeksiyöz kökeni belirlemede hasta grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmamızda da tedavi başlangıcında sepsisli grupta CRP değeri 51.2-203 mg/dl arasında bulunmuştur. Sepsiste tedavi başlangıcında tanıya yönlendirmede ve sepsisin ciddiyetini belirlemede istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum CRP'nin inflamasyona cevap olarak artan nonspesifik bir belirteç olması ile ilişkilendirilmiştir.

Hatherill ve arkadaşlarının (30) 175 çocuk hastayı içeren çalışmalarında, septik şoklu hastalarda CRP'nin ortalama değeri 101 mg/dl olarak belirlenmiştir. Sepsiste CRP'nin duyarlılığının % 91 ve özgüllüğünün % 62 olduğu eşik değeri 20 mg/dl olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise CRP'nin ortalama değeri sepsisli grupta 139.5 mg/dl olarak saptanmıştır. Sepsiste CRP'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün % 75 olduğu aralıkta saptanan eşik değeri 92.7 mg/dl olarak tespit edilmiştir.

CRP, tedaviye cevabın izlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir (16). Pettila ve arkadaşları (18) sepsis şüphesi olan hastalarda yaptıkları çalışmada, tedavinin 1. ve 2. günlerinde CRP düzeyini izlemiştir ve anlamlı bir değişiklik saptamamıştır. Bizim çalışmamızda tedavi verilen hastalarda tedaviye yanıt 0 ve 7. günlerde değerlendirilmiştir. Tedavinin izleminde sepsisli grupta CRP düzeyinde anlamlı düşme saptanmıştır. Bu durum CRP'nin yarı ömrünün uzun olmasına ve bu nedenle tedavi ile CRP düzeyinde azalmanın PCT'ye göre daha uzun zaman almasına bağlanabilir.

Enfeksiyonların erken tanısında ve takibinde duyarlılığı araştırılan belirteçlerden biri de önemli bir akut faz reaktanı olan IL-6'dır. Dandona ve arkadaşlarının çalışmasında (23), sağlıklı gönüllülere endotoksin verilmesi sonucu, IL-6'nın hızla yükseldiği, 3. saatte pik yaptığı ve sonra azalmaya başlayarak 8. saatte bazal seviyesine döndüğü gösterilmiştir. Magudumana ve arkadaşlarının (4) neonatal sepsis erken tanısında IL-6 ve CRP ölçümünün yararını saptamak üzere yaptıkları çalışmada, IL-6'nın 20 pg/ml eşik değeri için duyarlılığı % 78, özgüllüğü % 71 olarak bulunmuştur. CRP ve IL-6 kombinasyonunu değerlendiren araştırmacılar, bu kombinasyonun duyarlılığını % 96 ve özgüllüğünü % 95 olarak tespit etmiştir. IL-6'nın sepsis başlangıcında yükseldiğini, CRP artışının 12-24 saate kadar görülmeyeceğini, bu nedenle tanıda en iyi yaklaşımın başlangıç IL-6 değerleri ile seri veya 24 saat sonraki CRP ölçümleri olacağını bildirmiştir.

Harbarth ve arkadaşlarının (26) şüpheli sepsis hastalarında PCT, IL-6 ve IL-8'i kıyasladıkları çalışmada, hastalar sepsisin ciddiyetine göre gruplandırılmıştır. IL-6'nın 200 ng/ml eşik değeri için duyarlılığı % 67, özgüllüğü % 72 bulunmuştur. IL-6'nın özellikle multiorgan yetmezliği olan kritik hastalarda duyarlı olduğu bildirilmiştir. Selberg ve arkadaşlarının (29) çalışmasında ise SIRS'lı hastalarda IL-6'nın ortanca değeri 98 pg/ml iken, sepsiste IL-6'nın ortanca değeri 382 pg/ml ve ciddi sepsiste IL-6'nın ortanca değeri 520 pg/ml olarak tespit edilmiştir. IL-6'nın 110 pg/ml eşik değeri için duyarlılığı % 86, özgüllüğü % 46 bulunmuştur. Sonuç olarak sepsiste PCT ve IL-6 düzeyinde anlamlı yükseklik bulunmuştur ve sepsisin ciddiyeti arttıkça IL-6'nın duyarlılığı artmıştır. Çalışmamızda sepsisli olgularda IL-6'nın ortanca değeri 17.92 pg/ml bulunmuştur. Sepsiste IL-6'nın 7.8 pg/ml eşik değeri için

duyarlılığını % 97.2, özgüllüğünü ise % 89 olarak tespit edilmiştir.

Sepsis tanısı olan hastalarda tedaviye yanıtın takibinde IL-6'nın etkinliğini araştıran Pettita ve arkadaşlarının (18) çalışmasında hastaların tedaviye yanıtı 1. ve 2. günlerde değerlendirilmiştir. Yaşayan hastalarda IL-6 düzeyinde tedavi ile anlamlı düşme görülürken, ölen hastalarda IL-6 düzeyinde belirgin artış görülmüştür. Sonuç olarak sepsisli hastaların takibinde PCT ve IL-6 düzeylerinin anlamlı olduğu bulunurken, CRP ve lökosit sayısının izlemde anlamlı olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda olgularımızın 0 ve 7. günlerdeki izlemlerinde, IL-6 düzeyinde sepsisli grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye saptanmıştır.

Enfeksiyonların erken tanısı ve takibinde duyarlılığı araştırılan bir başka sitokin olan IL-8, nötrofiller için kemotaktik ve aktive edici bir moleküldür (32). Nötropenik hastalarda bakteriyemisinin teşhisinde IL-8 artışının önemi, PCT ile karşılaştırılabilecek düzeydedir (15,32).

IL-8'in sepsis tanısında kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Harbarth ve arkadaşları (26) çalışmalarında sepsis tanısında PCT, IL-6 ve IL-8'i karşılaştırmıştır. IL-8'in 30 pg/ml eşik değeri için duyarlılığını % 63, özgüllüğünü % 78 olarak bulmuştur. Çalışmalarının sonucunda, IL-8'in düzeyindeki artışın sistemik inflamasyonda çok anlamlı olmadığını, organ yetmezliği ile seyreden ciddi septik durumlarda IL-8 düzeyinde anlamlı artış olduğunu belirtmiştir. Şüpheli sepsis tanısıyla izlenen olgularda PCT ve IL-6 tanıda daha duyarlı ve özgül bulunmuştur. Bonac ve arkadaşlarının (33) çalışmasında ise yenidoğanların ciddi bakteriyel enfeksiyonlarının erken tanısında PCT ve IL-8 karşılaştırılmıştır. IL-8'in 65 pg/ml eşik değeri için duyarlılığı % 35, özgüllüğü % 100 tespit edilmiştir. Sepsis tanısı alan ve almayan yoğun bakım has-

talari arasında IL-8 düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak neonatal sepsis tanısında PCT ve CRP, IL-8'den daha duyarlı bulunmuştur. Bu konuda yapılmış olan bir diğer çalışma da Kallio ve arkadaşlarının (15) kanser hastalarındaki enfeksiyonların teşhisinde IL-8, PCT ve CRP'nin duyarlılıklarını karşılaştırdıkları çalışmadır. Bu çalışmada, IL-8'in 60 pg/ml ve üzerindeki eşik değerlerinde duyarlılığı % 32, özgüllüğü % 90 olarak tespit edilmiştir. Kallio ve arkadaşları (15) da PCT ve CRP'nin tanıda IL-8'den daha güvenilir olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda sepsisli hasta grubunda, IL-8'in ortalama değeri 4.03 pg/ml bulunmuştur. Tedavinin 0 ve 7. günlerinde tedaviye yanıtı izlenen olgularımızın, IL-8 düzeyinde izlenen değişimler sepsisli grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Sepsiste IL-8'in 2.65 pg/ml eşik değeri için duyarlılığı % 75, özgüllüğü ise % 81 olarak bulunmuştur.

Enfeksiyona bağlı sistemik inflamatuvar yanıtı, gram negatif bakterilerde endotoksin adı verilen molekül tetikler (34). Dandona ve arkadaşları (23) yaptıkları çalışmada sağlıklı gönüllülere E. coli endotoksini vererek cevabı gözlemlemiştir. Olgularda 1-3 saat içinde üşüme, titreme, ateş ve miyalji başlamıştır. TNF-alfa düzeyi 1. saatte artmaya başlamıştır, 2. saatte pik yapmıştır ve 6. saatte bazal düzeye dönmüştür. Dandona ve arkadaşlarının (23) çalışmasına benzer şekilde, Hugh ve arkadaşları (35) da sağlıklı erişkinlere E. coli endotoksini vererek yaptıkları çalışmalarında endotoksin verilmesinden 1-2 saat sonra sistemik inflamasyonun başladığını göstermiştir.

Aikawa ve arkadaşları (5) yaptıkları çok merkezli çalışmada sepsiste endotoksinin 1 pg/ml eşik değeri için duyarlılığını % 14.6 ve özgüllüğünü % 95.2 olarak belirlemiştir. Çalışmamızda sepsisli hasta grubunda endotoksinin ortalama değeri 4.06 pg/ml bulunmuştur. Sepsiste endo-

toksinin 1.85 pg/ml eşik değeri için duyarlılığı % 83, özgüllüğü % 68 olarak saptanmıştır.

Enfeksiyonların erken tanısında ve takibinde prokalsitonin, CRP, IL-6, IL-8 ve endotoksinin etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda, sepsisli hasta grubunda en güvenilir enfeksiyon belirticinin PCT olduğu tespit edilmiştir. Duyarlılığı ve özgüllüğü PCT'ye göre daha az olmakla birlikte, CRP ve IL-6 ölçümü de sepsis tanısında klinisyene yol gösterici olabilir. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz belirteçlerden PCT, CRP, IL-6, IL-8 ve endotoksin, sepsiste tedaviye yanıtın izleminde kullanılabilir.

Sepsisin erken tanısı ve takibinde etkinliği araştırılan belirteçler, sepsisin ciddiyetinin belirlenmesinde, doğru ve etkin tedavinin seçiminde, yaygın antibiyotik kullanımına bağlı direncin önlenmesinde, tedaviye yanıtın izleminde ve bunun sonucu olarak mortalite ve morbiditenin önlenmesinde faydalıdır.

İletişim / Correspondence

Uzm. Dr. Şua Sümer
Düzüçü Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji,
Osmaniye
Tel: 0505 874 62 51
e-mail: suasumer@mynet.com, suasumer@gmail.com

Kaynaklar

1. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Crit Care Clin 2000;16:179-92.
2. Alp E, Doğanay M. Sepsis: Tanımlar. In: Arman D, Uzun Ö, eds. Sepsis ve Tedavisi. Birinci Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:9-19.
3. Uzun Ö. Sepsis. In: Uzun Ö, Ünal S, eds. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları. Birinci Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002:613-23.
4. Magudumana MO, Ballot DE, Cooper PA, et al. Serial interleukin-6 measurements in the early diagnosis of neonatal sepsis. J Trop Pediatr 2000; 46:267-71.
5. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. J Infect Chemother 2005; 11:152-9.

6. Munford RS. Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:906-26.
7. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious Diseases. 1st ed. London: Mosby, 1999:471-514.
8. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Intensive Care Med 2001; 27:3-9.
9. Nyström OP. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and etiology. J Antimicrob Chemother 1998; 41:1-7.
10. Doğanay M. Sepsis. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İkinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002:621-36.
11. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002; 28:108-21.
12. Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. Chin Med J 2003; 116:538-42.
13. Yaylı G. İnfeksiyon Hastalıklarında C-reaktif protein, sedimentasyon ve lökositler. Ankem Derg 2005; 19:80-4.
14. Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. Intensive Care Med 2002; 28:235-43.
15. Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjala H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. Eur J Cancer 2000; 36:889-94.
16. Çelebi G, Taştan Y. Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge; Prokalsitonin. Pedyatri Arşivi 2002; 37:186-93.
17. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bögel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. Crit Care Med 1999; 27:1814-8.
18. Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. Intensive Care Med 2002; 28:1220-5.
19. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. Crit Care Med 2000; 28:3171-6.
20. Ertuğrul Ö, Ertuğrul MB. Prokalsitonin ve enfeksiyon. Klimik Derg 2005; 18:59-62.
21. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents 2002; 20:1-9.
22. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. Clin Chem Lab Med 1999; 37:363-8.
23. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoksin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:1605-8.
24. Nijsten M, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and an vitro. Crit Care Med 2000; 28:458-61.
25. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schimdt 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.
26. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-6 and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:396-402.
27. Müller B, Becker LK, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med 2000; 28:977-83.
28. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. Intensive Care Med 2001; 27:211-5.
29. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a and interleukin-6. Crit Care Med 2000; 28:2793-8.
30. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. Arch Dis Child 1999; 81:417-21.
31. Tunçbilek S, Baykam N, Hızal K, Dokuzoğuz B. Farklı Bakteriyel İnfeksiyonların Tanısında Prokalsitoninin Rolü. Flora 2000; 5:99-103.
32. Openheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. Medical Immunology. 1st ed. Stamford: Appleton&Lange, 1997:146-69.
33. Bonac B, Derganc M, Wraber B, Hojker S. Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates. Pflügers Arch 2000; 440:72-4.
34. Baysal B. Bakteriyel enfeksiyonların patogenezi. In: Ustaçelebi Ş, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Baskı. İzmir: Güneş Kitapevi, 1999:109-12.
35. Preas HL, Nysten ES, Snider RH et al. Effects of Anti-inflammatory Agents on Serum Levels of Calcitonin Precursors during Human Experimental Endotoxemia. J Infect Dis 2001; 184:373-6.