

# EŞ ZAMANLI PCT VE CRP İSTENEN TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ VE KOAH ALEVLENMESİ OLAN HASTALARDA BU PARAMETRELERİN KORELASYONU VE MALİYET ETKİLİLİK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

## *Correlation and Assessment of Cost-Effectivity of Simultaneous PCT and CRP Measurements for Patients with Community-Acquired Pneumonia and COPD Inflammation*

Nermin DİNDAR BADEM<sup>1</sup>, Seydi Ali PEKER<sup>2</sup>, Sedat KAYGUSUZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D., Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Bakteriyel enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Serum prokalsitonin ve C-reaktif protein sistemik inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonların tanısı, tedavi ve takibinde önemli belirteçlerdir. Bu çalışmada nihai tanıları pnömoni ve/veya KOAH alevlenmesi olan hastalarda son zamanlarda enfeksiyon takibinde sıklıkla kullanılmaya başlanan prokalsitonin ile klasik belirteç olarak kullanılan C-reaktif protein düzeyleri arasındaki korelasyon araştırıldı. Ayrıca alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ya da yönetimi için C-reaktif proteinin mi, prokalsitoninin mi maliyet etkililik açısından yararlı olduğunu saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Toplam 1948 hastadan elde edilmiş 4712 örnekten eş zamanlı çalışılan prokalsitonin ve C-reaktif protein sonuçları değerlendirildi. Örneklerden 499'u (%10.6) KOAH alevlenmesi (Grup I), 1480'i (%31.4) pnömoni (Grup II) ve 2733 (%58)'i KOAH alevlenmesi ve pnömoni (Grup III) tanısı almış hastaların örneklerinden oluşuyordu.

**Bulgular:** C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri arasında pozitif güçlü korelasyon saptandı ( $\rho=0.512$ ,  $p<0.001$ ). Yine prokalsitonin ve C-reaktif protein arasındaki grup içi değerlendirmede Grup I, Grup II ve Grup III'de pozitif güçlü korelasyon tespit edildi (sırasıyla  $\rho=0.539$ ,  $p<0.001$ ;  $\rho=0.509$ ,  $p<0.001$ ;  $\rho=0.511$ ,  $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Prokalsitoninin C-reaktif protein ile korelasyon gösterdiği, enfeksiyonun ileri dönem takibinde yüksek maliyetli prokalsitonin yerine C-reaktif protein ölçümünün kullanılmasının uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

### ABSTRACT

**Objective:** Bacterial infections are important causes of morbidity and mortality. Serum procalcitonin and C-reactive protein are significant indicators during the diagnosis, treatment and follow-up of systemic inflammations and bacterial infections. In this study, correlation between levels of procalcitonin, which has recently become commonly used in infection cases, and C-reactive protein, the conventional indicator, were investigated for patients whose final diagnoses were found as pneumonia and/or COPD inflammation. Additionally, the study aimed to determine which among the two indicators was cost-effective for the diagnosis and management of lower respiratory infections.

**Material and Methods:** Procalcitonin and C-reactive protein results of 4712 samples, which were gathered from 1948 patients and measured simultaneously were assessed. Among the samples, 499 (10.6%) were from COPD inflammation patients (Group I), 1480 (31.4%) were from pneumonia patients (Group II), and the remaining 2733 (58%) were from COPD inflammation and pneumonia patients (Group III).

**Results:** A strong positive correlation was detected between C-reactive protein and procalcitonin levels ( $\rho=0.512$ ,  $p<0.001$ ). As for the assessments within the established groups I, II and III, again a strong positive correlation was seen ( $\rho=0.539$ ,  $p<0.001$ ;  $\rho=0.509$ ,  $p<0.001$ ;  $\rho=0.511$ ,  $p<0.001$ , respectively).

**Conclusion:** Procalcitonine was found to be positively correlated to C-reactive protein and it was suggested that procalcitonine could be used instead of the costly C reactive protein during long-term infection care.

**Anahtar Kelimeler:** Toplum kökenli pnömoni, KOAH alevlenmesi, prokalsitonin, C-reaktif protein

**Keywords:** Community-acquired pneumonia, COPD inflammation, procalcitonin, C-reactive protein



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fak Tıbbi Biyokimya AD Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE  
**Tel / Phone:** +905055017472

**Geliş Tarihi / Received:** 10.07.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-5095-7818, <sup>2</sup>0000-0002-2585-3267

**Dr. Nermin DİNDAR BADEM**

Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**E-posta / E-mail:** ndindar06@yahoo.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 10.08.2019

<sup>3</sup>0000-0003-3245-6582

## GİRİŞ

Bakteriyel enfeksiyonların klinik bulguları viral enfeksiyonlar ve bulaşıcı olmayan sistemik inflamasyonlarla benzerlik gösterir. Hastalar için gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek ve tedavi maliyetlerini azaltmak açısından farklı tedavi ve takip gerektiren bu hastalıkların erken dönemde ayırıcı tanısı son derece önemlidir (1,2).

Toplum kökenli pnömoni (TKP) günlük yaşamda toplumda ortaya çıkan ve etkili antibiyotik kullanımına rağmen yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır (2,3,4). TKP, yaygın ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir hastalık olmasının yanında sağlık hizmetlerinin hem insan hem de ekonomik kaynaklarının aşırı kullanımına neden olur (5). İleri tanı olanaklarından bağımsız olarak, pnömoni etiyojisinin saptanma oranı yaklaşık %50-70'tir (2). TKP, dünya çapında ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir; hastalık seyri ve sonucu oldukça değişkendir (4). Senede yaklaşık 4 milyon vaka sayısı ABD'de ölüm nedenleri arasında 6. sırada, enfeksiyonlardan ölümler arasında ise ilk sırada bulunmaktadır (3). Son zamanlarda toplanan popülasyon verilerine göre TKP nedeniyle ile hastanede yatan hastalarda toplam ölüm oranı %13'ün üzerindedir (4). Bizde ise alt solunum yolu enfeksiyonları, ölüm sebepleri arasında %4.2 ile 5. sırada yer almaktadır (6)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ise artan sıklık ve ölüm oranına sahip önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastane acil servislerine en sık başvuru nedenlerinden biridir (2). KOA akut alevlenmesi, solunum yolu enfeksiyonları (bakteri, atipik organizmalar ve solunum yolu virüsleri dahil) veya tütün ve hava kirliliği gibi yaygın kirlenmelerle gelişebilir. Vakaların yaklaşık %30'unda ise bu alevlenmenin etiyojik tanısına ulaşılamamıştır. (7,8).

TKP'li hastaların tanısız çalışmalarında, uygun antibiyotik tedavisini hedeflemek ve lokal direnç

nedenlerini araştırmak için etken olan organizmanın tespiti büyük değer taşımaktadır (5). Güncel kılavuzlar, pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan hastalardan tedavi öncesi rutin olarak iki set kan kültürü alınmasını önermektedir (5). Ancak maliyet etkinliği gözönüne alındığında, bu hastalarda pozitif kan kültürlerinin %3-10 arasında olan düşük verimi nedeniyle kan kültürlerini rutin çalışmanın yararı tartışmalıdır (5).

Serum prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) sistemik inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyon belirteçleridir (2). Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda bozulmuş hemostazı düzeltmek için kişide birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir (2). Bu sistemik değişiklikler genellikle akut faz cevabı olarak bilinir. Bakteri, atipik organizmalar veya virüs gibi bulaşıcı ajanlar veya ürünleri ile aktive olan makrofajlar, serbest bıraktıkları sitokinlerle (TNF, IL-1, IL-6) akut faz tepkisini tetikler (2). Bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırt edilmesinde lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, genç lökosit (çomak hücre) sayısı ve oranı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP düzeyi en sık kullanılan akut faz reaktanlarıdır (2).

CRP, enflamasyonun önemli bir belirteci olan, pnömokok hücre duvarında C polisakarit ile çökmeye neden olan ve klasik komplement yolağının aktivasyonundan ve artmış fagositozdan sorumlu olan bir polipeptittir (2).

PCT son yıllarda şu anda kullanılan enfeksiyon belirteçlerine eklenmiştir. PCT, tiroid bezi C-hücreleri tarafından salgılanan biyolojik olarak aktif kalsitonin hormonunun 116 aminoasitli peptid yapıdaki öncüsüdür (2,9). 1990'lı yılların başlarında sepsis ve enfeksiyonlu hastalarda artan bir protein olarak tespit edilmiştir (2). PCT'nin, karaciğer ve periferik kan mononükleer hücrelerinde üretildiğine, lipopolisakaritler ve sepsis ile ilişkili sitokinler tarafından modüle edildiğine inanılmaktadır (1). PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgü olduğu kabul edilmiştir. Çalışmalar, bakteriyel endotoksinin PCT üretimi için en güçlü uyarıcı olduğunu ortaya

koymuştur. PCT ölçümü viral, otoimmün, onkolojik hastalıklar gibi bakteriyel olmayan hastalıklar ile bakteriyel hastalıkları ayırt etmek için kullanılır. Lokal ve sınırlı enfeksiyonlar PCT'de artışa neden olmaz (2). PCT'nin dolaşımdaki seviyeleri, çeşitli inflamatuvar durumlarda, özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda normalin birkaç katına kadar yükselebilir (10).

PCT, son yıllarda ciddi enfeksiyonlu hastaların teşhis ve prognozunda kullanılan yeni bir biyomarker olarak ilgi odağı ve araştırma konusu olmuştur (11,12). Test, hastalarda özellikle sepsis ve solunum yolu hastalıkları içeren yüksek riskli ve yüksek maliyetli bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanılarında kullanım için özel bir tartışmaya sahne olmuştur (11,12). PCT sentezi, bakteriyel enfeksiyona inflamatuvar yanıt sırasında tiroid dışı dokularda meydana gelir. PCT seviyeleri enfeksiyon sırasında hızlı bir şekilde zirve yapar ve daha sonra hızlı bir şekilde düşerek testi antimikrobiyal tedavinin başlatılması ve azaltılması için potansiyel olarak yararlı kılar (11).

Bu çalışmada nihai tanılarını pnömoni ve/veya KOAH alevlenmesi olan hastalarda son zamanlarda enfeksiyon takibinde sıklıkla kullanılmaya başlanan PCT ile klasik belirteç olarak kullanılan CRP düzeyleri arasındaki korelasyon araştırıldı. Ayrıca alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ya da yönetiminde maliyet etkililik açısından CRP'nin mi, PCT'nin mi yararlı olduğunu saptamayı amaçladır.

## MATERYAL VE METOD

Hastanemiz laboratuvarına 01.01.2015-31.12.2016 tarihleri arasında gelen ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatarak tedavi görmüş toplam 1948 hastadan elde edilmiş 4712 serum örneğinden eş zamanlı çalışılan PCT ve CRP sonuçları değerlendirildi. (Etik kurul onayı, Tarih: 02.10.2018, Karar No: 15/41). Çalışmaya alınan hastaların 248'i KOAH (Grup I), 632'si pnömoni (Grup II),1068'i ise

KOAH + pnömoni (Grup III) tanısı almış hastalardan oluşmuştu.

CRP düzeyleri Cobas C501 (Roche Diagnostik) otoanalizöründe Roche hsCRP kiti kullanılarak partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik yöntemle çalışıldı. İnsan CRP'si, monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Çökelti türbidimetrik olarak tayin edildi (13). Testin ölçüm aralığı 0.15-20.0 mg/L; normal değeri ise <5mg/L'dir. CRP konsantrasyonu 20 mg/L'den daha yüksek olan numuneler cihazda 1:15 oranında otomatik dilüsyon yapılarak çalışılmış ve seyreltilen numunelerin sonuçları otomatik olarak 15 faktörü ile çarpılarak CRP sonuçları elde edilmiştir. CRP konsantrasyonu 300 mg/L'den daha yüksek olan numuneler ise manuel olarak dilüsyon yapılarak çalışılmıştır.

PCT düzeyleri ise Cobas E601 cihazında (Roche Diagnostik) Elecsys BRAHMS PCT kiti kullanılarak elektrokemiluminesans (ECLIA) yöntemle çalışıldı. Örnekteki antijen (30 µL), rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş biotinlenmiş monoklonal PCT'ye özgü antikor ile reaksiyona girerek bir sandviç kompleksi oluşturur. Sonraki aşamada ortama Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanır. Karışım mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilerek ECLIA yöntemiyle ölçüm yapıldı. Testin ölçüm aralığı 0.02-100 ng/mL; normal değeri ise <0.05 ng/mL'dir (14). PCT ve CRP testlerinin maliyet etkililiği analizinde Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından yayınlanmış 26/11/2016 tarih ve 29900 sayılı Sağlık Uygulama Tebliğinde belirtilen test fiyatları baz alınmıştır.

### İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için Windows XP tabanında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) for

Windows 22.0 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. Üç grup arasındaki farkın saptanması için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı ve kategorik verilerin değerlendirilmesinde chi-square testi kullanıldı. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi için  $p<0.05$  değerleri anlamlı farklı olarak yorumlandı. Her iki

testin spesifite ve sensitivitesi ROC analizi ile değerlendirildi. Her hasta grubu için PCT ve CRP maliyetleri belirlendi, ortalama maliyet $\pm$ standart sapma olarak hesaplanarak karşılaştırma yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 1948 hastadan elde edilmiş 4712 örnek alındı. Örneklerden 499'u (%10.6) KOAH (Grup I), 1480'i (%31.4) pnömoni (Grup II) ve 2733 (%58)'i KOAH alevlenmesi ve pnömoni (Grup III) tanısı almış hastaların örneklerinden oluşuyordu. Grupları oluşturan hastaların yaş ortalamaları, cinsiyet, CRP ve PCT düzeyleri ile her grup için PCT ortalama isteme sayısı Tablo 1 de verilmiştir.

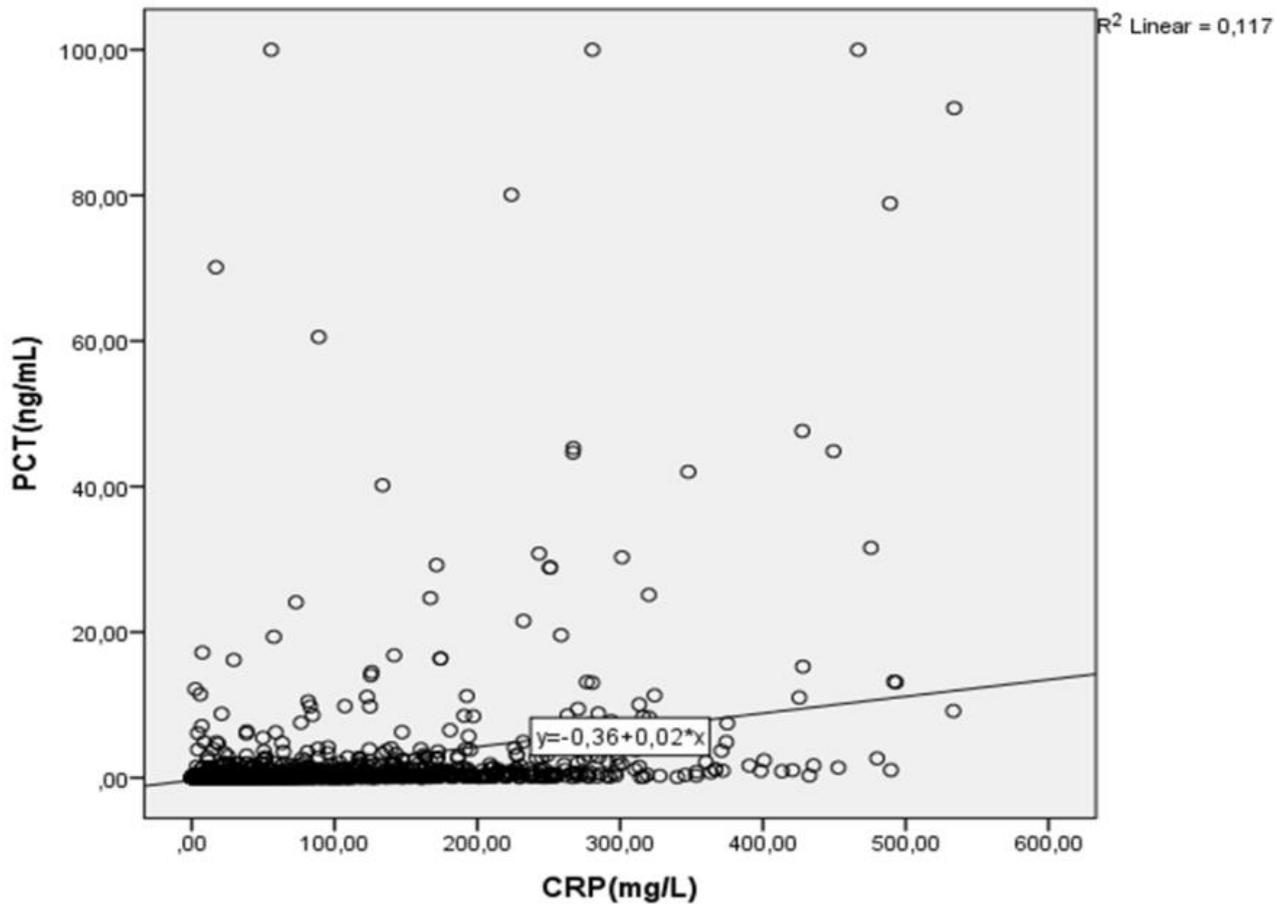
**Tablo 1:** KOAH alevlenmesi (Grup I), pnömoni (Grup II) ve KOAH alevlenmesi ve Pnömoni (Grup III) tanısı ile yoğun bakıma yatırılmış hastaların cinsiyet, yaş, PCT ve CRP değerleri.

Veriler	Grup I (n=248)	Grup II (n=632)	Grup III (n=1068)	p
Cinsiyet,				
Kadın n(%)	79 (%31.9)	431 (%68.2)	273 (%25.6)	
Erkek n(%)	169 (%68.1)	201 (%31.8)	795 (%74.4)	<0.001 <sup>a</sup>
Yaş, median (min-max)	67 (21-96)	59 (19-95)	68 (29-93)	<0.001 <sup>b</sup>
PCT (ng/mL),				
Mean $\pm$ SD,	0.47 $\pm$ 4.09	0.46 $\pm$ 4.26	0.69 $\pm$ 6.26	<0.05 <sup>b</sup>
Median (min-max)	0.07 (0.02-80.08)	0.06 (0.02-100)	0.07 (0.02-100)	
PCT $\geq$ 0.25 ng/mL, n(%)	24 (%9.7)	84 (%13.3)	141 (%13.2)	
CRP (mg/L),				
Mean $\pm$ SD	36.54 $\pm$ 72.07	38.45 $\pm$ 62.19	40.27 $\pm$ 61.89	<0.05 <sup>b</sup>
Median (min-max)	10.61(0.15-533.34)	14.52 (0.15-493.20)	15.06 (0.15-534)	
CRP $\geq$ 18 mg/L, n(%)	99 (%39.9)	312 (%48.4)	540 (%50.6)	
PCT sayısı/Hasta	2.36	2.74	3.18	

<sup>a</sup>Chi-square test, <sup>b</sup> Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi

Grup I ve Grup II'nin CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ), yine PCT değerleri arasında anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Grup I ve Grup III'ün CRP ve PCT değerleri karşılaştırıldığında PCT de anlamlı fark yok ( $p=0.967$ ) iken, CRP değerleri arasında anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). Grup II ve Grup III'ün CRP ve PCT değerleri karşılaştırıldığında PCT sonuçları arasında anlamlı fark var iken ( $p<0.001$ ), CRP sonuçları arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.282$ ).

Korelasyon açısından tüm gruplar değerlendirildiğinde, CRP ve PCT düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( $\rho=0.512$ ,  $p<0.001$ ). Yine PCT ve CRP arasındaki grup içi değerlendirmede Grup I, Grup II ve Grup III'de pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla  $\rho=0.539$ ,  $p<0.001$ ;  $\rho=0.509$ ,  $p<0.001$ ;  $\rho=0.511$ ,  $p<0.001$ ). PCT ve CRP değerleri arasındaki dağılım grafiği Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: PCT ve CRP değerleri arasındaki dağılım grafiği

PCT referans metot olmak üzere PCT için 0.25 ng/mL hsCRP için 18 mg/L değerleri akciğer infiltrasyonu tanısında cutoff değeri olarak alındığında elde edilen karşılaştırma değerleri Tablo 2 de verilmiştir (15).

Akciğer infiltrasyonu tanısı için PCT 0.25 ng/mL değeri sınır alınmak üzere hastalarda ölçülmüş olan hsCRP değerleri ROC analizi ile değerlendirildi (Şekil 2). Eğri altı alan AUC (Area Under the Curve): 0.866 ve  $p<0.001$  bulundu.

**Tablo 2:** PCT 0.25 ng/mL cutoff değeri ve CRP 18 mg/L cutoff değeri için yüksek ve düşük değerlerin karşılaştırılması

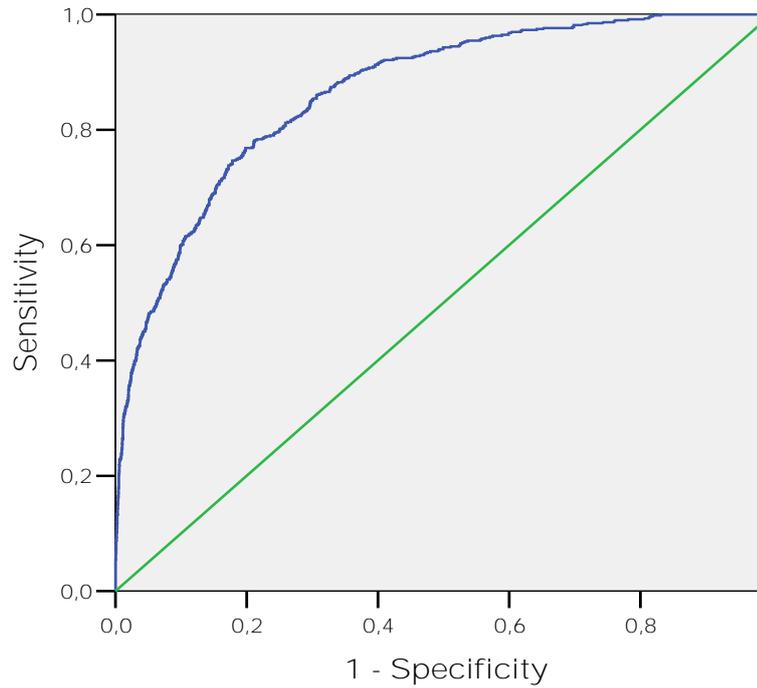
		PCT		Total
		negatif	pozitif	
hsCRP	negatif	2540	56	2596
	pozitif	1576	540	2116
Total		4116	596	4712

CRP'nin 18 mg/L cutoff değeri için sensitivite %91 iken spesifite %61 olarak bulunmuştur. CRP'nin farklı

değerlerinde spesifite ve sensitivitesi incelendiğinde. 5 mg/L cutoff değerinde sensitivite %98, spesifite %33; 79 mg/L cutoff değerinde sensitivite %57 spesifite %91 olmuştur.

Maliyet etkinliği açısından PCT testini değerlendirmek için her bir grupta hasta başına PCT tekrarlama ortalaması hesaplandı. Buna göre Grup I'de ortalama 2.38 kez; Grup II'de ortalama 2.81 kez; Grup III'de ise ortalama 3.23 kez test istemi yapılmış olup hasta başı maliyetler ortalama±SD şeklinde Tablo 3'de gösterilmiştir.

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 2:** PCT ve CRP testleri ROC eğrisi (AUC: 0,866)

**Tablo 3:** Grup I, II, III'teki hastaların PCT ve CRP maliyet ortalamaları.

Veriler	Grup 1 (n=170)	Grup 2 (n=462)	Grup 3 (n=729)
PCT Tutar (TL) mean±SD	58,01±37,28	68,36±44,96	78,79±53,06
CRP Tutar (TL) mean±SD	5,70±3,66	7,03±6,26	7,74±5,21

## TARTIŞMA

Günümüzde enfeksiyon hastalıklarının erken tanısı klinisyenler için hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Genellikle her enfeksiyon şüphesinde antibiyotik kullanımı önerilmez, çünkü gereksiz antibiyotik kullanımı sonucu bakteriyel direnç ile ilgili sorunlar ortaya çıkabilir, toksik ve alerjik reaksiyonlara neden olabilir, ayrıca tedavi maliyetleri artar. Bu nedenle, bakteriyel enfeksiyonların özgül belirteçleri tanıda yardımcıdır.

Son yıllarda PCT'nin biyobelirteç olarak kullanılması, sadece sepsis tanısında değil, TKP ve KOAH akut alevlenmesi gibi daha az ciddi enfeksiyonlarda da artmaktadır (7,10). TKP, hastane dışında ortaya çıkan akciğerlerin alveoler veya gaz alışverişi yapan bölümlerinin bir enfeksiyonu olarak tanımlanır ve klinik semptomlar, akciğer grafisinde infiltrat varlığına eşlik eder. Yüksek prevalans ve yüksek sağlık kaynaklarına olan talep nedeniyle, bu hastalarda doğru bir klinik ve terapötik karar verme çok önemlidir. Bu nedenle, PCT ve CRP gibi geleneksel ve yenilikçi biyobelirteçlerin kullanımına ilgi artmaktadır (16). Son zamanlarda, PCT antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için umut verici bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır, çünkü bu serum markeri bakteriyel enfeksiyonlarda yükselmiştir, ancak viral enfeksiyonlarda veya spesifik olmayan inflamatuvar reaksiyonlarda artmamıştır (17).

PCT ve CRP gibi biyobelirteçlerin kullanımı, klinik değerlendirmede ve tedavide antibiyotik kullanımına karar vermede faydalı olabilir, böylece gereksiz

antibiyotik reçete edilmesini azaltarak antibiyotik direnci gelişimini önlemeye katkıda bulunabilir. Pnömoni için bilinen bir belirteç CRP seviyesidir ve akciğer infiltratı olan hastaların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada pnömoni tanısını dışlamak için CRP düzeyinin 18 mg/L'lik bir cut-off değerini gösterdiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada akciğer grafisinde akciğer infiltratı olan hastalarda PCT  $\geq 0.25$  ng/mL de pnömoni için değerli bir prediktör olarak belirlenmiştir (15).

Elecsys BRAHMS PCT testiyle elde edilen sonuçlar literatürle uyumludur. Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan hastalardan alınan numuneler üzerinde yapılan bir çalışmada:  $< 0.5$  ng/mL düzeylerinin şiddetli sepsis ve/veya septik şok için düşük riski temsil ettiği;  $> 2.0$  ng/mL düzeylerinin ise şiddetli sepsis ve/veya septik şok için yüksek riski temsil ettiği belirlenmiştir (14).

Birçok randomize kontrollü çalışma, antibiyotik yönetiminde klinik bir araç olarak antibiyotik tedavisinin başlatılması veya süresi hakkındaki kararlara yardımcı olmak için PCT kullanımını araştırmıştır. (18,19) Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda  $\geq 0.25$  ng/mL PCT cut-off değerleri antibiyotik tedavisinin başlatılması için önerilmiştir. PCT ölçümünün, özellikle ilk değerlendirmeden sonra tanısı belirsiz olan akciğer röntgeni üzerinde akciğer infiltratı olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonların teşhisinde ve klinik sonuçların iyileştirilmesinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir. (15)

Alt solunum yolu enfeksiyonlu ve yatan hastalardaki PCT rehberli antibiyotik tedavisini değerlendirmek için yapılan prospektif, gözlemsel, uluslararası çok

merkezli bir çalışmada 1.520 hasta (%53.7'siTKP; %17.1'si KOAH alevlenmesi ve, %14.4'ü akut bronşit) çalışmaya alınmış ve >0.25 ng/mL PCT cut-off değeri için PCT destekli antibiyotik tedavisinin gerçek yaşam koşullarında komplikasyon riskini arttırmadan mümkün, etkili ve güvenli olduğunu belirtilmiş (20).

Bakteriyel lipopolisakkaridin PCT salınımının indükleyicisi olduğu, PCT düzeyinin 3-4 saat içinde yükselerek yaklaşık 6. saatte zirve ve 24 saat plato yaptığı bildirilmektedir. Buna karşılık yalnızca karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteini olan CRP düzeyi bakteri ile karşılaşmadan 12-18 saat sonra yükselmeye başlar. PCT'ye göre saptanabilir olması için daha uzun zaman alır (21,22). PCT üretimi, interlökin-1 (IL-1), IL-2, IL-6 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF  $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler ve doğrudan bakteri endotoksinleri ve lipopolisakarit ile düzenlenir. Viral enfeksiyonlarla ilişkili bir sitokin olan interferon gama (IF  $\alpha$ ) ise, PCT artışını inhibe eder. Otoimmün hastalıklar veya malign hastalıkların neden olduğu enfeksiyöz olmayan ateşli koşullarda PCT seviyelerinin düşük kaldığı, CRP seviyelerinin sıklıkla belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (22).

Son yıllarda yaygın olan antibiyotik kullanımı, metisiline dirençli Staphylococcus aureus ve penisiline dirençli Streptococcus pneumoniae de dahil olmak üzere, birçok ilaca dirençli bakteride artışa neden olmuştur. Antibiyotik reçete oranlarını azaltmak bu eğilimi tersine çevirebilir, bu yüzden hastanede yatan hastalarda antibiyotik kullanımında azalma sağlayan stratejilere acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Aşırı antibiyotik kullanımının azaltılmasına yönelik son stratejiler, kanda ölçülen biyolojik belirteçlerin seviyesine bağlı olarak antibiyotiklerin verildiği veya önlendiği biyolojik belirteç odaklı tedavi algoritmalarının geliştirilmesini içermiştir (23).

Yapılan bir çalışmada astım ve KOAH alevlenmeleri olan hastalara göre pnömoni hastalarında PCT ve CRP'nin daha korele olduğu ve daha fazla artış gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca hem PCT hem de

CRP'nin akut solunum yolu hastalıklarını ayırt etmede periferik nötrofil sayısı ve klinik şiddet skorundan daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, akut solunum yolu hastalıklarıyla hastaneye yatırılan hastalarda antibiyotik reçetesini azaltmaya acil ihtiyaç olduğu vurgulanarak; çalışmalarında CRP'nin pnömoni tespiti için PCT ile en az eşit doğruluğa sahip olduğu ve alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan hastalarda antibiyotik tedavisini yönlendirmek için PCT'ye benzer bir şekilde kullanılabilmesi belirtilmiştir (23).

Bizim çalışmamızda her üç grupta da CRP ve PCT düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca pnömoni ve KOAH alevlenmesi grupları arasında hem PCT hem de CRP düzeyleri arasında anlamlı fark vardı. Literatürde erken tanıda PCT'nin yararlı olduğu belirtilmekle birlikte daha fazla çalışmanın yapılması gerekliliği de vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda, son yıllarda kullanımı artmış olan PCT düzeyinin özellikle enfeksiyon sürecinin takibinde CRP düzeyi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara dayanarak, PCT düzeyinin CRP düzeyinden anlamlı derecede farklı olmadığını söyleyebiliriz.

Unutulmamalıdır ki çalışmamız retrospektif çalışma olup sistemde kayıtlı olgu sonuçları kullanılmıştır, klinik kullanımda PCT'nin mi yoksa CRP'nin mi daha yararlı olduğunun tespiti için prospektif çalışmalar yapılması gerekliliği görülmektedir. Alt solunum yolları enfeksiyonlarının erken tanısı ve antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi açısından, başlangıçta CRP düzeyi bakılıp yüksek olanlarda PCT testi bakılarak değerlendirme yapılması gereksiz antibiyotik kullanımını azaltarak hasta maliyetlerini düşürebilecektir. Hasta izlenmesinde ise CRP ve PCT'nin yükselme ve yarılanma süreleri düşünüldüğünde enfeksiyonun başlangıcından 24 saat sonraki süreçte PCT yerine CRP ölçümünün kullanılabilmesini düşünmekteyiz.

PCT test başı maliyeti oldukça yüksek bir testtir. Bu nedenle sık ve gereksiz test tekrarları oldukça yüksek harcamalara sebep olabilecektir. Bu nedenle test başı maliyeti 24.35 TL olan PCT yerine hasta takibinde test başı maliyeti 2.39 TL olan CRP testi kullanılabilir.

Bakteriyel enfeksiyonların diğer inflamasyonlardan ayırımında önemli bir gösterge olan PCT düzeyinin CRP ile korelasyon gösterdiği, enfeksiyonların tanısında ve ileri dönem takibinde PCT'nin yüksek maliyeti de göz önünde bulundurularak yerine CRP ölçümünün kullanılması gerektiği ifade edilebilir.

### KAYNAKLAR

1. 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(2):206-17.
2. Çolak A, Yılmaz C, Toprak B, Aktoğu S. Procalcitonin and CRP as biomarkers in discrimination of community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD. *J Med Biochem*. 2017;36(2):122-26. Doi:10.1515/jomb-2017-0011.
3. Taşçı C, Deniz Ö, Tozkoparan E, Özkan M, Balkan A, Bilgiç H ve ark. Toplum kökenli pnömonilerde serum prokalsitonin değerleri ile diğer akut faz reaktanları ve hastalığın radyolojik yaygınlığı arasındaki ilişki. *Toraks Dergisi*. 2007;8(3):156-62.
4. Taşbakan MS, Gündüz C, Saymer A, Çilli A, Çelenk Karaboğa B, Şakar Coşkun A et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein kinetics as indicators of treatment outcome in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Turk J Med Sci*. 2016;46(5):1422-7. Doi:10.3906/sag-1507-20.
5. Müller F, Christ-Crain, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138(1):121-9. Doi:10.1378/chest.09-2920.
6. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, Arseven O, Şakar Coşkun A, Çilli A ve ark. Türk Toraks Derneği erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi*. 2009;10(Supp 9):1-16.
7. Lacombe A, Prat C, Andreo F, Lores L, Ruiz-Manzano J, Ausina V et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2011;6:157-69. Doi:10.2147/COPD.S16070.
8. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: aetiology. *Thorax*. 2006;61(3):250-8.
9. Akcay I, Okoh AK, Yalav O, Eray IC, Rencuzogullari A, Dalci K et al. The prognostic value of pro-calcitonin, CRP and thyroid hormones in secondary peritonitis: a single-center prospective study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;5(20):343-52.
10. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Critical Care*. 2010;203(14):1-11.
11. Harrison M, Collins CD. Is procalcitonin-guided antimicrobial use cost-effective in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(3):265-72.
12. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine*. 2019;7:2050312119835043. Doi:10.1177/2050312119835043.
13. Price CP, Trull AK, Berry D, Gorman EG. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. *J Immunol Methods*. 1987;99(2):205-11.

14. Meisner M. Procalcitonin (PCT)-A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. In: Meisner M, ed. Procalcitonin (PCT)-A New, Innovative Infection Parameter. Biochemical and Clinical Aspects. 3rd ed. New York. Thieme Publishers, 2000:63-8.
15. Yoon YK, Kim MJ, Yang KS, Ham SY. The role of serum procalcitonin in the differential diagnosis of pneumonia from pulmonary edema among the patients with pulmonary infiltrates on chest radiography. *Medicine*. 2018;97(47):1-7. Doi:10.1097/MD.00000000000013348.
16. Lippi G, Meschi T, Cervellin G. Inflammatory biomarkers for the diagnosis, monitoring and follow-up of community-acquired pneumonia: Clinical Evidence and Perspectives. *Eur J Intern Med*. 2011;22(5):460-5.
17. Micaelidis CI, Zimmerman RK, Nowalk MP, Fine MJ, Smith KJ. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy for outpatient management of acute respiratory tract infections in adults. *J Gen Intern Med*. 2013;29(4):579-86. Doi:10.1007/s11606-013-2679-7.
18. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463-74. Doi:10.1016/S0140-6736(09)61879-1.
19. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:102.
20. Drozdov D, Dusemund F, Müller B, Werner, Albrich C. Efficacy and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections. *Antibiotics*. 2013,2(1):1-10. Doi:10.3390/antibiotics2010001.
21. Poyrazoğlu MH, Per H, Öztürk M, Bingöl N, Üzüm K. Çocukluk çağı pnömonilerinde serum prokalsitonin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2002;46(3):169-76.
22. Does Y, Limper M, Schuit SCE, Poley MJ, Rosmalen J, Ramakers C et al. Higher diagnostic accuracy and costeffectiveness using procalcitonin in the treatment of emergency medicine patients with fever (The HiTEMP study): a multicenter randomized study. *BMC Emergency Medicine*. 2016;16(17):1-7. Doi:10.1186/s12873-016-0081-6.
23. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina M, Batham S, Barer MR. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *CHEST*. 2011;139(6):1410-8. Doi:10.1378/chest.10-1747.