

Çocukluk çağı pnömonilerinde serum prokalsitonin düzeyleri

M. Hakan Poyrazoğlu¹, Hüseyin Per², Mustafa Öztürk³

Necati Bingöl⁴, Kazım Üzüm⁵

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Profesörü, ⁵Pediyatri Doçenti, Bayındır Tıp Merkezi (Ankara) ⁴Biyokimya Uzmanı

SUMMARY: Poyrazoğlu MH, Per H, Öztürk M, Bingöl N, Üzüm K. (Department of Pediatrics, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey). Serum procalcitonin concentrations in pneumonia in children. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 169-176.

Pneumonia is a common disease in childhood. Bacterial pneumonia cannot be differentiated from viral pneumonia on the basis of clinical and radiographic findings. It was reported that serum procalcitonin concentrations were higher in bacterial infections than in viral infections. The aims of this study were to determine serum procalcitonin concentrations in children with pneumonia and to investigate the value of procalcitonin in differentiating bacterial and nonbacterial pneumonia. In 28 children with pneumonia (11 bacterial pneumonia, 17 nonbacterial pneumonia), serum procalcitonin concentrations were measured and compared to a control group. Serum procalcitonin concentration in the bacterial pneumonia group was higher than in the nonbacterial pneumonia and control groups ($p < 0.05$). A procalcitonin concentration ≥ 2 ng/ml had 90% sensitivity and 100% specificity, C-reactive protein CRP > 50 mg/L had 100% sensitivity and 100% specificity, and leukocyte count $> 15,000$ per mm^3 had 90% sensitivity and 100% specificity for discriminating between bacterial and nonbacterial pneumonia. Our results indicate that serum procalcitonin concentration is useful in differentiating between bacterial and nonbacterial pneumonia.

Key words: pneumonia, procalcitonin, childhood.

ÖZET: Bakteriyel pnömoni çocukluk döneminde sık görülen bir enfeksiyondur. Klinik ve radyolojik bulgularla bakteriyel pnömoniyi viral pnömoniden ayırmak zordur. Serum prokalsitonin düzeylerinin bakteriyel enfeksiyonda yükseldiği viral enfeksiyonda düşük kaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada pnömoni tanısı konulan çocuklarda serum prokalsitonin düzeylerinin ve bakteriyel/bakteriyel olmayan pnömoni ayırımındaki değerinin belirlenmesi amaçlandı. Bunun için pnömoni tanısı konulan ve hastanede yatırılarak tedavi edilen 28 çocuk hastada (11 bakteriyel pnömoni, 17 bakteriyel olmayan pnömoni) serum prokalsitonin düzeyleri ölçülerek 10 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bakteriyel pnömoni grubunun serum prokalsitonin düzeyleri hem bakteriyel olmayan pnömoni grubu hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Serum prokalsitonin ≥ 2 ng/ml olduğunda bakteriyel pnömoniyi göstermedeki duyarlılık %90, özgüllük %100 olarak bulunurken, bu değerler CRP > 50 mg/L olduğunda %100 ve %100, beyaz küre $> 15000/\text{mm}^3$ olduğunda %90 ve %100 olarak belirlendi. Sonuçlarımız serum prokalsitonin düzeylerinin bakteriyel/bakteriyel olmayan pnömoni ayırımında kullanılabilecek bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: pnömoni, prokalsitonin, çocukluk çağı.

Pnömoni çocukluk döneminde en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biri olup ülkemizde pnömoniyeye bağlı ölümler 1-2 yaş grubunda ilk sırayı, 0-1 yaş grubunda ikinci sırayı almakta ve 1-4 yaş grubundaki ölümlerin %31'inin pnömoni

sonucu meydana geldiği bildirilmektedir^{1,2}. Etiyolojide farklı ajanların rol oynamasına rağmen, klinik bulgular, rutin laboratuvar testleri ve akciğer grafilerine dayanarak bakteriyel, viral ya da diğer ajanlara bağlı pnömonilerin ayırıcı tanısını

yapmak zordur^{3,4}. Bu nedenle hastaya antibiyotik başlama kararının verilmesinde güçlük çekilmekte ve gereksiz yere antibiyotik kullanılabilir.

Bir kalsitonin propeptidi olan prokalsitonin 13 kD moleküler ağırlığında ve 116 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. Serum prokalsitonin düzeylerinin septik şok, bakteriyel menenjit gibi bakteriyel enfeksiyonlarda yükseldiği, buna karşılık viral enfeksiyonlarda düşük kaldığı bildirilmektedir⁵⁻⁷. Bakteriyel ve viral pnömoni ayırımında serum prokalsitonin düzeylerinin kullanılıp kullanılmayacağı konusunda farklı çalışmalar yapılmış olup, bu konuda değişik görüşler bildirilmiştir⁸⁻¹². Bu çalışmada kliniğimizde bakteriyel ve bakteriyel olmayan pnömoni tanısı almış olan hastaların serum prokalsitonin düzeyleri ölçülerek, bakteriyel olan ve olmayan pnömoni ayırımındaki önemini belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya Kasım 1998-Ocak 1999 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından hastanede yatırılarak izlenen ve tedavi edilen pnömoni tanısı almış 28 çocuk hasta ile kontrol grubu olarak herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmayan 10 sağlıklı çocuk alındı.

Hikaye, fizik muayene bulguları ve radyolojik incelemelerine dayanılarak pnömoni tanısı alan hastalar bakteriyel ve bakteriyel olmayan pnömoni olarak iki gruba ayrıldı. Bu ayırım hastanın klinik durumu, beyaz küre sayısının yüksekliği ve periferik kan yaymasındaki beyaz kürelerin tipi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), radyolojik görüntüler, hastalığın seyri, serolojik ve bakteriyolojik incelemeler göz önüne alınarak yapıldı. Serolojik incelemeler olarak tüm hastalardan başvuru sırasında alınan kan örneklerinden ELISA yöntemi ile Genzyme Virotech GmbH ELISA kitleri kullanılarak Mycoplasma pneumonia, respiratuvar sinsityal virus (RSV), adenovirus'a karşı oluşan IgG ve IgM antikorları ölçüldü. Bakteriyolojik incelemeler olarak; tüm hastalardan başlangıçta kan kültürü, plevral effüzyonu olanlardan plevral sıvı kültürü, plevral sıvıdan Gram boyama, fleksible bronkoskop ile bronkoskopi yapılanlardan bronkoalveolar lavaj sıvısı kültürü yapıldı.

Tüm hastalardan C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeylerini belirlemek amacıyla başlangıçta, 24-36. saatte ve 8-10. gün olmak

üzere toplam üç kez kan örneği alınarak serumları ayrıldı ve ölçüm yapılana kadar -20°C'de saklandı. Yine aynı dönemlerde beyaz küre sayılarına ve başlangıç ile 8-10. günlerde ESH'ya bakıldı. Kontrol grubundan sadece bir defa beyaz küre sayısı, serum CRP ve prokalsitonin ölçümü için kan alındı.

ESH standart Westergren yöntemi ile, serum CRP düzeyi immünoturbinometrik yöntem uygulanarak (Biosystems, SA Turbidimetric Latex System, Spain) hastanemizde ölçüldü ve 6 mg/L'nin altındaki değerler serum CRP düzeyleri için normal kabul edilen düzeylerdi.

Serum prokalsitonin düzeyleri Ankara Bayındır Tıp Merkezi Biyokimya Bölümü'nde immünoturbinometrik yöntem ile Analyger lüminometre cihazında, Lumitest kiti (BRAHMS Diagnostica-Berlin) kullanılarak çalışıldı. Yöntemin en düşük belirleme sınırı 0.08 ng/ml olup bu yöntemle sağlıklı kişilerde belirlenen serum prokalsitonin düzeylerinin de 0.08 ng/ml'nin altında olduğu üretici firma tarafından belirtilmektedir.

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows 10.0" bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizler yapılırken 0.08 ng/ml'nin altındaki prokalsitonin değerleri rakamlar arasındaki farkın küçük olması nedeniyle istatistiksel sonuçları değiştirmeyeceği düşünülerek 0.07 ng/ml olarak kabul edildi. Tüm parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Anormal dağılım gösteren başlangıç, 24-36. saat ve 8-10. gün prokalsitonin düzeyleri ile 24-36. gün ve 8-10. gün CRP düzeyleri ortanca (en düşük - en yüksek) olarak, normal dağılım gösteren diğer parametreler ise ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada anormal dağılımı olan parametreler için üçlü karşılaştırmada önce Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve bu testle anlamlı fark bulunan parametrelerin ikili grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım bulunan parametreler için önce ANOVA testi yapıldı ve post hoc değerlendirmede Scheffe testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren ESH için ise gruplar arası değerlendirmede "bağımsız" t testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmada ise önce "ANOVA for repeated measures" testi, post hoc değerlendirmede ise LSD testi kullanıldı. Parametreler arası ilişki araştırılırken Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplanırken standart formüller kullanıldı.

Bulgular

Bakteriyel pnömoni grubunun (iki kız, dokuz erkek) yaş ortalaması 3.5 yıl (45 gün-9 yıl), bakteriyel olmayan pnömoni grubunun (yedi kız, on erkek) yaş ortalaması 4.6 yıl (3 ay-14 yıl) ve kontrol grubunun (üç kız, yedi erkek) yaş ortalaması 3.7 yıl (8 ay-8 yıl) idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Bakteriyel pnömoni grubunda altı hastada mikroorganizma tiplendirilirken, beş hastada tiplendirme yapılamadı. Üç hastanın pleval sıvı kültüründe iki Streptococcus pneumoniae, bir Staphylococcus aureus, iki hastanın bronkoalveoler lavaj sıvısında Staphylococcus aureus, bir hastanın kan kültüründe Staphylococcus aureus bulundu. Tiplendirme yapılmayan beş hastanın pleval sıvı

Gram boyamasında gram (pozitif) diplokok görüldü ve bu hastalarda etken ajanın Streptococcus pneumoniae olduğu düşünüldü. Bakteriyel pnömoni kabul edilen dört hastada viral seroloji pozitifliği de (ikisinde RSV, ikisinde adenovirus) tespit edildi. Bakteriyel olmayan pnömoni grubunda altı hastada RSV, iki hastada adenovirus, üç hastada RSV+adenovirus için serolojik testler pozitif olarak bulunurken, altı hastada ne serolojik ne de bakteriyolojik olarak herhangi bir viral ya da bakteriyel ajan saptanmadı. Hastaların mikrobiyolojik ve serolojik inceleme sonuçları ayrıntılı olarak Tablo I ve II'de gösterilmiştir.

Her üç grubun da başlangıç, 24-36. saat ve 8-10. gün ortalama serum prokalsitonin, CRP, beyaz küre ve ESH düzeyleri Tablo III'de ve bu parametrelerin zamanla değişimi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo I. Bakteriyel Pnömoni Grubunun Mikrobiyolojik İnceleme Sonuçları

Hasta no.	Yaş (yıl) / Cins	Viral seroloji*	Pleval sıvı kültürü	Pleval sıvı Gram boyama	Bal sıvı kültürü	Kan kültürü
1	2.5/E	(-)	Üreme yok	Gram (+) diplokok	Yapılmadı	Üreme yok
2	9/K	(-)	S. pneumoniae	Gram (+) diplokok	Yapılmadı	Üreme yok
3	1.5ay/E	(-)	S. aureus	Gram (+) kümeli kok	Yapılmadı	Üreme yok
4	2/E	(-)	Üreme yok	Gram (+) diplokok	Yapılmadı	Üreme yok
5	5/E	AV	Üreme yok	Gram (+) diplokok	Yapılmadı	Üreme yok
6	6/E	(-)	S. pneumoniae	Mikroorganizma görülmedi	Yapılmadı	Üreme yok
7	1/E	(-)	Üreme yok	Gram (+) diplokok	Yapılmadı	Üreme yok
8	4/E	RSV	Üreme yok	Gram (+) diplokok	Yapılmadı	Üreme yok
9	10 ay/K	(-)	Üreme yok	Gram (+) kümeli kok	Yapılmadı	S. aureus
10	4/E	AV	Üreme yok	Mikroorganizma görülmedi	S. aureus	Üreme yok
11	4/E	RSV	Yok	Yok	S. aureus	Üreme yok

RSV: respiratuvar sinsityal virus, AV: adenovirus, BAL: bronkoalveoler lavaj Mikroorganizma.

* Belirlenen virusun aynı zamanda hem IgG ve hem de IgM pozitifliğini göstermektedir.

Tablo II. Bakteriyel Olmayan Pnömoni Grubunun Viral Seroloji Sonuçları

Hasta no.	Yaş (yıl)/Cins	Viral seroloji*
1	6/E	RSV
2	3/E	RSV
3	14/K	RSV
4	1.5/E	RSV
5	1.5/E	(-)
6	14/E	RSV
7	4/K	RSV
8	12/K	RSV+AV
9	7/K	(-)
10	1.5/E	AV
11	2/K	(-)
12	3 ay/K	(-)
13	1.5/E	AV
14	7 ay/K	(-)
15	3.5 ay/E	(-)
16	10 ay/E	RSV+AV
17	6/E	RSV+AV

RSV: respiratuvar sinsityal virus, AV: adenovirus.

* Belirlenen virusun aynı zamanda hem IgG ve hem de IgM pozitifliğini göstermektedir.

Tablo III. Grupların Prokalsitonin, Beyaz Küre, CRP ve ESH Düzeyleri

Parametre		Gruplar		
		Bakteriyel (n=11)	Bakteriyel olmayan (n=17)	Kontrol (n=10)
Prokalsitonin (ng/ml)	Başlangıç	4.5 (1.9-32.2) ^{a,1}	0.5 (0.08-1.26) ^{b,1}	<0.08
	24-36. saat	2.6 (0.18-9.19) ^{a,2}	0.26 (0.08-0.69) ^b	-
	8-10. gün	0.37 (0.08-3.42) ^b	0.18 (0.08-0.76) ^b	-
Beyaz küre (n/mm ³)	Başlangıç	24617.3±10575.9 ^{a,2}	14944.7 ± 6456.8 ^{b,1}	7018.5 ± 1537.6
	24-36. saat	20150.0±7053.7 ^{a,2}	12179.4 ± 4766.8 ^b	-
	8-10. gün	10337.3±3849.3	9505.3 ± 3417.4	-
CRP (mg/L)	Başlangıç	73.7±9.4 ^{a,2}	46.8 ± 29.7 ^{b,2}	3.0 ± 2.2
	24-36. saat	75 (60-82) ^{a,2}	48 (0.1-85) ^{b,2}	-
	8-10. gün	37 (2-69) ^a	9 (0.1-72) ^b	-
ESH (mm/saat)	Başlangıç	107.8 ± 28.5 ^{c,2}	61.9 ± 32.3	-
	8-10. gün	63.4 ± 31.3	52.2 ± 39.8	-

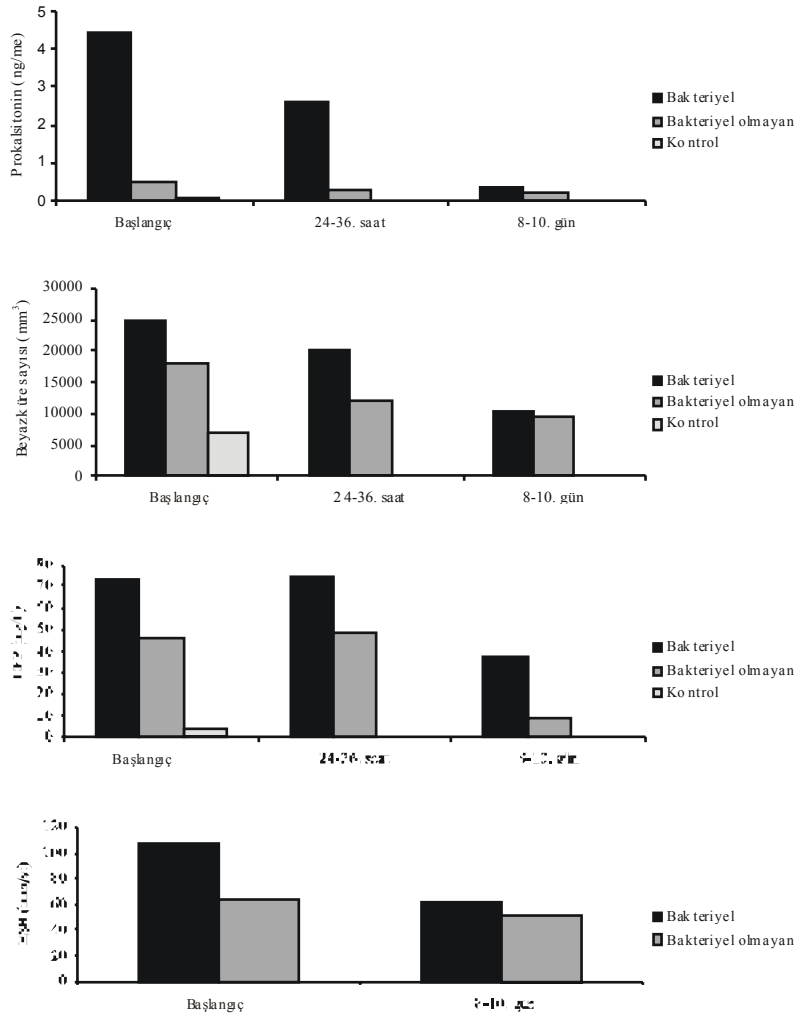
^a p<0.05, bakteriyel olmayan pnömoni ve kontrol grupları ile kıyaslandığında.

^b p<0.05, kontrol grubu ile kıyaslandığında.

^c p<0.05, bakteriyel olmayan pnömoni grubu ile kıyaslandığında.

¹ p<0.05, 24-36. saat ve 8-10. gün değerleri ile kıyaslandığında.

² p<0.05, 8-10. gün değerleri ile kıyaslandığında.



Şekil 1. Grupların prokalsitonin, beyaz küre, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düzeyleri ve zamanla değişimi.

Bakteriyel pnömoni grubunda başlangıç serum prokalsitonin düzeyleri 1.92-32.2 ng/ml arasında değişirken, bakteriyel olmayan pnömoni grubunda başlangıç serum prokalsitonin düzeyleri üç hastada 0.08 ng/ml'nin altındaydı ve en yüksek serum prokalsitonin düzeyi 1.26 ng/ml olarak bulundu. Kontrol grubundaki tüm olguların serum prokalsitonin düzeyleri araştırma yönteminin en düşük ölçebildiği düzey olan ve bu yöntemle sağlıklı kişilerde olması beklenen sınır olan 0.08 ng/ml'nin altındaydı.

Bakteriyel pnömoni grubunda başlangıç serum prokalsitonin düzeyleri 24-36. saat ve 8-10. gün serum prokalsitonin düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.02$ ve $p=0.006$). Yine bakteriyel pnömoni grubunda 24-36. saat serum prokalsitonin düzeyleri 8-10. gün serum prokalsitonin düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($p=0.01$). Bakteriyel olmayan pnömoni grubunda başlangıç dönemindeki serum prokalsitonin düzeyleri 24-36. saat ve 8-10. gün serum prokalsitonin düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunurken (sırasıyla $p=0.03$ ve $p=0.01$), 24-36. saat serum prokalsitonin düzeyleri ile 8-10. gün serum prokalsitonin düzeyleri arasında göre istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p=0.33$; Tablo III).

Serum prokalsitonin düzeyleri tüm ölçüm dönemlerinde (başlangıç, 24-36. saat ve 8-10.gün) her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (bakteriyel pnömoni grubu sırasıyla $p=0.00$, $p=0.00$, $p=0.003$; bakteriyel olmayan pnömoni grubu sırasıyla $p=0.00$, $p=0.00$, $p=0.004$). Bakteriyel pnömoni grubu ile bakteriyel olmayan pnömoni grubu karşılaştırıldığında, gerek başlangıç gerekse 24-36. saat serum prokalsitonin düzeyleri bakteriyel pnömoni grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0.00$, $p=0.00$). Bakteriyel pnömoni ile bakteriyel olmayan pnömoni grupları arasında 8-10. gün serum prokalsitonin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.43$; Tablo III).

Hem bakteriyel pnömoni hem de bakteriyel olmayan pnömoni grubunda başlangıç ve 24-36. saat serum CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken (bakteriyel pnömoni grubu $p=0.58$, bakteriyel olmayan pnömoni grubu $p=0.63$), her iki grupta da başlangıç ve 24-36. saat serum CRP düzeyleri 8-

10. gün serum CRP düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi (bakteriyel pnömoni grubu sırasıyla $p=0.00$, $p=0.00$, bakteriyel olmayan pnömoni grubu $p=0.01$, $p=0.02$; Tablo III).

Tüm ölçüm dönemlerinde hem bakteriyel pnömoni grubunun hem de bakteriyel olmayan pnömoni grubunun CRP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (bakteriyel pnömoni grubu sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.001$, bakteriyel olmayan pnömoni grubu sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.02$). Yine bakteriyel pnömoni grubu serum CRP düzeyleri bakteriyel olmayan pnömoni grubuna göre her üç dönemde de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.03$, $p=0.03$; Tablo III).

Bakteriyel pnömoni grubunda başlangıç ve 24-36.saat beyaz küre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p=0.1$), her iki dönemdeki beyaz küre sayılarının 8-10. gün beyaz küre sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$; Tablo III). Bakteriyel olmayan pnömoni grubunda ise başlangıç beyaz küre sayısı 24-36. saat ve 8-10. gün beyaz küre sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.04$; Tablo III). Bakteriyel pnömoni grubu ile bakteriyel olmayan pnömoni grubu beyaz küre sayısı açısından karşılaştırıldığında bakteriyel pnömoni grubunun başlangıç ve 24-36. saat beyaz küre sayılarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.001$). Her iki hasta grubunda da başlangıç ve 24-36. saat beyaz küre sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (bakteriyel pnömoni grubunda sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$, bakteriyel olmayan pnömoni grubunda $p=0.031$, $p=0.048$; Tablo III).

Bakteriyel pnömoni grubunda başlangıç ESH düzeyleri 8-10. gün ESH düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken ($p=0.01$), bakteriyel olmayan pnömoni grubunda bu iki dönem ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.17$). Bakteriyel pnömoni grubu başlangıç ESH düzeyleri bakteriyel olmayan pnömoni grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunurken ($p=0.001$), 8-10. günde bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.44$; Tablo III).

Başlangıç serum prokalsitonin düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında, serum prokalsitonin düzeyleri ile yaş ve cins arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken, serum prokalsitonin düzeyleri ile serum CRP düzeyi, beyaz küre sayısı ve ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulundu (CRP $r=0.41$, $p=0.03$ beyaz küre sayısı $r=0.50$, $p=0.006$; ESH $r=0.55$, $p=0.002$).

Serum prokalsitonin ve CRP düzeyleri ile beyaz küre sayısının bakteriyel pnömoniye göstermedeki duyarlılık oranlarının bakteriyel olmayan pnömoniye göre oldukça yüksek olduğu bulundu (Tablo IV). Serum prokalsitonin düzeyi 1 ng/ml'nin

prediktif değer ve negatif prediktif değer %100; bakteriyel olmayan pnömoni grubunda ise sırasıyla %58, %100, %100 ve %58 olarak bulundu. Beyaz küre sayısı 15000/mm³'ün üzerinde olduğunda bakteriyel pnömoni grubunda duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırasıyla %90; %100, %100 ve %90, bakteriyel olmayan pnömoni grubunda ise sırasıyla %47, %100, %100 ve %52 bulundu (Tablo IV).

Tartışma

Bakteriyel ya da bakteriyel olmayan pnömoni ayırımı önemli bir problem olup, bu konuda hekime yardımcı olacak hızlı ve güvenilir testlerin

Tablo IV. Başlangıç Döneminde Bakteriyel ve Bakteriyel Olmayan Pnömonili Hastalarda Parametrelerin Belirli Sınır Düzeylerinde Duyarlılık, Özgüllük, Negatif ve Pozitif Prediktif Değerleri

Parametre	n	Bakteriyel pnömoni (n=11)			
		Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)
Prokalsitonin >1 ng/ml	11/11	100	100	100	100
Prokalsitonin >2 ng/ml	10/11	90	100	100	90
CRP >20 mg/L	11/11	100	100	100	100
CRP >50 mg/L	11/11	100	100	100	100
Beyaz küre >15000/mm ³	10/11	90	100	100	90
Bakteriyel olmayan pnömoni (n=17)					
Prokalsitonin >1 ng/ml	1/17	5.8	100	100	38
Prokalsitonin >2 ng/ml	0/17	0	100	100	37
CRP >20 mg/L	12/17	70	100	100	66
CRP >50 mg/L	10/17	58	100	100	58
Beyaz küre >15000/mm ³	8/17	47	100	100	52

üzerinde olduğunda bakteriyel pnömoniye göstermedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %100 olarak bulundu. Aynı düzeydeki prokalsitoninin bakteriyel olmayan pnömoniye göstermedeki duyarlılığı %5.8, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %38 olarak bulundu. Serum prokalsitonin düzeyi 2 ng/ml'nin üzerinde olduğunda bakteriyel pnömoni grubunda duyarlılık %90, özgüllük ve pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değeri %90, bakteriyel olmayan pnömoni grubunda ise sırasıyla %0, %100, %100, %37 olarak bulundu. CRP 20 mg/L'nin üzerinde olduğunda bakteriyel pnömoni grubunda duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer %100, bakteriyel olmayan pnömoni grubunda ise sırasıyla %70, %100, %100 ve %66 olarak bulundu. CRP 50 mg/L'nin üzerinde olduğunda bakteriyel pnömoni grubunda duyarlılık, özgüllük, pozitif

belirlenmesi yolunda arayışlar devam etmektedir. Geleneksel olarak artmış beyaz küre sayısı ile birlikte polimorfonükleer lökosit oranının da artması, yüksek ESH ve serum CRP düzeyleri bakteriyel enfeksiyon lehine kabul edilmektedir^{13,14}. Çalışmamızda bakteriyel pnömoni grubunun başlangıç beyaz küre, CRP ve ESH düzeyleri bakteriyel olmayan pnömoni ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız geleneksel düşünceleri destekler görünmektedir. Bununla birlikte bakteriyel olmayan pnömoni grubunun başlangıç beyaz küre ve CRP düzeyleri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Nitekim bu parametrelerin bakteriyel pnömoni varlığını belirlemede ya da bakteriyel/bakteriyel olmayan pnömoni ayırımını yapmada yetersiz olduğunu, bakteriyel pnömonili çocuklarda başlangıçta serum CRP düzeylerinin normal olduğunu bildiren çalışmalar da vardır^{4,15,16}. Yine

bazı virus enfeksiyonlarında da başlangıçta güçlü bir konak cevabı oluşabileceği ve serum CRP düzeylerinin bakteriyel pnömonilerdeki gibi yükselebileceği bildirilmektedir¹⁷.

Bir kalsitonin prekürsörü olan prokalsitonin son yıllarda bakteriyel enfeksiyonlarda tanı amacıyla kullanılan yeni bir parametredir. İlk kez 1993 yılında Assicot ve arkadaşları⁵ tarafından bakteriyel sepsiste serum prokalsitonin konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir. Bakteriyel lipopolisakkaridin prokalsitonin salınımının indükleyicisi olduğu, prokalsitonin düzeyinin 3-4 saat içinde yükselerek yaklaşık altıncı. saatte zirve ve 24 saat plato yaptığı bildirilmektedir⁶. Buna karşılık CRP düzeylerinin bakteri ile karşılaşmadan 12-18 saat sonra yükselmeye başladığı bilinmektedir⁶. Sağlıklı kişilerde serum prokalsitonin düzeyleri çok düşüktür ve genellikle 0.1 ng/ml'nin altındadır. Viral enfeksiyonlarda ve enflamatuvar durumlarda prokalsitonin konsantrasyonları hafifçe yükselir ve 1.5 ng/ml düzeylerine kadar çıkar. Ancak bakteriyel enfeksiyonlarda serum prokalsitonin düzeyinin 1000 ng/ml'ye kadar yükseldiği bildirilmektedir^{5,18,19}. Bu belirgin yükselme prokalsitoninin bakteriyel sepsis için ideal bir belirleyici olduğu düşüncesini doğurmuştur. Ayrıca prokalsitoninin erişkinlerde bakteriyel ve viral menenjit, çocuklarda renal parankimal enfeksiyonla alt üriner sistem enfeksiyonunun ayırımında iyi bir belirleyici olduğunu belirten çalışmalar vardır^{20,21}.

Pnömonili hastalarda da prokalsitonin düzeylerinin çalışıldığı ve bakteriyel ile viral pnömoni ayırımında prokalsitonin düzeylerinin değeri konusunda değişik görüşlerin bildirildiği farklı çalışmalar vardır. Hedlund ve Hansson⁸ hastanede yatırılarak tedavi edilen erişkin hastalarda, Moulin ve arkadaşları⁹ çocuk hastalarda serum prokalsitonin düzeylerinin viral veya bakteriyel pnömoni ayırımında değerli bir test olduğu görüşünü bildirmişlerdir. Toikka ve arkadaşları¹⁰ biraz daha temkinli yaklaşmış olup serum prokalsitonin düzeyinin bakteriyel pnömoniyi viral pnömoniden ayırmada sınırlı bir değeri olduğunu ve 2 ng/ml ve üzerindeki serum prokalsitonin düzeylerinde bakteriyel pnömoni ihtimalinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu görüşlerin aksine Korppi ve Remes¹¹ hastanede yatırılarak tedavi edilen çocuklarda serum prokalsitonin düzeylerinin pnömokokkal pnömoni ile viral pnömoni ayırımında kullanılamayacağını bildirmişlerdir. Yine Korppi ve arkadaşlarının¹² çok yakında yayınlanan çalışmalarında birinci basamak

tedavi merkezlerinde tedavi edilen çocuklarda serum prokalsitonin düzeylerinin pnömokok, mikoplazma, klamidya ve viral pnömonilerde benzer olduğunu, prokalsitonin düzeyleri ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki olmadığını ve serum prokalsitonin ölçümlerinin çocuklarda pnömoninin ayırıcı tanısında faydalı bir yöntem olamayacağını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda bakteriyel pnömoni grubu serum prokalsitonin düzeyleri hem bakteriyel olmayan hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuç daha önceden yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Daha önceki iki çalışmada^{9,22} 1 ng/ml'nin üzeri serum prokalsitonin düzeylerinin, bir çalışmada¹⁰ ise 2 ng/ml'nin üzeri serum prokalsitonin düzeylerinin bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımında kullanılabilir sınır olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda bakteriyel pnömoni grubundaki hastaların en düşük prokalsitonin düzeyi 1.9 ng/ml olup bir hasta dışında hepsinin serum prokalsitonin düzeyi 2 ng/ml'nin üzerindeydi. Yine bakteriyel olmayan pnömoni grubundaki 17 hastanın 16'sında (%94) serum prokalsitonin düzeyi 1 ng/ml'nin altındaydı. Bir başka gözlemimiz ise her iki grupta da prokalsitonin düzeyinin başlangıçta en yüksek düzeylerde olup, 24-36. saatte başlangıç değerlerinin yaklaşık yarısına düşmesidir. Bunun tersine bakteriyel pnömoni grubunda başlangıç CRP düzeyi 24-36. saate göre hafif düşüktü. Bu sonuç prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyonun başlangıcından 3-4 saat içinde yükselmeye başladığı, yaklaşık altı saatte zirve yaptığı ve 24 saat kadar plato yaparak daha sonra azalmaya başladığı, buna karşılık CRP'nin bakteri ile karşılaşmadan sonra 12-18 saat sonra yükseldiği bilgileri ile uyumlu idi. Serum CRP düzeyinin daha geç dönemde yükselmesi bazı hastalarda erken dönemde alınmış kan örneklerinde CRP düzeylerinin düşük düzeyde bulunmasına ve yanlış yorumlara neden olabilir. Daha erken dönemde yükselen serum prokalsitonin düzeylerinin çalışılması bakteriyel enfeksiyonu göstermede serum CRP düzeylerine göre üstünlük sağlayabilir. Yine prokalsitonin düzeylerinde erken dönemdeki bu düşüşün bulunması tedaviye cevabın izlenmesinde önemli bir gösterge olabilir. Al-Nawas ve Shah²³ immünitesi normal olan sepsisli çocuklarda serum prokalsitonin düzeyinin 2 gün sonra normale döndüğünü bildirmişlerdir. Biz de hastalarımızın prokalsitonin düzeylerinde önemli bir düşüş bulduk. Prokalsitonin düzeylerindeki

bu azalmanın tedaviye iyi yanıtın bir sonucu ve dolayısıyla hastalığın seyrinin bir göstergesi olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda bakteriyel ya da bakteriyel olmayan pnömoniye göstermede tüm parametrelerin özgüllük ve duyarlılığının yüksek olduğu bulunmuş olup, bu sonuçlarımız prokalsitoninin diğer parametrelere göre daha duyarlı olduğunu iddia eden çalışmalar ile uyumlu değildir⁸⁻¹⁰. Ancak biz prokalsitoninin en az diğer parametreler kadar bu ayırmada kullanılabileceğini ileri sürebiliriz.

Sonuç olarak, bakteriyel ve bakteriyel olmayan pnömoni ayırımında prokalsitoninin değerini araştırmak amacıyla sınırlı sayıda hasta popülasyonu üzerinde yaptığımız bu çalışmada serum prokalsitonin düzeylerinin bakteriyel pnömoni grubunda daha yüksek olduğu, serum CRP düzeyleri ile kıyaslandığında daha çabuk yükseldiği ve düştüğü belirlendi. Sonuçlarımız serum prokalsitonin düzeylerinin bakteriyel ve bakteriyel olmayan pnömoni ayırımında, tedaviye cevabın izlenmesinde ve hastanın prognozunun tahmininde kullanılabilecek bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tanman B, Ertuğrul T. Alt solunum yolları ve hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediatric (3. baskı) Cilt 2*, Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 890-912.
2. Göçmen A, Çetinkaya F, Ustaçelebi S, Us D. The role of viruses and Mycoplasma pneumoniae in lower respiratory tract infections in childhood. *Turk J Pediatr* 1992; 34: 71-78.
3. Prober CG. Pneumonia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed)*. Philadelphia, WB Saunders, 2000: 761-765.
4. Isaacs D. Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 143-148.
5. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
6. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 1-9.
7. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-1242.
8. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28: 68-73.
9. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 84: 332-336.
10. Toikka P, Irjala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 598-602.
11. Korppi M, Remes S. Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 2001; 17: 623-627.
12. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 56-61.
13. McCarthy PL, Frankl AL, Ablow RC, Masters SJ, Dolan TF. Value of the C-reactive protein test in the differentiation of bacterial and viral pneumonia. *J Pediatr* 1978; 92: 454-456.
14. Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Muroto K, Takimoto M, Fujita K. White blood cell count, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 596-600.
15. Nohyenk H, Valkeila E, Leinonen M, Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 484-490.
16. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M, Halonen P. Antigen and antibody assays in the aetiological diagnosis of respiratory infections in children. *Acta Paediatr* 1993; 82: 137-141.
17. Ruuskanen O, Putto A, Sarkkinen H, Meurman O, Irjala K. C-reactive protein in respiratory virus infections. *J Pediatr* 1985; 107: 97-100.
18. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis (Letter). *Intensive Care Med* 1998; 24: 888-889.
19. 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: 417-421.
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: 1313-1316.
21. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102: 1422-1425.
22. Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875-881.
23. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996; 24: 434-436.