

Yenidoğanlarda prokalsitonin düzeyleri ve sepsis tanısındaki yeri

Canan Aygün¹, Olcay Oran², Oytun Portakal³

Özel Bayındır Ankara Hastanesi ¹Neonatoloji Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Profesörü, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi ³Biyokimya Uzmanı

SUMMARY: Aygün C, Oran O, Portakal O. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Procalcitonin: levels in newborns and as an indicator in the diagnosis of neonatal sepsis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 83-89

Procalcitonin levels were determined prospectively in 51 blood samples taken from babies with suspected sepsis, respiratory distress syndrome, and meconium stained amniotic fluid, and 21 samples obtained from control babies (15 term and 6 preterm). Procalcitonin levels were not related to birth weight, gestational age, or type of delivery. Unexpectedly high procalcitonin levels were observed in the first days of life in all groups. Newborns in the sepsis group did not have raised procalcitonin levels. We conclude that procalcitonin is not a useful marker for the diagnosis of neonatal sepsis (especially early neonatal) since high levels might be observed in normal newborns.

Key words: procalcitonin, sepsis, newborn.

ÖZET: Sepsis şüphesi, respiratuvar distres sendromu ve mekonyumlu amniotik sıvısı olan 51 ve 15'i matür, altısı prematüre olmak üzere 21 kontrol bebekten alınan kan örneklerinde prokalsitonin düzeyleri prospektif olarak belirlendi. Prokalsitonin düzeyleriyle bebeklerin doğum ağırlıkları, gebelik haftaları ve doğum şekilleri arasında korelasyon bulunmadı. Tüm gruplarda hayatın ilk günlerinde beklenmeyen ölçüde yüksek prokalsitonin düzeyleri saptandı. Sepsis grubundaki bebeklerde prokalsitonin düzeyleri tanıya yardımcı olacak düzeyde yüksek değildi. Eldeki bulgular eşliğinde yenidoğanlarda prokalsitonin düzeylerinin normal bebeklerde de yüksek olabileceği ve bu nedenle neonatal sepsis vakalarında; özellikle de erken neonatal sepsis tanısında yararlı olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: prokalsitonin, sepsis, yenidoğan.

Yenidoğanlarda bakteriyel sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1- 8 iken, düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki insidans 4-10 kat artmaktadır^{1,2}. Mortalite oranları %5-20 arasında değiştiğinden, sepsis şüphesi olan her bebeğe antibiyotik tedavisi genellikle başlanmaktadır³. Yenidoğanda sepsisin klinik bulguları sepsise özgü değildir. Bu nedenle antibiyotik tedavisi ve hastanede yatış sürelerini kısaltmak, hastaların en hızlı şekilde doğru tanı ve tedaviyi alabilmelerini sağlamak için yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Klinik değerlendirme, fizik muayene ve sepsis tanısında altın standart olan kan kültürüne ek olarak lökosit sayımı, total nötrofil sayısı, immatür polimorfo nükleer lökositlerin matür ya da total lökositlere oranı, trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, fibronektin

ve haptoglobülin düzeyleri klasik kitaplara geçmiş olan laboratuvar yöntemleri arasındadır³. Yine de bu testlerin duyarlılığı %30-90 arasında değişmekte ve klinisyen antibiyotiklere başlayıp başlamama kararında yalnız kalmakta; aynı sorun antibiyotiklerin kesilme zamanı geldiğinde de yaşanmaktadır. Bu da hem hekimleri hem de laboratuvarları sepsiste yeni tanı yöntemleri araştırmaya zorlamaktadır.

Prokalsitonin (PCT) 116 amino asitten oluşan bir proteindir. Vücuttaki sentez yeri bilinmemektedir. Total tiroidektomi yapılmış bireylerin bile ağır bir enfeksiyon durumunda yüksek miktarda PCT üretebilecekleri gösterilmiş olduğundan⁴ nöroendokrin hücreler veya akciğerlerin PCT sentez yeri ya da yerlerinden biri olabileceği düşünülmektedir⁵. Ayrıca lökositler ve monosit/makrofaj siste-

minin hücrelerinin de PCT kaynağı olabileceğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır^{6,7}.

Prokalsitoninin biyolojik etkinliği ve enflamasyonda diğer sitokinlerle birlikte nasıl görev yaptığı kesin olarak bilinmemekte; bir enflamasyon mediatörü olabileceği düşünülmektedir⁸. Sağlıklı erişkin gönüllülere E. coli endotoksini enjekte edildikten sonra PCT'nin dördüncü saatte serumda belirlenebilir düzeylere geldiği, altıncı saatte en yüksek düzeye ulaştığı, 8-24. saatlerde 4 ng/ml düzeyinde plato yaptığı gösterilmiştir⁹. Plazma yarı ömrü ise 22.5 saattir¹⁰.

İlk kez 1992 yılında yanık hastalarında PCT düzeyleri ile enfeksiyon arasında bir klinik ilişki olduğu gösterilmiş¹¹ ve yapılan çalışmalar sonrasında PCT sepsis tanısında yeni bir belirleyici olarak görülmeye başlamıştır¹²⁻¹⁶. Prokalsitoninin sepsis tanısındaki en büyük avantajı yarı ömrünün tümör nekrozis faktör ve interlökin-6 gibi mediatörlerden uzun olmasıdır¹⁷. Az miktarda kanla çalışılabilmesi ve sonuçların kısa sürede elde edilebilmesi gibi ek avantajları nedeniyle PCT'nin erişkin ve çocukluk çağında sistemik bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, graft reddi gibi ateşle seyredebilecek diğer durumlardan ayırt etmede kullanılabilir, umut veren bir laboratuvar yöntemi olduğu düşünülmektedir¹⁸.

Yenidoğan sepsisinde PCT'nin tanıda kullanılabilmesine dair ilk araştırma 1996'da yayınlanmış¹⁹, ancak izleyen yıllarda bu konuda sınırlı sayıda çalışma literatüre eklenmiştir²⁰⁻²². Yenidoğanlarda PCT'nin enfeksiyon belirleyicisi olarak kullanımını kısıtlayan bir diğer nokta yenidoğanda sık görülen mekonyum aspirasyonu, respiratuvar distres sendromu (RDS) gibi hastalıkların ya da prematüritenin PCT düzeylerini etkileyip etkilemeyeceğidir. Biz çalışmamızda neonatal sepsis vakalarında PCT'nin bir enfeksiyon belirleyicisi olarak kullanılıp kullanılmayacağını, sağlıklı yenidoğanlardaki PCT düzeylerini ve yenidoğanlarda PCT düzeylerinin mekonyumlu amniotik sıvı ve RDS gibi enfeksiyon dışındaki durumlarda da yükselip yükselmediğini araştırdık.

Materyal ve Metot

Çalışmaya 1 Aralık 1999 - 31 Mart 2000 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı

Çocuk Hastanesi'nde izlenen 72 bebek alındı. Bu bebekler aşağıda belirtilen şekilde gruplandı:

Grup I: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen, klinik olarak sepsis şüphesi olan; tam kan sayımı ve periferik yayma değerlendirmesi, CRP düzeyi ölçümü ve kan kültürü ile sepsis taraması yapılan 30 bebek bu grubu oluşturdu. Otuz bebekten 10'u matür, 20'si prematüre idi. Yirmibir (%70.0) bebeğe erken, dokuz (%30.0) bebeğe ise geç neonatal sepsis şüphesiyle sepsis taraması yapıldı. Geç neonatal sepsis şüphesi ile sepsis taraması yapılan dokuz bebekten beşine lomber ponksiyon yapıldı ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) örnekleri saklandı.

Grup II: Doğumda mekonyumlu amniotik sıvı saptanan zamanında doğmuş 15 bebek.

Grup III: Onbeş zamanında doğmuş sağlıklı bebek alındı. Grup II ve Grup III'e annelerinde peripartum ateş, erken membran rüptürü, antibiyotik kullanımı ya da diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olan bebekler alınmadı.

Grup IV: RDS gelişmiş olan altı prematüre.

Grup V: RDS gelişmemiş; doğum ağırlıkları ve gebelik haftaları RDS'li bebeklerle eşleştirilmiş olan altı bebek bu grubu oluşturdu.

Grup I'den kan örnekleri sepsis taraması yapıldığı sırada alındı. Diğer grupların kan örneklemeleri ise hayatın ilk 24 saati içinde yapıldı.

Prokalsitonin çalışılması için alınan 0.5 ml kan örnekleri santrifüj edilip serum ayrıldıktan sonra, BOS örnekleri ise santrifüj edilmeden -20°C'de saklandı. Tüm kan ve BOS örnekleri aynı sırada çalışıldı.

CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle belirlendi. Tam kan sayımı "counter" kullanılarak yapıldı. Periferik yaymalarda immatür: total (İ:T) lökosit oranı ≥ 0.20 ise; immatür: matür (İ:M) lökosit oranı ≥ 0.16 ise artmış olarak kabul edildi^{23,24}. Sepsis şüphesi olan tüm bebeklere Töllner'in sepsis skorlaması yapıldı²⁵. RDS tanısı arteriyel kan gazı ve akciğer grafisi bulgularıyla koyuldu. Prokalsitonin düzeylerini belirlemek için LUMItest® PCT kiti kullanıldı (Bu testle ölçülebilen en düşük PCT konsantrasyonu 0.1 ng/ml'dir).

Bulgular ortalama \pm standart sapma (en düşük-en yüksek değer) olarak verildi. Bazı değişkenler arasındaki ilişkilere korelasyon katsayısıyla

bakıldı. Gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için varyans analizi, Kruskal-Wallis ve Student t-testi kullanıldı.

Bulgular

Ortalama prokalsitonin düzeyi sepsis grubunda 4.4 ± 8.1 ng/ml (0.1-33.8); mekonyum grubunda 13.5 ± 22.9 ng/ml (0.2-76.4); sağlıklı yenidoğan grubunda 8.2 ± 13.5 ng/ml (0.1-50.8); RDS grubunda 0.15 ± 0.1 ng/ml (0.1-0.2); RDS geliştirmeyen prematürelde 2.4 ± 4.6 (0.1-11.7) ng/ml idi.

Tablo I'de gruplara göre istatistiksel değerlendirmeye alınan parametrelerin karşılaştırılması görülmektedir.

Prokalsitonin düzeyleriyle bebeklerin gebelik haftaları, vücut ağırlıkları ve cinsiyetleri arasında bir korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$). Kan örneklemeleri ilk 24 saat içinde yapılmış olan 42 vakanın (Grup II, III, IV, V) doğum şekilleriyle prokalsitonin düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı ($p > 0.05$). Mekonyumlu bebeklerle sağlıklı yenidoğanların PCT düzeyleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

Sepsis grubundaki vakaların ortalama PCT düzeyleriyle mekonyumlu ve sağlıklı yenidoğanların PCT düzeyleri arasında fark bulunamadı ($p = 0.20, 0.87$). Respiratuvar distres sendromu geliştiren ve geliştirmeyen bebeklerin PCT

düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Sepsis grubundaki vakaların beyaz küre sayıları ortalama $16.500 \pm 10.000/\text{mm}^3$ (4.500- 7.000); CRP düzeyleri ortalama 1.4 ± 2.3 (0.01-8.3) mg/dl; trombosit sayıları ise $231.000 \pm 148.000/\text{mm}^3$ (19.000-566.000) idi. Bu hastaların PCT düzeyleriyle gebelik haftaları, doğum ağırlıkları ve cinsiyetleri arasında korelasyon bulunamadı ($p = 0.10, 0.21, 0.48$). Prokalsitonin düzeyleriyle hastaların lökosit sayısı, İ:M, İ:T oranları, CRP düzeyleri ve trombosit sayıları ve sepsis skorları arasında korelasyon yoktu (sırasıyla $p = 0.74; 0.59; 0.27; 0.12; 0.34; 0.07$).

Sepsis grubundaki hastaların lökosit sayılarıyla İ:M ve İ:T oranları arasında pozitif korelasyon bulundu (her ikisi için de $p < 0.0001$). Buna karşılık, beyaz küre sayısı CRP düzeyleri ve trombosit sayısı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Yirmibir (%70) bebeğe erken, dokuz (%30) bebeğe ise geç neonatal sepsis şüphesiyle sepsis taraması yapılmıştı. Erken ve geç neonatal sepsis taraması yapılan bebeklerin PCT düzeyleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmamızda sağlıklı yenidoğan ve mekonyum gruplarında hayatın ilk gününde ölçülen PCT düzeyleri yüksek bulunduğundan ve literatürde de hayatın ilk iki gününde yüksek PCT düzeyleri

Tablo I. Gruplara göre istatistiksel değerlendirmeye alınan parametrelerin karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
Sayı	30	15	15	6	6
Kız/Erkek (%)	40/60	53.3/46.7	53.3/46.7	33.3/66.7	50/50
Anne yaşı	30.1 ± 5.3 (20-41)*	33.0 ± 5.5 (20-43)	29.0 ± 3.6 (23-36)	30.8 ± 5.8 (26-32)	30.5 ± 5.6 (24-37)
Gebelik sayısı	2.2 ± 1.2 (1-6)	2.3 ± 1.2 (1-7)	3.6 ± 1.6 (1-8)	3.0 ± 2.1 (1-5)	3.1 ± 2.1 (1-4)
Gebelik haftası	34.2 ± 4.6 (26-41)	39.5 ± 1.4 (38-42)	38.2 ± 1.6 (37-41)	29.3 ± 1.9 (27-32)	29.8 ± 2.2 (27-32)
Vücut ağırlığı (gr)	2178 ± 1015	3496 ± 396	2972 ± 458	1235 ± 328	1226 ± 139
Doğum şekli Normal/sezaryen (%)	50/50	73.3/26.7	66.7/33.3	16.7/83.3	16.7/83.3
Beşinci dakika Apgar skoru	8 ± 1.4 (5-10)	9.2 ± 0.7 (7-10)	9.3 ± 0.7 (8-10)	5.1 ± 0.8 (3-5)	8.3 ± 2.1 (5.8)
Prokalsitonin düzeyi (ng/ml)	4.4 ± 8.1	13.5 ± 22.9	8.2 ± 13.5	0.15 ± 0.10	2.4 ± 4.6

* Dağılım (en düşük - en yüksek).

izlendiğini destekleyen çalışmalar olduğundan^{20,21}, sepsis grubunda kan örnekleri 48. saatten önce ve sonra alınmış olan vakalar ayrı ayrı değerlendirmeye alındı. Prokalsitonin için kan örnekleri 30 bebekten 20'sinde (%66.7) 48. saatten sonra, 10'unda (%33.3) ise 24-48 saat arasında alınmıştı. İlk 48 saat içinde kan örnekleri alınan 10 vakanın ortalama PCT düzeyi 9.3 ± 12.1 (0.1-33.8) ng/ml iken, 48. saatten sonra kanları alınan vakaların ortalama PCT düzeyi 2.0 ± 2.9 (0.1-8.5) ng/ml idi. İlk 48 saat içinde örnekleme yapılan vakaların PCT düzeyleri, 48 saatten sonra örnekleme yapılanlara oranla daha yüksekti ve bu fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Sepsis grubunda kan örneklemeleri 48. saatten sonra alınan 20 vakanın PCT düzeyleriyle sepsis skoru ve kan kültüründe üreme olup olmaması arasında bağlantı bulunamadı ($p > 0.05$). Bu vakaların PCT düzeyleri ile lökosit sayıları, İ:M, İ:T oranları ve CRP düzeyleri arasında da bağlantı bulunamadı (sırasıyla $p = 0.36, 0.39, 0.27, 0.84$).

Sepsis taraması yapılan 30 hastadan dördünün (%10.3) kan kültüründe üreme oldu. Bu bebeklerin dördü de geç neonatal sepsis vakalarıydı. Kan kültüründe üreme olup olmamasıyla PCT düzeyleri arasında korelasyon yoktu ($p > 0.05$).

Sepsis grubundan alınan beş BOS örneğindeki ortalama PCT düzeyi 0.27 ± 0.37 ng/ml (0.10-0.90) idi. Üreme olmayan dört BOS örneğindeki PCT düzeyi 0.10 ng/ml iken, üreme olan BOS'daki PCT düzeyi 0.90 ng/ml idi. Bu beş bebeğin ortalama kan PCT düzeyi 2.7 ± 3.5 ng/ml (0.1-8.5) idi. Kan ve BOS PCT düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı ($p > 0.05$).

Tartışma

Yenidoğanlar olay ister enfeksiyöz, ister metabolik, isterse respiratuvar kaynaklı olsun, benzer belirtilerle yanıt verdiklerinden, yalnızca öykü, klinik değerlendirme ve fizik muayeneyle enfeksiyonla; diğer olayları ayırt etmek yenidoğanlarla ilgilenen hekimlerin zorlandığı konulardan biridir. Kültür sonuçlarını öğrenmek için hem zaman geçmesi gerekir, hem de gerçekten septik olan yenidoğanlarda bile kültürde üreme olmayabilir²⁶. Bu olayı daha da karmaşık hale getirebilecek olan durum anneye ateş, EMR ya da korioamnionit gibi nedenlerle antibiyotik tedavisi verilmiş olmasıdır. Yani sepsis vakalarında tanıyı koyduracak, güvenilir, duyarlı ve hızlı bir tanı yöntemine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda en yüksek PCT düzeyleri mekonyum ve sağlıklı yenidoğan gruplarında saptandı (mekonyum grubunda 76.4 ng/ml, sağlıklı yenidoğan grubunda 50.8 ng/ml). Chisea ve arkadaşları²⁷ sağlıklı 124 bebekten hayatın 0-48 saati içinde seri kan örneklemeleri yapmış ve bebeklerin doğum saatlerine göre PCT düzeylerinin alt ve üst referans sınırlarını belirlemişlerdir. Buna göre sağlıklı bebeklerin PCT düzeyi doğumdan hemen sonra 0.1-0.7 ng/ml, 21-24 saat içinde 0.6- 21 ng/ml, 47-48 saat içinde ise 0.1- 2.0 ng/ml'dir. Bu çalışma her bebekte olmamakla birlikte, ilk 24 saat içinde PCT düzeylerinde bir yükselme olduğunu göstermektedir.

Sachse ve arkadaşları²⁸ çalışmalarında erken neonatal sepsis açısından artmış risk altında olan 65 bebekten kan örneği almışlar ve ilk 24 saat içindeki PCT düzeylerinin 0.1-22.5 ng/ml arasında değiştiğini göstermişlerdir. Çalışmaya alınan bebeklerin yalnızca 13'üne antibiyotik tedavisi başlandığı belirtilmektedir. Yani bu bebeklerden bir kısmı sağlıklı bebekleri, diğerleri ise kanıtlanmış ya da şüpheli enfeksiyonu olan bebekleri temsil etmektedirler. Ancak bu iki grubun PCT düzeyleri ayrı ayrı istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Franz ve arkadaşları¹⁷ interlökin-8, CRP, tam kan sayımı ve PCT düzeylerinin neonatal enfeksiyonları saptamadaki yerini araştırdıkları çalışmalarında, 23-42 haftalık bebeklerde PCT düzeylerinde hayatın ilk 48 saati içinde bir artış olduğunu belirtmektedirler. Enfekte olmayan bebeklerde 53.2 ng/ml gibi yüksek PCT düzeylerinin ölçüldüğü görülmektedir.

Lapapillone ve arkadaşları²⁹ gebelik yaşları 25-41 hafta arasında olan 150 yenidoğanda hayatın ilk 10 günü içindeki PCT düzeylerini değerlendirmişler, ancak analizde matür, prematür ayrımı ya da ilk 24 saat ve sonrası şeklinde bir ayırım yapmamışlardır. Bakteriyel enfeksiyonu belirleme açısından 5 ng/ml'den daha yüksek olan PCT düzeylerinin duyarlılığı %84, özgüllüğü ise %50 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada RDS ve hemodinamik yetmezlikte olan bebeklerde yüksek PCT düzeylerinin saptanabileceği belirtilmektedir.

Gendrel ve arkadaşları¹⁹ ise 32 haftadan büyük, hayatın ilk beş günü içinde olan 86 sağlıklı bebekte PCT düzeylerini ölçmüşlerdir. Bu vakaların 37'sinde kan örnekleri kord kanından alınmıştır. Diğer bebekler için kan alınan gün

ayrıntılı olarak belirtilmemektedir. Bu 86 vakanın PCT düzeyleri 0.71 ng/ml'den daha düşük bulunmuştur. Kord kanından örnekleme yapılanlarla daha sonraki günlerde örnekleme yapılan bebeklerin PCT düzeyleri ayrı ayrı değerlendirmeye alınmamıştır. Bu nedenle ilk 48 saat içinde olduğu düşünülen PCT yüksekliği izlenememiş olabilir.

Sonuç olarak Gendrel ve arkadaşlarının¹⁹ çalışması dışında hayatın ilk 48 saati içinde PCT düzeylerinde özgül olmayan bir yükselme olabileceği kabul edilmektedir.

Çalışmamızda da hayatın ilk 24 saati içindeki sağlıklı yenidoğanlarda ve mekonyumlu bebeklerde yüksek PCT düzeyleri saptadık. Mekonyumlu gruptaki bebeklerin 5. dakikadaki ortalama Apgar skoru 10 olduğundan, bu gruptaki PCT yüksekliğinin perinatal hipoksiye sekonder geliştiği söylenemez. Benzer şekilde Lapillone ve arkadaşları²⁹ da perinatal asfiksi ile PCT düzeyleri arasında korelasyon saptamamışlardır.

Sağlıklı yenidoğanlarda ve mekonyum grubundaki yüksek PCT düzeylerinin hayatın ilk 48 saati içinde gerçekleşen ve nedenini henüz bilemediğimiz, fizyolojik bir durumu yansıttığı söylenebilir. Prokalsitonin düzeylerindeki geçici yükselmenin ekstrauterin hayata bir adaptasyon amacı taşıdığı düşünülebilir. Ancak bu durumun fizyolojik olduğunu kanıtlamak için daha çok sayıda vakadan, seri örnekleme yapılmaması gerekli görünmektedir.

Mekonyum grubunda ölçülen en düşük PCT düzeyi 0.2 ng/ml, sağlıklı yenidoğanlarda ölçülen en düşük düzey ise 0.1 ng/ml'dir. Diğer bir deyişle bazı bebeklerde normal PCT düzeylerine hayatın ilk 24 saatinde de rastlanmaktadır. Prokalsitonin düzeylerinin neden maternal ya da fetal problemi olmayan bebeklerin bazılarında yüksekken diğerlerinde normal sınırlarda bulunduğu da yanıtlanmayı bekleyen bir başka soru olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızdaki tüm vakalar birarada ele alındığında PCT düzeyleriyle gebelik haftası, doğum şekli ya da vücut ağırlığı arasında bağlantı olmadığı görülmüştür. Benzer sonuçlara Chisea ve arkadaşları²¹ ile Lapapillone ve arkadaşlarının²⁹ çalışmalarında da varılmıştır. Bu bulgular ışığında prematürite ya da düşük doğum ağırlığı gibi faktörlerin PCT yanıtını etkilemediği düşünülmektedir.

Çalışmamızda RDS olan ve olmayan bebeklerin PCT düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı. Lapapillone ve arkadaşları²⁹ çalışmalarında RDS'li 66 bebeğin PCT düzeylerini 53 kontrol vakasıyla karşılaştırmışlar ve RDS'li bebeklerde daha yüksek PCT düzeyleri olduğu sonucuna varmışlardır. Bu yüksek düzeylerin nedeni konusunda yorum yapılmamıştır. Literatürde bu bulgunun lehinde ya da aleyhinde başka bir yayın da bulunmamaktadır. Çalışmamızda vaka sayısı kısıtlı olduğundan farklı sonuçlar bulunmuş olabilir. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalarla daha doğru sonuçlara ulaşılabilecektir.

Kan kültüründe üreme olan ve olmayan hastaların PCT düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Gendrel ve arkadaşlarının¹⁹ 1996'da yayınladıkları çalışmada da sepsis tanısı kültür pozitifliğiyle kanıtlanan vakaların PCT düzeyleriyle klinik olarak sepsis tanısı alan bebeklerin PCT düzeyleri arasında fark bulunmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda PCT düzeyleriyle sepsiste diğer enfeksiyon belirleyicileri olan lökosit sayısı, İ:M, İ:T oranları, CRP düzeyleri ve trombosit sayıları arasında bağlantı bulunamadı. Literatürde hem matür hem de prematürelde hayatın ilk 48 saati içinde enfeksiyon olmaksızın yüksek PCT düzeylerine rastlanabileceği belirtilmiş olduğundan²¹; sepsis grubunda olup, PCT örneklemeleri 48. saatten sonra yapılmış olan bebeklerin sonuçları tekrar değerlendirmeye alındı. Ancak bu vakalarda da PCT düzeyleriyle lökosit sayısı, İ:M, İ:T oranları ve CRP düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı. Benzer şekilde Ugarte ve arkadaşlarının³⁰ çalışmasında da enfekte hastalarda PCT düzeyleriyle CRP düzeyleri arasında korelasyon bulunmadığı belirtilmektedir.

Chisea ve arkadaşları²⁷ nosokomial enfeksiyonu olan 23 yenidoğanın PCT düzeylerini kontrol vakalarıyla karşılaştırmışlardır. Bu vakaların ortalama gebelik yaşının 31.5 ± 4.5 hafta olduğu; PCT için kan örneklemelerinin 14.7 ± 9.1 günlük iken yapıldığı belirtilmektedir. Bu 23 vakanın 20'si kan kültüründe üreme olan, üç tanesi ise kan kültüründe üreme olmayıp, nekrotizan enterokolit tanısıyla izlenmekte olan bebeklerdir. Çalışmanın sonucunda neonatal enfeksiyonların tanısında 2 ng/ml ve üzerindeki PCT düzeylerinin %100

duyarlı olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda sepsis grubundaki hastaların 13'ünde (%43.3) PCT düzeyi 2 ng/ml'nin üzerindeydi. Prokalsitonin düzeyi 2 ng/ml'nin üzerinde olan bu 13 vakadan ancak ikisinin (%15.4) kan kültüründe üreme oldu. Bizim vaka sayımız ve kültür üreme oranımız düşüktür. Belki de bu nedenlerle, elimizdeki sonuçlarla 2 ng/ml ve üzerindeki PCT düzeylerinin neonatal enfeksiyonların tanısında duyarlı olduğu söylene-memektedir. Sonuç olarak eldeki veriler doğrultusunda kan PCT düzeylerinin yenidoğanlarda erken ya da geç sepsisi belirlemede yararlı bir tanı yöntemi olduğu söylenemez.

Beş bebekten sepsis taraması sırasında alınan BOS örneklerindeki ortalama PCT düzeyi 0.27 ± 0.37 ng/ml (0.1-0.9) idi. Beş BOS kültüründen yalnızca birinde üreme oldu. Diğer örneklerdeki PCT düzeyi 0.1 ng/ml iken, üreme olan BOS'daki PCT düzeyi 0.9 ng/ml idi. Üreme olan örnekteki BOS PCT düzeyinin diğerlerinin yaklaşık on katı olması dikkat çekici bulundu. Yenidoğanlarda BOS PCT düzeyleri ile ilgili literatürde bilgi bulunmamakta, Gendrel ve arkadaşlarının çocuklarda menenjit tanısında PCT'in yeri konusunda üç makalesi bulunmaktadır^{12,31,32}. 1997 ve 1998'de yayınlanan iki çalışmada 3 ay-14 yaş arasındaki çocuklarda bakteriyel- viral menenjit ayrımı için hem kan ve BOS PCT düzeylerini; hem de kan CRP ve interlökin-6 düzeyleri karşılaştırılmıştır^{12,31}. Bakteriyel menenjitli çocukların kan PCT düzeyleri ile viral menenjitli çocukların kan PCT düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuş, ancak her iki çalışmada da BOS'da PCT düzeyleri düşük bulunmuş ve bakteriyel-viral menenjit ayrımı yapılamayacağı belirtilmiştir. Gendrel ve Bouhon'un³² çalışmasında ise yaşları 3 ay-9 yaş arasında değişen altı bakteriyel menenjitli, 12 viral menenjitli hastadan alınan eş zamanlı kan ve BOS örneklerinde PCT düzeyleri çalışılmış ve BOS'da PCT üretimi olmadığı sonucuna varılmıştır. Vaka sayısı az olmakla birlikte çalışmamız; yenidoğanlarda BOS PCT düzeylerini belirleme açısından bir ilk olma özelliğini taşımaktadır. Ancak yenidoğan ve çocukluk çağı menenjitlerinin ayrımında BOS PCT düzeylerinin yeri olup olmadığının belirlenmesi; BOS ve kan PCT düzeyleri arasında bağlantı olup olmadığının açığa çıkartılması için daha çok sayıda vakayı ele alan çalışmaların yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Stoll BJ, Gordo T, Korones SB, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 72-80.
2. Stoll BJ, Gordo T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 63-71.
3. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children* (10th ed). St.Louis: Mosby Year Book, 1998: 415-428.
4. Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier-Hellmann A, Jager L, Reinhart K. Anticatalcin-antibody reaction in different types of human leucocytes indicates procalcitonin content (Abstract). *Shock* 1997; 7: 123.
5. Oberhoffer M, Stonanas I, Russworm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cells in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134: 49-55.
6. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27:34-35.
7. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbard J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
8. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996; 24: 434-436.
9. Dandona P, Nix D, Wilson ME, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608.
10. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 888-892.
11. Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992; 24: 439-442.
12. 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.
13. Bohuon C, Assicot M, Raymond J, Gendrel D. Procalcitonin, a new marker of bacterial meningitis in childhood. *Bull Acad Natl Med* 1998; 182: 1469-1477. [article in French].
14. 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.
15. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1995/96; 1: 331-333.
16. Benoist JF, Mimoz O, Assicot M, Edouard A. Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. *Clin Chem* 1998; 44: 1778-1779.

17. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 666-671.
18. Brunkhorst R, Eberhardt OK, Haubitz M, Brunkhorst FM. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: S199-S201.
19. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-573.
20. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Pediatr* 1997; 86: 209-212.
21. Chisea C, Pacifico L, Rossi A, Panero A, Matruncola M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26: S175-S177.
22. Hatherill M, Sykes K, McIntyre AG, Murdoch IA. Procalcitonin may help differentiate disseminated herpes simplex viral infection from bacterial sepsis in neonates. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 168-169.
23. Schlonka RL, Yoder BA, desJardins SE, Hall RB, Butler J. Peripheral leucocyte count and leucocyte indexes in healthy newborn infants. *J Pediatr* 1994; 125: 603- 606.
24. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematological scoring system. *J Pediatr* 1988; 1112: 761-767.
25. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 331-337.
26. Sourie E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal infection:hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics* 1979; 64: 60-64.
27. Chisea C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 664-672.
28. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin concentration in newborn infants without infection. *Clin Chem* 1998; 44: 1343- 1344.
29. Lapapillone A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998; 351: 1211-1212.
30. Ugarte H, Eliezer S, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
31. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 in bacterial and viral meningitis in children (Abstract). *Presse Med* 1998; 27: 1135-1139.
32. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Intensive Care Med* 2000; 26: S178-181.