

**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİLİ GEBELERDE SERUM**  
**PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Filiz BİLİR**

**SAKARYA-2013**

**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİLİ GEBELERDE SERUM**  
**PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Filiz BİLİR**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN**

**SAKARYA-2013**

## ONAY

Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Selçuk Özden danışmanlığında Araştırma Görevlisi Dr. Filiz Bilir tarafından tez başlığı “Asemptomatik Bakteriürlü Gebelerde Serum Prokalsitonin Düzeyleri” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 11/07/2013.tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Yüksek Lisans/Doktora Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.....  
Enstitü Müdürü

## **BEYAN**

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 14/01/2013 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 24/06/2013

Dr. Filiz BİLİR

## TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum ihtisasım sırasında bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, eğitimimiz için şartları zorlayan, her koşulda bize destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN ve Prof. Dr. Arif SERHAN CEVRİOĞLU'na teşekkür ederim.

Ailesinin bir parçası olmamı vesile kılan Yrd. Doç. Dr. Nermin AKDEMİR'e, biyoistatistik danışmanlığımı yapan Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ'a, asistanlık sürem boyunca acı tatlı anılarımı paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma, beraber çalıştığım tüm hemşire, ebe, sekreter ve sağlık personeli arkadaşlarıma, tezimin çalışılmasında teknik desteği veren mikrobiyoloji bölümü çalışanlarına ve tezim için gerekli maddi desteği sağlayan Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'ne teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana destek olan anneme ve babama, her konuda bana yardımcı olan sevgili eşim Cemil BİLİR' e teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Filiz BİLİR

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ONAY .....	iii
BEYAN .....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
TÜRKÇE ÖZET .....	xii
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) .....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
1. GİRİŞ .....	1
1.1. AMAÇ .....	1
1.2. KAPSAM .....	2
1.3. DAYANAK .....	2
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI .....	3
2.1.1. Asemptomatik Bakteriüri .....	4
2.1.1.1. Gebelerde Asemptomatik Bakteriüri Epidemiolojisi .....	5
2.1.1.2. Tanı .....	5
2.1.1.2.1. İdrar Kültürü .....	5
2.1.1.2.2. Dipslide Kültür .....	6
2.1.1.2.3. İdrar Dipstick Tetkiki .....	6
2.1.1.2.4. Diğer Testler .....	7
2.1.1.3. Gebelerde Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi .....	7
2.1.2. Sistit ve Üretrit .....	11
2.1.3. Akut Pilyonefrit .....	12
2.2. PROKALSİTONİN .....	16
2.2.1. Prokalsitoninin Yapısı .....	16
2.2.2. Prokalsitonin Sentezi .....	17
2.2.3. Prokalsitonin Ölçümü .....	21

2.2.4. Prokalsitoninin Klinik Kullanımı.....	24
2.2.4.1. Dahili bilimler .....	24
2.2.4.2. Pediatri .....	25
2.2.4.3. Onkoloji .....	26
2.2.4.4. Transplantasyon .....	26
2.2.4.5. Cerrahi ve yoğun bakım ünitesi .....	27
2.2.4.6. Travma .....	27
2.2.4.7. Gebelik .....	27
2.2.5. Prokalsitoninin eliminasyonu .....	28
3. MATERYAL VE METOD .....	29
3.1. OLGULAR .....	29
3.2. İDRAR KÜLTÜR VE ANTİBİYOGRAMI .....	30
3.3. DİREKT İDRAR MİKROSKOBİSİ .....	30
3.4. PROKALSİTONİN ÖLÇÜMÜ .....	30
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	31
4. BULGULAR .....	32
5. TARTIŞMA .....	39
KAYNAKLAR .....	44

## KISALTMALAR

AA	: Aminoasit
APACHE II	: Yoğun bakım hastalık şiddeti skorlama sistemi
ASB	: Asemptomatik bakteriüri
Calc-1 gen	: Kalsitonin-1 gen
CCP-1	: Kalsitonin karboksil-terminal, (C-Terminal) peptid-1
Cfu	: Colony forming units
CRP	: C-reaktif protein
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
DMSA	: Dimercaptosuccinic asit
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GA	: Güven aralığı
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
gr	: Gram
hsCRP	: Yüksek sensitif C-reaktif proteini
IL	: İnterlökin
IR	: İnterkuartil aralık
İV	: İntravenöz
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
kDal	: Kilodalton
kg	: Kilogram
kre	: Kreatinin
L	: Litre
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm <sup>3</sup>	: Milimetre küp
MODS	: Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu
MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
ng	: Nanogram



N-PKT	: Aminoprokalsitonin
Örn	: Örneğin
PKT	: Prokalsitonin
PPROM	: Preterm prematür membran rüptürü
PROM	: Prematür membran rüptürü
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RO	: Risk oranı
SAA	: Serum amiloid A
SARS	: Sistemik antienflamatuar reaksiyon sendromu
SD	: Standart sapma
Sedim	: Sedimentasyon
SIRS	: Sistemik Enflamatuar Cevap Sendromu
spp	: Türler
TNF- $\alpha$	: Tümör nekrozis faktör
U	: Ünite
USPSTF	: Amerika Birleşik Devletleri Halk Sağlığı Servisi
ÜSİ	: Üriner sistem enfeksiyonu
WBC	: Beyaz küre sayısı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

<b>Şekil 1:</b> Prokalsitoninin moleküler yapısı .....	17
<b>Şekil 2:</b> Prokalsitonin üretimi ve salınımı.....	19
<b>Şekil 3:</b> Prokalsitonin molekülünün değerlendirilmesi.....	23
<b>Şekil 4:</b> Asemptomatik bakteriüri grubunda üreyen mikroorganizmalar .....	35
<b>Şekil 5:</b> Prokalsitonin pozitifliğinin nullipar ve multipar asemptomatik gebelerdeki sıklığı. ....	37
<b>Şekil 6:</b> Sağlıklı Gebelerde normalden yüksek saptanan enflamatuar belirteçlerin yüzde cinsinden oranları.....	38

## TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 1:</b> Aseptomatik bakteriüri tedavisi .....	8
<b>Tablo 2:</b> Aseptomatik Bakteriüri Gebelerde Sık Kullanılan Antibiyotikler ve Başlıca Yan etkileri .....	10
<b>Tablo 3:</b> Gebelikte Pyelonefritin Tedavisinde Kullanılan İntravenöz Antibiyotik Seçenekleri .....	15
<b>Tablo 4:</b> Gebelikte Pyelonefritin Tedavisinde Kullanılan Oral Antibiyotik Rejimleri.....	16
<b>Tablo 5:</b> Çalışma grubunun Genel Özellikleri.....	32
<b>Tablo 6:</b> Aseptomatik bakteriürisi olanlar ve olmayan gebelerin genel özelliklerinin karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 7:</b> Sedimentasyon değerlerinin ve değişimlerinin ASB ve kontrol grubunda karşılaştırılması. ....	34
<b>Tablo 8:</b> Aseptomatik bakteriürisi olanlar ve olmayan gebelerin İdrar özelliklerinin karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 9:</b> Serum Prokalsitonin düzeylerinin ASB ve kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 10:</b> Antibiyogram sonuçları.....	36
<b>Tablo 11:</b> Aseptomatik bakteriüri ve kontrol grubundaki gebelerin paritetlerine göre değerlendirilmesi.....	36

## TÜRKÇE ÖZET

**Amaç:** Üriner sistem enfeksiyonları gebelikte en sık rastlanılan enfeksiyonlardır ve tedavi edilmedikleri takdirde ciddi maternal ve fetal komplikasyonlarla birliktelik gösterir. Gebelikte en sık görülen idrar yolları enfeksiyonu asemptomatik bakteriüridir (ASB). Zamanında tanı ve tedavi gebelerde akut pyelonefrit ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskini azaltmaktadır. Erken tanı ve prognostik önemini araştırmak amacıyla ASB saptanan gebelerde serum prokalsitonin düzeylerini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Ocak 2012 ve Şubat 2013 tarihleri arası dönemde Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran sağlıklı gebelerden oluşan 39 kontrol ve 30 asemptomatik bakteriürlü toplam 69 gebede serum prokalsitonin ve diğer enflamatuvar belirteç düzeylerini araştırdık.

**Bulgular:** Altmış dokuz hastadan oluşan çalışma grubunun yaş ortalaması 28 (minimum 21, maksimum 42)' tü. Enflamatuvar belirteçlere bakıldığında ise WBC ve sedimentasyon değerleri iki grup arasında da benzer iken CRP değeri ASB' de daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grup arasında diğer biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark bulunamadı. Kontrol grubunun hepsinde serum prokalsitonin düzeyleri negatif (<0,05 ng/ml) olarak belirlendi. Asemptomatik bakteriüri grubunda ise 30 hastanın 9' unda serum prokalsitonin değerleri >0,05 ng/ml (pozitif) iken 21 hastada negatif ölçüldü (chi-kare CI%95, p<0,001). Prokalsitonin pozitif olan hastalarda ise serum prokalsitonin ortalaması 0,07 ng/ml olarak bulundu.

**Sonuç:** ASB'li gebelerde prokalsitonin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Prokalsitonin düzeyleri pozitif olan gebelerde tekrarlayan bakteriüri ve idrar yolu enfeksiyonu da daha yüksek olarak saptandı. Bu bulgu, prokalsitoninin pozitifliğinin, ASB'li gebelerde komplike idrar yolu enfeksiyonları için bir risk faktörü olarak kullanılabilir bir belirteç olabileceğini destekledi.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, asemptomatik bakteriüri, prokalsitonin, üriner sistem enfeksiyonu

## İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

**Objectives:** Urinary tract infections are the most common infections during pregnancy and can cause serious maternal and fetal complications if not treated. The most common urinary tract infection in pregnancy is asymptomatic bacteriuria (ASB). Early diagnosis and treatment of ASB, reduces acute pyelonephritis and the risk of low birth weight infants. We investigate diagnostic value and prognostic significance of blood procalcitonin levels in pregnant women with ASB.

**Materials and Methods:** Between January 2012 and February 2013, serum procalcitonin and other inflammatory marker levels were investigated in 30 pregnant women with asymptomatic bacteriuria and 39 healthy pregnant women as control group (a total of 69 pregnant women) in Sakarya University Research and Training Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology.

**Results:** Mean age of study group (n:69) was 28 (minimum:21, maximum:42). White blood cell count and sedimentation rate values were similar in two groups, CRP values were higher in ASB group with no statistical significance. There was no significant difference between the two group in terms of other biochemical parameters. Procalcitonin levels were measured as  $<0,05\text{ng/ml}$  (negative) in each of control group. Serum procalcitonin levels were  $>0,05\text{ng/ml}$  in 9 of 30 procalcitonin group, while the negative values were measured in remaining 21 patients (chi-square 95%CI,  $p<0,001$ ). Mean procalcitonin level in patients with positive value is  $0,07\text{ng/ml}$ .

**Conclusion:** PCT levels were significantly higher in pregnant women with ASB, recurrent bacteriuria and urinary tract infection were also higher in pregnant women with positive PCT values. This findings support that positivity of PCT can be a marker used as a risk factor for complicated urinary tract infections in pregnant women with ASB.

**Key Words:** pregnancy, asymptomatic bacteriuria, procalcitonin, urinary tract infection

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

## 1. GİRİŞ

### 1.1. AMAÇ

Üriner sistem enfeksiyonları gebelikte en sık görülen enfeksiyonlar olup, tedavi edilmedikleri takdirde ciddi maternal ve fetal komplikasyonlarla birliktelik gösterir (Mittal and Wing 2005, Schnarr and Smaill 2008). Asemptomatik bakteriüri sık idrara çıkma, dizüri, hematüri, idrara çıkma isteği, noktüri, idrarı tutamama ve kaçırma, yan ağrısı, ateş gibi idrar yolu enfeksiyonu semptomları olmaksızın idrarda  $10^5$  cfu/ml bakteri üremesi olmasıdır (Stamm and Hooton 1993). Tedavi edilmeyen ASB gebelerde %30-50 oranında pyelonefrite dönüşebilir. Bu sebeple gebelerde ASB' nin tedavi endikasyonu vardır. Yine tedavi edilmeyen asemptomatik bakteriüri gebelikler %27 oranında prematüriteyle sonlanmaktadır. Zamanında tanı ve tedavi gebelerde akut pyelonefrit ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma risklerini azaltmaktadır (Millar et al 1997, Smaill et al 2007).

Prokalsitonin, 116 aminoasitli moleküler ağırlığı 14.5kDa (kilodalton) olan bir polipeptittir ve kalsiyum düzenleyici hormonu olarak bilinen kalsitoninin öncüsü olan, enfeksiyonlarda tiroid dışı organlardan salınan enflamatuar bir belirteçtir (Meisner 2000). Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda artmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlarda sıkça kullanılan enflamatuar belirteçlere göre daha çabuk yükselip, enflamasyon durumu ortadan kalktığında daha çabuk düştüğü, hastalığın seyrini ve tedavinin izlemini göstermede daha anlamlı olduğu bulunmuştur (Meisner 2000). Asemptomatik bakteriüri prevalansı %2,5-15 arasında olup bölgesel ve ırksal farklılık gösterebilir (Mignini et al 2009). Bu çalışmada asemptomatik bakteriüri gebelerde prokalsitonin düzeyleri ve diğer enflamatuar belirteçlere bakıldı. Çalışmamızın amacı ASB tanısı için gerekli idrar kültür sonuçları beklenene kadar daha hızlı tanı konulabilmesi için prokalsitoninin ABS deki yerini incelemektir.

## **1.2. KAPSAM**

Çalışmamıza Ocak 2012 ve Şubat 2013 tarihleri arası dönemde Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran sağlıklı gebelerden oluşan 39 kontrol ve 30 asemptomatik bakteriürlü toplam 69 gebede serum prokalsitonin ve diğer enflamatuvar belirteç düzeylerini araştırdık.

## **1.3. DAYANAK**

Bu kurallar Yüksek Öğretim Kanunu'nun 19. maddesine ve Sakarya Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 15-1 ve 15-2 maddelerine dayanılarak ilgili çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındıktan sonra hazırlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Üriner sistem enfeksiyonları gebelikte en sık rastlanılan enfeksiyonlardır (Mittal and Wing 2005, Schnarr and Smaill 2008). Üriner sistem enfeksiyonlarından sorumlu olan en sık (%75-90) enfeksiyöz patojen Escherichia coli olup, diğer patojenler ise Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Staphylococcus saprophyticus ve grup B Streptococcus'dur (Campbell-Brown et al 1987, Van Brummen et al 2006, Schnarr and Smaill 2008).

Gebelikte birlikte üriner sistemde bir takım fizyolojik değişiklikler gözlenir. Gebeliğin 6. haftasında başlayan ve 22-24. haftalar arasında en belirgin hale gelen hormonal ve mekanik değişiklikler ile üriner staz ve vesikoureteral reflü riski artmaktadır. Gebelikte hormonal etkiler sonucu gelişen, kalikslerden başlayan ve üreterleri de kapsayan tonus azalması dilatasyon ile sonuçlanır. Üreterlerin boyu uzar, genişler ve kıvrımlı bir hal alır. Böbrek boyutu 1-15cm'e kadar artar. Renal pelvis hacmi 60ml' ye kadar çıkabilir (normal hacmi:10ml). İdrar akımı yavaşlar ve staz gelişir ve toplayıcı sistemde 200ml'ye kadar idrar birikebilir. İdrarın içerdiği yüksek aminoasid ve glukoz nedeniyle mikro-organizmaların üremelerine uygun bir ortam oluşur (Van Brummen et al 2006, Schnarr et al 2008). Üretero-vezikal sfinkterlerdeki gevşeme nedeniyle reflü oluşur ve asendan enfeksiyonlara yatkınlık gözlenir. Gebelikte gastrointestinal sistem motilitesindeki azalma nedeniyle barsaklar da atoni gelişebilir, özellikle sağ böbrek pelvisi barsağa yakındır ve lenfatik geçişle bakteriler böbreğe kolayca ulaşır enfeksiyon geliştirebilirler. Mesane üste doğru yer değiştirir ve ön-arka çapı artar bununla birlikte uterusun yaptığı basınçla idrar çıkarma sıklığı da artar. Gebelikte mesane vaskülaritesi de artar ve tonusu azalır, sonuçta kapasitesi 1500 ml'ye kadar yükselir. Renal plazma akımında %25-50 oranında artış olur ve glomerül filtrasyon oranı %50' ye kadar artabilir. GFR artışına



bağlı olarak serum kreatinin ve BUN seviyelerinde azalma meydana gelir (Harris , Chester and Schreiner 1978).

Gebelikte Başlıca Görülen İdrar Yolları İnfeksiyonları:

- Asemptomatik bakteriüri,
- Sistit-üretit,
- Pyelonefrit (pyelitis Gravidarum).

Üriner sistem enfeksiyonuna yol açan organizmalar normal perine florasının elemanlarıdır (Campbell-Brown et al 1987, Nicolle et al 2005, Schnarr et al 2008).

- Escheria coli(%75-90),
- Klebsiella(%10-15),
- Proteus(%5),
- Pseudomonas,
- Staphylococcus ve
- Grup B Streptococ'lardır.

### **2.1.1. Asemptomatik Bakteriüri**

Asemptomatik bakteriüri dizüri, sık idrara çıkma gibi lokal semptomlar ve ateş gibi sistemik bulgular olmaksızın idrarda bakteri bulunmasıdır. Kesin tanısı için 24 saat arayla bakılan idrar kültüründe aynı üropatojenin  $10^5$ (colony-forming units) cfu/ml veya daha fazla üremesi gerekmektedir (Stamm and Hooton 1993) veya grup B streptokoklar için  $10^5$  cfu/ml daha az sayısında üreme yeterlidir.

Asemptomatik bakteriüri için tarama ve tedavi önerilen gruplar şöyledir (Nicolle 2006)

- Gebeler,
- Transüretal prostat rezeksiyon operasyonu geçirecekler ve
- Mukozal kanamaya neden olacak ürolojik işlem yapılacaklar.

Amerika Birleşik Devletleri Halk Sağlığı Servisi (USPSTF); gebelerde ASB taramasını 12-16 haftalarda veya daha sonraki ilk başvurularında önermektedir (Lin and Fajardo 2008). Gebelerde tarama ve tedavi endikasyonunun olmasının en önemli

sebebi ise tedavi edilmeyen ASB gebelerde %30-50 oranında pyelonefrite yol açabilmesidir (Millar and Cox 1997). Yine tedavi edilmeyen ASB' li gebelerde %27 oranında erken doğum eylemi görülebilmektedir. Tedavi edilmiş asemptomatik bakteriüri olgularında ise pyelonefrit sıklığı ise %1 kadardır (Smaill and Vazquez 2007). Asemptomatik bakteriürinin eradikasyonu ile piyelonefrit riski %70-80 azalmaktadır (Millar et al 1997, Smaill et al 2007). Böylelikle ASB' nin erken tanı ve tedavisi gebelerde akut pyelonefrit, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskini düşürmektedir (Millar and Cox 1997).

#### **2.1.1.1. Gebelerde Asemptomatik Bakteriüri Epidemiolojisi**

Gebelerde asemptomatik bakteriüri prevalansı %2,5-15 arasındadır. Escherichia coli en çok saptanan patojendir (Lumbiganon et al 2009, Mignini et al 2009, Sheiner et al 2009). Gebelerde asemptomatik bakteriüri riskleri arasında üriner sistem hastalık öyküsü, düşük sosyoekonomik durum ve düşük eğitim düzeyi vardır(Schnarr et al 2008, Kovavisarach et al 2009). Tekrarlayan semptomatik veya asemptomatik bakteriüri öyküsü, tedavi edilmemiş vesikoüreteral reflü, böbrek taşı, nörojenik mesane, gebelik öncesi diyabet ve orak hücreli anemi asemptomatik bakteriüri sıklığını arttıran diğer risk faktörleridir (Campbell-Brown et al 1987, Pastore et al 1999, Alvarez 2010).

#### **2.1.1.2. Tanı**

Kesin tanı en az 24 saat arayla bakılan 2 idrar kültüründe aynı patojenin  $10^5$  /ml üremesiyle konulur.

##### **2.1.1.2.1. İdrar Kültürü**

Asemptomatik bakteriüri tanısında idrar kültürü altın standarttır. İdrarın uygun şekilde steril olarak alınması çok önemlidir. Özellikle öncesinde antiseptik solüsyon ve su ile temizlik yapılmalıdır. İlk idrar dışarı atıldıktan sonra orta akım idrarı alınmalıdır. Asemptomatik bakteriüri tanımı için ardışık ( $\geq 24$  saat ara ile) iki kültürde de  $\geq 10^5$  cfu/ml aynı bakterinin üremesi gerekir.

Diğer bir tanım da kateterle elde edilen idrar numunesinde  $\geq 10^2$  cfu/ml tek izole bakteri türünün üremesidir. Numunenin uygun olarak alınması ve çalışılması, yalancı pozitiflikten kaçınılması açısından önemlidir. İdrar kültüründe birden fazla bakteri türünün üremesi ve Lactobacillus veya Propionibacterium varlığı kontaminasyonu düşündürmelidir (Nicolle et al 2005, Schnarr 2008).

Tek bir kültürde bakteriüri saptanması %80 olasılıkla gerçek bakteriüri tanısı koyabilirken iki kültür pozitifliğinde bu oran %95'e çıkmaktadır (Kouri et al 2000). Tanıda altın standart olmasına rağmen sonuçlanması 24-48 saat sürebilmekte ve donanımlı mikrobiyoloji laboratuvarları gerektirmektedir.

#### **2.1.1.2.2. Dipslide Kültür**

Dipslide plastik kürek şeklinde bir tarafı gram- mikroorganizmalar için MacConkey agarıyla, diğer tarafı tüm mikroorganizmalar için sistein-laktoz-elektrolit-eksik agarla kaplıdır. İdrar spesmeninin içine batırılır, 18-24 saat 35<sup>0</sup>C inkübasyona bırakılır. Renk kartelâsında üreyen koloni sayısı bulunur. Ancak bu yöntem üreyen bakteri cinsini vermez. Üreme saptandığında idrar kültürü yapılmalıdır (19). Hızlı kolay ucuz tanı konulabilmesi idrar spesmeninin laboratuara nakli sırasında oluşabilecek kontaminasyon riski olmaması açısından kullanışlı bir yöntemdir (20). Negatif test gebelerde bakteriüriyi %1'den daha az olasılıkla dışlamaktadır (Dorsten and Bannister 1986).

#### **2.1.1.2.3. İdrar Dipstick Tetkiki**

Bachman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, asemptomatik bakteriüriyi taramada hızlı tarama testlerinin tanı değerlerini araştırmışlardır. Üriner dipstick yönteminin duyarlılığını %50, özgüllüğünü %96,9, mikroskopik üriner analizinde lökosit varlığının duyarlılığını %25, özgüllüğünü %99 ve gram boyama yönteminin duyarlılığını %91,7, özgüllüğünü %89,2 olarak bildirmişlerdir (Bachman, Heise, Naessens and Timmerman 1993).

Bir sistemik derlemede idrar dipstick testinin ASB saptamada düşük duyarlılık; değişken özgüllük, pozitif ve negatif tahmin gücüne sahip olduğu görülmüştür (Garingalo-Molina 2000). Gebelerde ASB taramasında kullanılması önerilmemektedir.

#### 2.1.1.2.4. Diğer Testler

Asemptomatik bakteriüri taramasında kullanılan diğer testler;

- Reaktif strip testi (nitrit, protein, eritrosit, lökositesteraz varlığı piyüri olduğunu gösterir),
- Enzimatik tarama testi (katalaz aktivitesi),
- Üriner interlökin-8 (IL-8),
- Mikroskopik üriner analiz (santrifüj edilmemiş idrarın 40 x büyütme mikroskop incelemesinde her sahada  $\geq 1$  lökosit veya Thoma lamında yapılan sayımda  $\geq 10$  lökosit/mm<sup>3</sup> veya santrifüj yapılmış idrarın 40 x büyütme mikroskop incelemesinde her sahada  $> 5$  lökosit görülmesi pyüri olduğunu gösterir) ve
- Gram boyama (40 x büyütme mikroskop incelemesinde 1 bakterinin görülmesi kültürde  $\geq 10^5$  cfu/ml bakteri üreyeceğinin göstergesidir) testleri kullanılabilir.

Fakat birçok çalışmada bu testlerin asemptomatik bakteriüri taramasındaki duyarlılık, özgüllüğü ve pozitif tahmin değerlerinin kültür taramasına kıyasla çok düşük olduğu bildirilmiştir (Bachman et al 1993, Garingalo-Molina 2000, Millar et al 2000, Shelton et al 2001). Asemptomatik bakteriüri taramasında kullanılan üriner interlökin-8 (Shelton, Boggess, Kirvan, Sedor and Herbert 2001) ve hızlı enzimatik tarama testlerinin (Millar, Debuque, Leialoha, Grandinetti and Killeen 2000) duyarlılıkları %70 olarak bildirilmiş olup; asemptomatik bakteriüri olgularının %30'unun yanlış değerlendirilmesine neden olmaktadır.

#### 2.1.1.3. Gebelerde Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi

Asemptomatik bakteriüri tedavisinin maternal ve fetal komplikasyonları azalttığı bilinmektedir. On dört çalışmayı içeren bir meta-analiz çalışmasında, asemptomatik bakteriüri tedavisinin bakteriüri devamlılığını, pyelonefrit insidansını ve düşük doğum ağırlıklı bebek insidansını azalttığı bildirilmiştir (Smaill et al 2007).

Asemptomatik bakteriüride en çok görülen mikroorganizma E.coli'dir. (Mignini et al 2009, Lumbiganon et al 2009).

Diğer sık patojenlar arasında:

- Klebsiella pneumoniae,
- Proteus mirabilis,
- Streptococcus grup B,
- Enterococcus,
- Staphylococcus saprophiticus.

Gebelikte asemptomatik bakteriüri tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin etkinlikleri ve güvenlikleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Gebelikte asemptomatik bakteriüri tedavisinde önerilen rejimler tablo-1' de verilmiştir (Schnarr et al 2008, Guinto et al 2010, Widmer et al 2011). Nitrofurantoin karşı çok sayıda etki mekanizması olması nedeniyle daha az direnç gözlenir. Nitrofurantoinin glukoz -6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan gebelerde kullanımının teorik olarak yenidoğanda hemolitik anemiye neden olabileceği bilinmeli ve doğuma yakın kullanımından kaçınılmalıdır. Yine sülfonamidler de gebelikte ikinci trimesterde kullanılabilir fakat sülfonamidlere karşı direnç oranının yüksek olması ve diğer antibiyotiklere karşı üstünlüğünün olmaması kullanımını kısıtlamaktadır (tablo 2). Ayrıca kinolonların da gebelikte kullanımı kontrendikedir (Schnarr and Smaill 2008).

**Tablo 1:** Asemptomatik bakteriüri tedavisi

Antibiyotik	Doz ve Süre
Fosfomisin trometamol	3 g oral tek doz
Nitrofurantoin	100 mg oral 2x1 (12 saat ara ile) 5 gün
Ampisilin	500 mg oral 4x1 (6 saat ara ile ) 3-7gün
Amoxicillin	500 mg oral 2x1 (12 saat ara ile) 3-7 gün
Amoxicillin-clavulanate	500 mg oral 2x1 (12 saat ara ile) 3-7 gün
Cephalexin	500 mg oral 2x1 (12 saat ara ile) 3-7 gün

İzole edilen E.coli'lerin yaklaşık %40'ı ampisilin ve sulfonamidlere dirençlidir (Widmer, Gülmezoglu, Mignini and Roganti 2011). E.coli direnci yaygın olan bölgelerde ampirik tedavi olarak ampisid ve sulfonamid önerilmez. İlk basamak tedavilere direnç durumunda sefalosporinler alternatif tedavi olarak kullanılabilir ancak bu ajan enterococcus spp'lara karşı etkisizdir (Dashe and Gilstrap 1997). Alt üriner sistem enfeksiyonlarında tek doz fosfomisin kullanımının, 7-10 gün süreyle nitrofurantoin, norfloksasin ve ko-trimoksazol kullanımına karşı anlamlı farkı yoktur (Minassian et al 1998). Antibiyotik seçimi mümkünse antibiyograma göre yapılmalıdır. 1 günlük tedaviler faydalı olmakla birlikte, 7 günlük antibiyotik tedavisi önerilmektedir (Vousden and Shennan 2009).

**Tablo 2:** Asemptomatik Bakteriüri Gebelerde Sık Kullanılan Antibiyotikler ve Başlıca Yan etkileri

<b>Antibiyotikler</b>	<b>Avantajları</b>	<b>Dezavantajları</b>
Amoksisilin	Terotejenite gösterilememiş	Yüksek rezistans
Sefalosporin	Terotejenite gösterilememiş	Enterokoklara karşı etkisiz
Nitrofurantoin	Terotejenite gösterilememiş; bakteriyel resistans hızında az değişiklik (E coli, Enterococcus fecalis)	Proteus ve Pseudomonas spp.'lere etkisiz. G6PD olan yenidoğanda sarılık, kernikterus ve akut hemolitik anemi
Trimetoprim-sulfamethoksazol	Yüksek rezistans	İlk trimesterde kullanıldığında nöral tüp defekti, sulfonamid 32. gebelik haftasından sonra kaçılınmalı sarılık kernikterus ve G6PD olan yenidoğanlarda hemolitik anemi yapabilir.
Fosfomisin	Tek doz etkilidir	Gebelerde kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlı

Asemptomatik bakteriüri tedavisinde %30 oranında başarısızlık görülebilmekte olup; antibiyotik tedavisinin tamamlanmasından bir hafta sonra idrar kültürü tekrar edilmelidir. Tekrar edilen kültür pozitif ( $\geq 10^5$  cfu/ml) ve aynı bakteri ise, farklı bir antibiyotik rejimi kullanılmalıdır. Ayrıca daha önce kullanılan tedavi rejimi kısa süreli ise (örneğin 3 gün) bir sonraki tedavide mutlaka daha uzun süreli rejim (7 gün)

uygulanmalıdır. Tekrar edilen kültür pozitif ve farklı bakteri ise yeni kültür sonucuna göre uygun antibiyotik seçilmelidir. Gebelik boyunca persistan ve rekürren bakteriüri açısından aylık kültürlerle takip edilmelidirler. İki veya daha fazla tedavi kürüne rağmen tekrarlayan asemptomatik bakteriüri olgularında gebelik boyunca Nitrofurantoin (50-100 mg yatmadan önce) profilaksisi ve bu hastaların yakın takibi önerilmektedir (Brown et al 2010, Thomas et al 2011, Widmer et al 2011, Schneeberger et al 2012).

### **2.1.2. Sistit ve Üretrit**

Akut sistit; klinik olarak sistemik hastalık bulgusu olmadan sık idrara çıkma, dizüri, taşma inkontinansı ve kötü kokulu idrar ile kendini gösteren mesanenin enfeksiyonudur (SchnarrandSmaill 2008). Gebelikte akut sistit sıklığı %1,3-2,3 olarak bildirilmiştir (Harris et al 1981,Mazor-Dray et al 2009). Gebelikte akut sistit; düşük doğum ağırlıklı bebek, preterm doğum eylemi ve pyelonefritle ilişki bulunmamıştır (Schnarret al 2008, Vazquezet al 2011). Bunun muhtemel sebebi olarak, olguların semptomatik olmasından dolayı erken tanı ve tedavi edilmesidir.

Akut sistit tanısı için semptomların varlığı ve idrar kültürü gereklidir. İdrar mikroskopisi ve reaktif strip test de hızlı tanıda yardımcı olmaktadır ancak sadece piyüri akut sistit tanısı için yetersizdir. Klinik uygulamada akut sistit semptomları olan hastada, idrar kültürü, mikroskopisi ve reaktif strip testleri bir arada kullanılır. Mikroskopi (lökosit görülmesi) ve veya dipstick testinin pozitif (nitrit ve lökosit esteraz) olması durumunda akut sistit muhtemeldir ve ampirik tedavi başlanabilir (Schnarr and Smaill 2008). Clamidy etkenli sistitte kültürde üreme görülmez (steril piyüri) ancak bu etkene bağlı enfeksiyonlarda genelde tabloya müköpürülen servisit eşlik eder.

Gebelikte akut sistit tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin etkinlikleri, antibiyotik değişikliği ihtiyacı, tekrarlayan enfeksiyon oranları, preterm doğum sıklığı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve güvenlikleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (Vazquez and Abalos2011). Gebelikte akut sistit tedavisinde önerilen rejimler ile asemptomatik bakteriüri tedavisindeki rejimler aynı olup, tablo-1' de özetlenmiştir, sadece farklı olarak Clamidy etkenli sistitte eritromisin kullanılır.



Akut sistitin takibinde antibiyotik tedavisi tamamlandıktan bir hafta sonra idrar kültürü kontrolü yapılmalıdır. Ayrıca persistan veya rekürren bakteriüri açısından gebelik boyunca aylık kültür takibi önerilmektedir. Persistan veya rekürren bakteriüri saptandığında mutlaka diyabet ve üriner sistem anomalisi açısından değerlendirilmeli ve antibiyotik tedavisi yeniden planlanmalıdır (Pfau et al 1997, Schnarret al 2008, Schneeberger et al 2012). Rekürren sistit olgularında supresyon tedavisi (nitrofurantoin 50-100 mg veya cephalexin 250-500 mg postkoital veya yatmadan önce) öneren otörler bulunmaktadır. Ancak güncel olarak supresyon tedavisi (günlük nitrofurantoin) ile yakın takip (düzenli kültür takibi ve kültür pozitifliğinde antibiyotik tedavisi) arasında rekürren enfeksiyon ve preterm doğum oranları açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Schneeberger, Geerlings, Middleton and Crowther 2012). Fakat Pfau ve Sacks (1997) gebelik öncesi rekürren sistit hikâyesi olan olgularda; gebelik boyunca postkoital nitrofurantoin (50 mg) veya cephalexin (250 mg) tek doz uygulamasının rekürren enfeksiyonları anlamlı olarak azalttığını bildirmiş ve bu olgularda postkoital profilaksi önerisinde bulunmuşlardır.

### **2.1.3. Akut Pleyonefrit**

Akut pyelonefrit renal parankim inflamasyonu olup, asemptomatik bakteriüri ve akut sistitin aksine, acil ve agresif tedavi gerektiren, ciddi ve ateşli bir hastalıktır. Üriner sistemi içine alan en ciddi enfeksiyondur ve gebelikte en sık üriner sistem kaynaklı hastaneye yatış nedenidir. Semptom olarak; yan ve sırt ağrısı, kostavertebral açı hassiyeti, ateş (>38°C), bulantı, kusma ve sistit bulguları gözlenir (Hill et al 2005, Schnarret al 2008, Dawkinset al 2012, Jolleyet al 2012).

Gebelikte akut pyelonefrit sıklığı %0,71-1,4 olarak bildirilmiştir (Hill et al 2005, Brown et al 2011, Dawkinset al 2012). Akut pyelonefrit için en önemli risk faktörü tedavi edilmemiş asemptomatik bakteriüri (%30-40 akut pyelonefrit gelişir) olgularıdır. Asemptomatik bakteriürinin eradikasyonu ile pyelonefrit riski %70-80 oranında azalmaktadır (Millaret al 1997, Smaill et al 2007). Diğer risk faktörleri olarak nulliparite, genç yaş, diyabet ve orak hücreli anemi gösterilmektedir (Hill et al 2005, Dawkinset al 2012). Akut pyelonefrit olguları gebelikte en sık ikinci trimesterde görülür. Hill ve arkadaşları akut pyelonefrit olgularının %53'ünü ikinci trimesterde, %26'sını üçüncü trimesterde ve %21'ini birinci trimesterde tespit

etmişlerdir (Hill et al 2005). Dawkins ve arkadaşları da olguların %58,8'inin ikinci trimesterde, %28,5'inin üçüncü trimesterde ve ancak %14,7'sinin birinci trimesterde olduğunu bildirmişlerdir (Dawkinset et al 2012).

Akut pyelonefrit tanısında, sistemik semptomların varlığı ve idrar kültürü altın standarttır. İdrar mikroskopisi ve reaktif strip test de hızlı tanıda yardımcı olabilir. Dawkins ve arkadaşlarının pyelonefrit olgularında yaptığı araştırmada, olguların %96'sında bel ağrısı, %84,6'sında karın ağrısı, %70,2'sinde dizüri, %64,4 ateş (>38°C) ve %51,9'da üşüme–titreme ve ayrıca olguların %67'sinde sağ kostavertebral açı hasiyeti, %19'unda da solda ve %14'ünde bilateral kostavertebral açı hassasiyeti olduğunu tespit etmişlerdi. İdrar analizinde olguların %81,4'ünde piyüri, %29,4'ünde nitrit pozitifliği, %38,2'sinde mikroskopik hematüri ve yine olguların %56,7'sinde pozitif idrar kültürü olduğunu bildirmişlerdir (Dawkinset al 2012).

Ayırıcı tanısında: erken doğum eylemi, apendisit, ablasyo plasenta, myom dejenerasyonu, hiperemesis gravidarum, preeklampsi, bazal pnömoni, over kisti torsiyonu, nefrolitiazis ve renal kolik düşünülmelidir (Hill et al 2005).

Gebelikte pyelonefrit perinatal komplikasyonlarla da ilişkili olup, anemi (%23), bakteriyemi (%17), solunum yetmezliği (%7) renal fonksiyonlarda bozulma (%2), preterm doğum tehdidi (%32), preterm doğum (%17) ve intrauterin gelişim geriliği (%6) gözlenebilir (Jolley et al 2006, Dawkins et al 2012). Ayrıca ciddi pyelonefrit olgularında septik şok, akut respiratuvar distress sendromu, abse ve süpüratif pyelonefrit ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Yine maternal ölümlerin varlığı da bildirilmiştir (Schnarr et al 2008, Jolley2006). Jolley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaneye yatırılan pyelonefrit olgularının %3,77'sinde preterm doğum tehdidi, %0,77'sinde sepsis, %0,77'sinde akut solunum yetmezliğinin ve ölümlerin geliştiği bildirilmiştir (Jolley et al 2012).

Gebelikte pyelonefrit olguları öncelikle hastaneye yatırılmalı, sistematik değerlendirme, genişspektrumlu intravenöz (İV) antibiyotik ve destek tedavisine başlanmalıdır. İV antibiyotik tedavisine ampirik olarak başlanır ve ateşsiz 24-48 saatlik döneme kadar kullanılır (Schnarr et al 2008, Brown et al 2010, Dawkinset al

2012). İV tedavide kullanılan rejimler tablo-3'te verilmiştir. Daha sonra 10-14 günlük oral antibiyotik tedavisi ile devam edilir (tablo 4). Gebelikte pyelonefrit tedavisinde kullanılan antibiyotikler arasında etkinlik ve güvenlik açısından fark gözlenmemiştir (Vazquez et al 2011). Kültür sonuçları ile hem tanı doğrulanır, hem de antibiyotiğin duyarlılığı değerlendirilir. Tedaviye başladıktan sonra sürekli klinik olarak düzelme yok ise olgu tekrar değerlendirilmelidir. İdrar ve kan kültürü tekrarlanmalı, ultrasonografi veya MRI ile üriner sistem değerlendirilmeli ve klinik olarak kötüleşen hastalarda antibiyotik rejimi ve süresi tekrar gözden geçirilmelidir.

Antibiyotik tedavisi tamamlandıktan bir hafta sonra kontrol idrar kültürü alınmalı ve gebelik boyunca 4-6 haftada bir idrar kültürü tekrarlanarak takip edilmelidirler (Brown et al 2010, Vazquez et al 2011, Schneeberger et al 2012). Gebelikte pyelonefrit olgularının %6-8'inde rekürren enfeksiyonlar gözlenebilir (Brown et al 2010). Rekürren pyelonefrit olgularında günlük baskılayıcı tedavi (cephalexin-nitrofurantoin) öneren yayınlar olmasına rağmen (Lichtenberger and Hooton 2011); son olarak 2012 de yapılan Cochrane metaanalizinde nitrofurantoin supresyon tedavisi ile birlikte yakın takip edilen olgular ile sadece yakın takip edilen olgular arasında rekürren enfeksiyon ve preterm doğum oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar tespit edilmediği bildirilmiştir (Schneeberger et al 2012).

**Tablo 3:** Gebelikte Pyelonefritin Tedavisinde Kullanılan İntravenöz Antibiyotik Seçenekleri

<b>Antibiyotik</b>	<b>Doz</b>
<b>Ceftriaxone</b>	1-2 gr 1x1
<b>Ampisilin (+Gentamicin)</b>	1 gr 4x1
<b>Gentamicin</b>	1,5-3 gr 1x1
<b>Ticarcilin</b>	3,2 gr 3x1
<b>Piperacilin</b>	4 gr 3x1
<b>Aztreonam</b>	1 gr 2x1
<b>Piperacilin+Tazobactam</b>	3,375 gr 4x1
<b>Ticarcilin+Clavulanate</b>	3,1 gr 4x1
<b>Meropenem</b>	1 gr 3x1
<b>İmipenem</b>	500 mg 3x1

**Tablo 4:** Gebelikte Pyelonefritin Tedavisinde Kullanılan Oral Antibiyotik Rejimleri

<b>Antibiyotik</b>	<b>Dozu ve Süre</b>
<b>Amoxicillin-clavulanate</b>	500 mg 2-3x1 (14 gün)
<b>Cephalexin</b>	500 mg 2x1 (10 gün)
<b>Cefpodoxime</b>	200 mg 2x1 (10 gün)
<b>Trimethoprim-Sulfamethoxazole</b>	160/800 mg 2x1 (14 gün) (2. trimesterde kullanılabilir)

## **2.2. PROKALSİTONİN**

### **2.2.1. Prokalsitoninin Yapısı**

PKT, 116 aminoasitli ve moleküler ağırlığı 14.5kDa (kilodalton) olan bir polipeptittir ve kalsiyum düzenleyici hormon olarak bilinen kalsitoninin öncüsüdür (Oczenski et al 1998, Gandrel et al 2000, Maruna et al 2000, Meisner 2000, Ruokonen et al 2002, Carrol et al 2002). PKT, 11.p-15,4 kromozom üzerine yerleşmiş Calc-1 geni tarafından kodlanır ve proteolitik bölünme ile PKT üretilir. Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 amino asitlik öncül protein olan preprokalsitonin translasyonu sonrası oluşan moleküler ağırlığı yaklaşık 16 kilodalton olan preprokalsitonin oluşur. Prokalsitonin amino asit zincirinin 60-91 amino asitleri arasındaki 32 amino asitlik kalsitonin hormonu spesifik proteoliz ile PKT, preprokalsitoninden sentezlenir (Gandrelet al 2000, Meisner 2000). Otuziki aminoasitli matür kalsitonin, immatür kalsitoninin karboksil terminalinden glisinin kısaltılması ve peptidil-glisin-amidating-monooksijenaz enzimi tarafından amidasyonu ile oluşur. Sağlıklı insanlarda periferel dolaşımda düşük konsantrasyonlarda PKT, matür kalsitonin, CCP-1, kalsitonin-CCP-1 ve diğer ilişkili peptidler bulunur. Ancak insanlarda sadece matür kalsitoninin biyolojik aktivitesi bulunmaktadır.

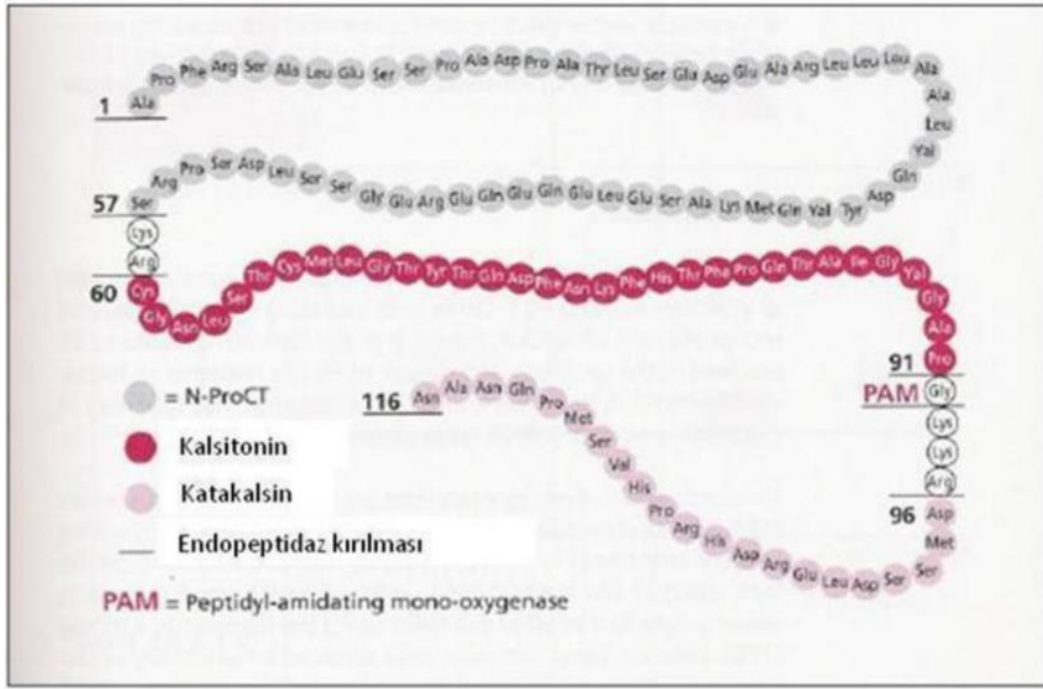
Prokalsitonin üç bölümden oluşur: (Şekil 1)

1-Amino terminal, (N-terminal bölgesi) (aminoprokalsitonin,N-PKT)

2-İmmatür kalsitonin

3-Kalsitonin karboksil-terminal, (C-Terminal) peptid-1( CCP-1-katakalsin).

Prokalsitonin moleküler yapısı (Christ-Crain et al 2005)

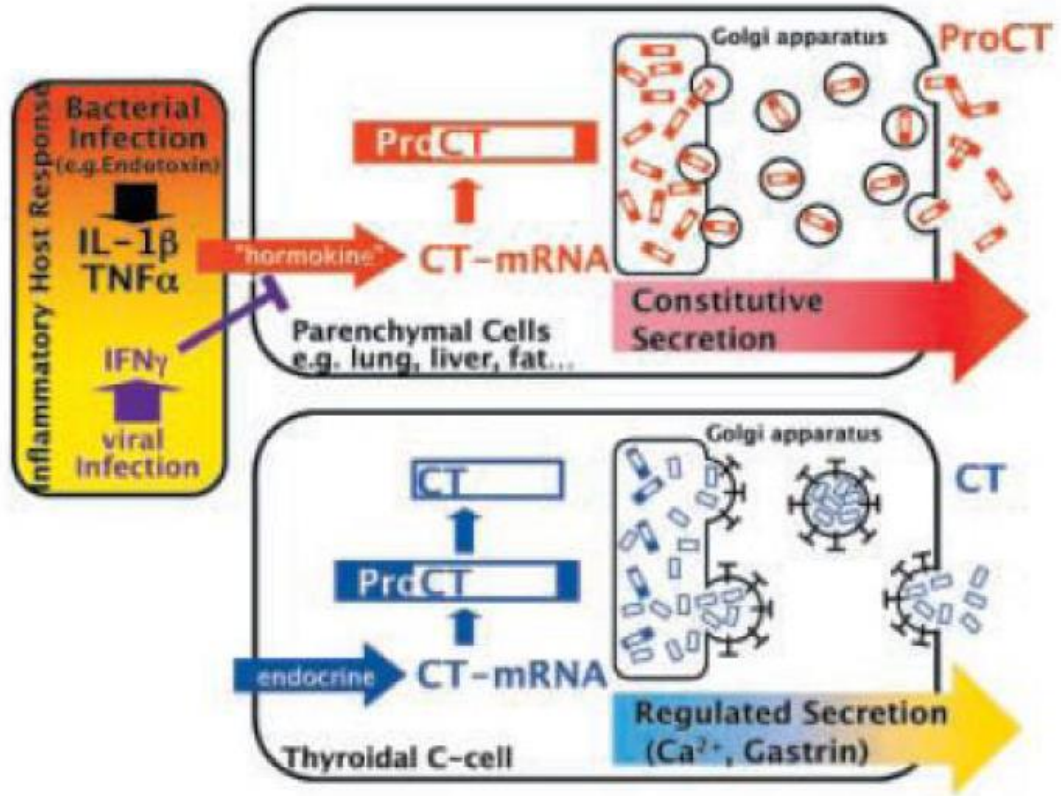


Şekil 1: Prokalsitoninin moleküler yapısı (Christ-Crain et al 2005).

### 2.2.2. Prokalsitonin Sentezi

Hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından Calc-1 gen transkripsiyonu ile oluşan PKT'nin intrasellüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır (Ozenski et al 1998, Meisner 2000). Tiroidektomili hastalarda yüksek PKT seviyelerinin saptanması bakteriyel enfeksiyonlarda artmış PKT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığını kanıtlamaktadır (Gandrel et al 2000, Maruna et al 2000, Meisner 2000). Bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak sentezlenen ve salınan PKT'nin karaciğer gibi çeşitli organlara ait makrofaj ve monositleri de içeren hücrelerde üretildiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda insan monosit hücrelerinde semikantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile

indüklenmiş PKT mRNA gösterilmiştir (Assicot et al 1993). Monneret ve arkadaşları, periferik kan hücrelerine lipopolisakarit ile bir uyarı verdiklerinde IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 gibi sepsiste rol oynayan sitokin düzeylerinin arttığını fakat PKT düzeyinde herhangi bir değişme olmadığını gözlemlemişlerdir (Monneret et al 1997). Aynı araştırmacılar, ortama sepsis patogeneğinde rol oynayan endotel kaynaklı nitrik oksit eklediklerinde, PKT düzeyinde yine herhangi bir değişiklik saptamamışlardır. Bu çalışma, PKT kaynağının periferik kan hücreleri olmadığını ortaya konmuştur. Halen, enfeksiyon sırasında, salgılanan PKT'nin kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte karaciğer, akciğer, pankreas ve barsaklardaki nöroendokrin hücrelerden salgılanabileceği düşünülmektedir (Carrol, Thomson and Hart 2002). Sepsis olan hamsterlarda, kalsitonin-mRNA ekspresyonunun karaciğer, böbrek, pankreas ve beyin gibi ekstratiroidal dokularda, sağlıklı kontrollerin tiroid C-hücrelerindeki kadar fazla olduğu gösterilmiştir (Muller et al 2001). İnsanlarda da sepsiste, yağ dokularını da içeren ekstratiroidal hücrelerde, mRNA ekspresyon cevabı ve Calc-1 gen transkripsiyon induksiyonu gösterilmiştir (Linscheid et al 2003). Sağlıklı insanlarda baskılanmasına karşın, septik koşullarda ekstratiroidal dokular inhibisyonu ortadan kalkmakta ve Calc-1 gen transkripsiyonu ile kalsitonin prekürsörlerinin üretimi olmaktadır. Calc-1 gen transkripsiyon ve PKT sekresyon stimülasyonu sadece bakteriyel endotoksin ve ekzotoksinlere özgü değil, enflamatuvar cevabın ve bazı sitokinlerin de sonucudur. IL-1, insan adipositlerindeki kalsitonin mRNA'sının ve PKT sekresyonunun güçlü bir stimülatörüdür (Linscheid et al 2003). Bakteriyel sepsis olmaksızın, ciddi SIRS (Sistemik Enflamatuvar Cevap Sendromu) olgularında yüksek konsantrasyonlarda PKT saptanmaktadır (Mitaka 2005) Ancak sepsis ve sistemik enflamasyonda ilginç olarak kalsitonin oranlarında artış olmaması, alternatif bir enzimatik yolu akla getirmektedir (Dandona et al 1994, Whang et al 1998) (Şekil 2).



**Şekil 2:** Prokalsitonin üretimi ve salınımı (Linscheid et al 2003).

Bakteriyel endotoksinlerin injeksiyonu sonrası gelişen hızlı PKT yükselmesinin proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel endotoksinin intravenöz injeksiyonu sonrası, TNF- $\alpha$  ve IL-6 artışını PKT artışı takip etmektedir. Endotoksin injeksiyonu sonrasında TNF- $\alpha$  90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada doruk değerine ulaşmaktadır. PKT konsantrasyonları ise 3-6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8. saatlerde en yüksek değerlere ulaşmaktadır. PKT artışına rağmen, endotoksin injeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerleri yükselmemektedir. Enflamasyon durumu sona erdiğinde, IL-6'nın düşüşünden sonra PKT değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PKT'nin TNF- $\alpha$  ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (Meisner 2000).

Ayrıca nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte TNF, IL-1, IL-2 ve IL-6 verilmesi de PKT düzeyini artırmaktadır. TNF ya da IL-2 kullanılan kanserli hastalarda PKT'nin



önemli miktarda salınımı gözlenmektedir (Meisner 2000). TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonunda, cerrahi sonrasında, viral enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselebilir. (Meisner 2000). IL-6, ciddi hastalıklarda immün yanıtı gösteren oldukça güvenilir bir parametredir. Güncel çalışmalar sepsisin şiddeti ile orantılı olarak IL-6 düzeylerindeki artışı doğrulamıştır. Ancak PKT'nin, sepsisin seyri ve prognozunda IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmektedir (Meisner 2000). IL-8 plazma konsantrasyonları enfeksiyon dışı etiyolojilerde anlamlı düzeyde farklıdır. Ödematöz ve steril pankreatitli hastalar ile enfeksiyöz pankreatitli hastalar karşılaştırıldığında IL-8'in, PKT'ye göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir (Meisner 2000). Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş PKT'de görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda; tekrarlayan endotoksin enjeksiyonları TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, PKT değerlerinde belirgin bir azalma yapmamıştır. PKT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (Meisner 2000).

Gönüllü insanlara E.Coli toksini enjekte edilmiş ve 1-3 saat içinde ateş, titreme, myalji gibi semptomlar görülmüştür. Dört saat sonra PKT konsantrasyonları artmaya başlamış, 6 saat sonra pik yapmış, 8 ila 24 saat boyunca plato çizmiştir (Whanget al 1998). Diğer enflamasyon belirteçleri ile kıyaslandığında PKT, daha geç pik yapmaktadır (TNF-alfa; 90 dakika ve IL-6; 3 saat). Ancak bu sitokinler 6-8 saat içinde normal düzeylere dönmektedir. Dolayısıyla, sınırlı ölçüm zamanı nedeni ile kullanım alanları daralmaktadır. CRP, 12-24 saatte yükselir ve 20 ila 72 saat boyunca plato çizer ve 3-7 gün yüksek kalır. PKT konsantrasyonları ise 2-3 gün sonra normale döner. Bu nedenle PKT'nin hastalığı monitörize etmede doğal bir avantajı bulunmaktadır (Schneider and Lam 2007).

1991'de PKT tanımlandığında sadece ciddi bakteriyel sepsiste yükseldiği düşünülmüştür. Günümüzde PKT'nin otoimmün hastalıklar, ciddi travmalar, cerrahi sonrası, yanıklar, kardiojenik şok, fungal ve parazitik enfeksiyonlarda yükseldiği gösterilmiştir (Schneider and Lam 2007). Ancak ayırıcı tanıda, PKT konsantrasyonlarındaki artış miktarı önem kazanmaktadır. En yüksek konsantrasyonlar ( $\geq 10$  ng/mL) bakteriyel enfeksiyonlarda ve travma sonrası

multiorgan yetmezliği durumlarında görülmektedir (Wanner et al 2000). 0,5 ng/mL ve 10 ng/mL arası değerler sepsisi işaret eder. 0,5 ng/mL nin altındaki değerlerde sepsis olası değildir ancak lokalize enfeksiyonlar görülebilir. Örneğin; antibiyoterapi gereksinimi olan alt solunum yolu enfeksiyonlarında 0,25 ng/mL ile 0,5 ng/mL arası PKT değerleri saptanmıştır (Christ-Crainet al 2004).

PKT' nin biyolojik rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Sepsiste yıkıcı rolü olduğu bilinmektedir. PKT, septik peritonit oluşturulan hamsterlara enjekte edildiğinde, ölüm oranı iki katına çıkmış, PKT reaktif antiserum verildiğinde ise yaşam süreleri uzamıştır (Nylen et al 1998). PKT'nin sepsis hasarındaki rolü, sepsis tanısındaki rolünü de desteklemektedir.

### **2.2.3. Prokalsitonin Ölçümü**

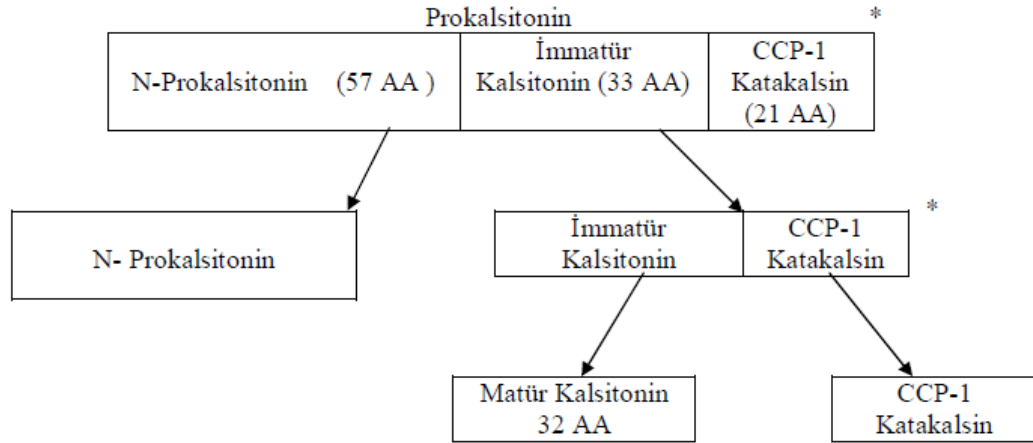
Prokalsitonin vücut dışında değerlendirildiğinde, oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Aynı zamanda tekrarlayan dondurma ve eritme işlemleri de plazma PKT konsantrasyonları üzerine belirgin bir etki göstermez. Arteriyel ve venöz kan örnekleri arasında da plazma PKT konsantrasyonları bakımından bir fark bulunmamıştır. Arter kanındaki % 4,1'lik bir fark göz ardı edilmektedir. Farklı tipte antikoagülanlarla hazırlanan serum ve plazma örneklerindeki PKT konsantrasyonları karşılaştırıldığında, sadece lityum-heparinize plazmada bir fark bulunmuştur. Ancak bu fark çok küçüktür ve ortalama % 8 kadardır. Plazma örneklerini depolamada, +4°C'de depolamaya göre +25 °C'de depolamada oluşan PKT konsantrasyonundaki kayıp oldukça düşüktür. Oda ısısındaki depolamada 24 saat sonra PKT konsantrasyonunda % 12,4 kayıp olurken, +4 °C'deki depolamada % 6,3 oranında kayıp gerçekleşmektedir. Prokalsitonindeki bu kayıplar ilk saatlerde maksimumdur. Bu saatlerde saat başına kayıp % 2,13 iken, 6 saat sonrasında kayıplar saat başına % 0,21'e inmektedir (Meisner 2000, Whicher 2001). Özetle; PKT, in vivo koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25- 30 saat kadardır (Meisner 2000). PKT düzeylerinin ölçümü; oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin olması nedeniyle kolaydır (Gandrelet al 2000, Whicheret al 2001).

Gereksinim olmasına karşın, günümüzde sadece 116 aminoasitli prokalsitonini ölçen bir yöntem yoktur. Her ölçüm yöntemi, farklı miktarlarda kalsitonin prekürsörlerini

de ölçüme dahil etmektedir (Becker, Snider and Nylen 2008). Bu nedenle günlük minimal prokalsitonin artışlarını analiz edebilecek sensitif ölçüm yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Nylen et al 2003, Muller et al 2004). 1995 yılında araştırmacılar, prokalsitoninin aminoterminal bölümü yanında intakt prokalsitonin prohormonunu da ölçen bir yöntem geliştirdiler (Nylen et al 1995). Araştırma amaçlı kullanılan bu yöntem normal düzeyleri ( $0,033 \pm 0,003$  ng/ml) olarak ölçmüştür (Snider, Nylen and Becker 1997). Birçok çalışmada bu yöntemin sistemik enflamasyonu ve sepsisi değerlendirmedeki yararı araştırılmıştır (Snider et al 1997, Whanget al 1998, Ammori et al 2003) Yapılan çalışmaların birçoğunda kullanılan immunoluminometrik yöntem, (LUMI test, BRAHMS, Henningsdorf, Germany) prokalsitonin prohormon, conjoined kalsitonin segment ve CCP-1'i ölçer. Bu yöntemin sensitivite sınır değeri 0,08 ng/mL (en düşük standart değer) gibi görünmesine karşın, fonksiyonel sensitivite düzeyi 0,5 ng/mL dir (Becker et al 2008). Ancak bazı araştırmacılar 0,5 ng/mL düzeyini fonksiyonel sensitivite sınırı olarak kabul etmemektedir (Bossink et al 1999, Liaudat et al 2001, Boussekey et al 2005, Stucker et al 2005, Thayvil et al 2005, Uzzan et al 2006). Ayrıca 0,5 ng/mL değeri normal değerlerin ortalamasının on katının üzerinde olduğundan ılımlı prokalsitonin artışları gözden kaçmaktadır (Becker et al 2008, Meisner et al 1998). Günümüze kadar yapılan çalışmaların birçoğunda kullanılan test, sensitivitesi düşük olan LUMI testtir. Düşük sensitiviteye sahip LUMI test ölçümleri sepsis ve bakteriyemi olan birçok hastada kesin olmayan, fonksiyonel sensitivite sınırının altında prokalsitonin değerlerinin çıkmasına neden olmaktadır. Bu hastaların bazılarında daha duyarlı yöntemlerle ölçülebilecek gerçek prokalsitonin artışları söz konusu olabilir. Örneğin; intravasküler kateteri olan hastalarda günlük prokalsitonin monitorizasyonu bakteriyemiyi daha önce tesbit edebilir ve viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyonlardan ayırarak gereksiz antibiyotik kullanımını ortadan kaldıracaktır (Becker et al 2008). Yakın geçmişte daha duyarlı olan 2. kuşak bir yöntem (Kryptor assay, BRAHMS) geliştirilmiş ve birçok çalışmada kullanılmıştır (Becker et al 2008, Snider et al 1997). Doğrulayıcı çalışmalara gereksinim olmasına rağmen, Kryptor ile seri ölçümlerde ılımlı PKT artışları saptanabilmektedir. Klinikte küçük konsantrasyon değişimlerini gösterebilir ve birçok örnek düşük maliyetle günlük olarak ölçülebilir. Kryptor ile PKT ölçümü, alt solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik gereksinimini belirlemede kullanılmış ayrıca üst

solunum yolları ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında da etkinliği değerlendirilmiştir (Christ-Crain et al 2004, Briel et al 2005, Stolz et al 2007). Bu çalışmaların güvenilirliği kanıtlandığı takdirde gereksiz tedaviler azaltılarak, rezistan bakterilerin artışı engellenebilir. Üstelik bakteriyel bir enfeksiyonun kesin varlığında, bu yöntemle antibiyoterapi etkinliği değerlendirilebilir (Stolz et al 2007). LUMI test, Kryptora oranla 8 kat daha düşük duyarlılığa sahiptir. Tüberküloza bağlı pnömonilerde, pnömokistlerde, lejyonella ve SARS gibi durumlarda LUMI test ile prokalsitonin ölçümlerinin duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle ayırıcı tanı için daha duyarlı yöntemlerle ölçümler gerekmektedir (Chua et al 2004, Herrlinger et al 2004, Korczowski et al 2004, Maniaci et al 2008).

PKT için kullanılan mevcut ölçüm yöntemleri, immatür kalsitonin, katakalsin ve diğer kalsitonin prekürsörlerine karşı 2 antikor kullanır (Schneider and Lam 2007) (Şekil 3).



**Şekil 3:** Prokalsitonin molekülünün değerlendirilmesi.

Ticari olarak bulunan ölçüm yöntemleri (\*) ile işaretli kalsitonin ve CCP-1 peptidine karşılaşılan antikor ölçümüne dayanır.

Sağlıklı bireylerde PKT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut PKT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0,1 ng/ml). PKT' nin 0,5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir (Meisner 2000).

Plazma PKT konsantrasyonu 0,5-2 ng/ml arası ise hafif yükselmiş, 10 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, 1000'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Bu kadar yüksek PKT değerleri sadece ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de çoklu organ yetmezlik sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome-MODS) ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel ya da paraziter olmayan hastalıklarda PKT değerleri genellikle <2 ng/ml olarak bulunur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste PKT plazma konsantrasyonları 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değişen düzeylerde saptanmıştır (Meisner 2000).

#### **2.2.4. Prokalsitoninin Klinik Kullanımı**

##### **2.2.4.1. Dahili bilimler**

Demirbağ ve arkadaşları yoğun bakım biriminde 15'i (%37,5) sepsis, 11'i (%27,5) ağır sepsis ve 14'ü (%35) septik şok tanısı ile izlenen 40 hastada PKT, TNF- $\alpha$  ve CRP düzeylerini karşılaştırmışlar. PKT düzeyinin septik şoklu olgularda en yüksek düzeyde olduğu, bunu sırasıyla ağır sepsis ve sepsisli olguların izlediği görülmüş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirlenmiştir ( $p<0,01$ ). Böylece PKT düzeyindeki artışın hastalığın şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiş ve sepsisin prognozunu belirlemede önemli bir parametre olabileceği düşünülmüştür (Demirbağ, Özden, Gödekmerdan, Cihangiroğlu ve Kalkan2003). Yukioka ve arkadaşları (2001) 35 hastalık bir çalışmada enfeksiyon dışı nedenlere bağlı SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) ile sepsis olgularını karşılaştırmışlar ve sepsisli olgularda PKT düzeyinin arttığı ancak CRP düzeylerindeki artışın anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir. Böylece sepsisin bakteriyel nedenlerle gelişip gelişmediğinin belirlenmesinde PKT düzeyinin kullanılabilceği gösterilmiştir (Yukioka, Yoshida, Kurita and Kato 2001). Viral enfeksiyonların bir kısmında akut faz yanıtı olarak CRP ve bazı sitokinlerin düzeyinde artış gözlenirken, PKT düzeyinde artış görülmemektedir. Bakteriyel enfeksiyonların belirlenmesinde, PKT'deki artışın CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi akut faz göstergelerine göre daha duyarlı ve özgül olduğu ileri sürülmektedir. PKT, ciddi bakteriyel enfeksiyonların aktivitesini ve prognozunu izlemek için de kullanılabilir. Devamlı yüksek kalan veya yükselmeye devam eden PKT düzeyi hastalığın devam ettiğini ve prognozun kötü olabileceğini, PKT

düzeyinde azalma ise uygulanan tedaviye alınan yanıtı ve prognozun da iyi olabileceğini gösterir (Assicot et al 1993, Bistran 1999, Carrol et al 2002).

Prokalsitonin, klinikte bakteriyel infeksiyon gelişimi açısından riskli hastaların izlenmesinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle, yoğun bakım servislerinde yatan hastalarda septik şokun belirlenmesinde serum PKT izlemlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün CRP, IL-6 ve laktat düzeyleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Carrol et al 2002). Bülbüller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, akut pankreatitin erken tanısı için PKT düzeyi, ranson kriterleri ve APACHE II skoru ile karşılaştırılmış. PKT'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %84 bulunmuştur (Bülbüller ve ark 2006). Diğer çalışmalarda da akut pankreatitte infeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında, PKT'nin kullanılabilecek yeni bir parametre olduğu gösterilmiştir (Rau et al 1997, Müler et al 2000). Frank ve arkadaşları septik ve septik olmayan 27 akut respiratuar distres sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada infeksiyöz ile noninfeksiyöz etiyolojiyi ayırt etmede PKT düzeyinin yararlı olduğunu göstermişlerdir (Brunkhorst, Eberhard and Brunkhorst 1999).

#### **2.2.4.2. Pediatri**

Akut menenjit olgularında bakteriyel ve viral infeksiyon ayırımını yalnızca BOS inceleme sonuçlarına göre yapmak yeterli değildir. Çocuklarda yapılmış bir çalışmada bakteriyel menenjit tanısında serum PKT düzeyinin duyarlılığının %94, özgüllüğünün ise %100 olduğu bildirilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da; PKT'nin, bakteriyel menenjitlerde viral menenjitelere göre daha fazla oranda arttığı saptanmış ve bakteriyel ve viral menenjit ayırıcı tanısı için önemli bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (Viallon et al 1999, Schwarz et al 2000). Yenidoğan ve süt çocuklarındaki akut ateşli hastalık tablosunda en kısa sürede sistemik bakteriyel infeksiyon veya sepsis ayırıcı tanısının yapılarak uygun ampirik tedavinin başlanması, olguların prognozu açısından oldukça önemlidir. Bu hastalarda genellikle infeksiyona özgü belirti ve bulgular ayırt edilememekte ve bu nedenle tanının laboratuvar çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir. Bu dönemde bakteriyel infeksiyonları belirlemede lökosit düzeylerinin değerlendirilmesinin tanıya katkısı sınırlı olmakta, CRP'nin tek başına bir gösterge olarak kullanılması da

özellikle bakteriyel infeksiyonların erken döneminde yeterli olmamaktadır. Yenidoğanda doğumdan sonraki ilk iki gün PKT düzeyi fizyolojik olarak yüksek saptanmakta üçüncü günden sonra ise normal düzeye inmektedir (Monneret et al 1997). Prematürelilik PKT yanıtını etkilememektedir. Klinik araştırmalarda yenidoğan bakteriyel infeksiyonlarının tanımlanmasında, ilk 2 günlük erken dönemde PKT yanıtının duyarlılığı %92,6, özgüllüğü %97,5 olarak belirlenirken geç dönemde ( 3-30 gün) hem duyarlılık hem de özgüllüğün %100'e ulaştığı bildirilmektedir (Franz et al 1999, Çelebi ve ark 2002). Prokalsitoninin bu özellikleri nedeniyle yenidoğan döneminde, hatta ilk günlerde bakteriyel infeksiyonların ayırımında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Pecile ve arkadaşları yaptıkları çalışmada semptomatik ÜSİ olan 100 çocuk hastada DMSA (Dimercaptosuccinic asid) sintigrafi ile tespit edilen şiddetli parankimal lezyonun ve akut piyelonefritin erken tanısında PKT'nin duyarlılığını %83,3, özgüllüğünü %93,6 olarak bulmuşlar ve çocuklarda üriner infeksiyonların kanıtlanmasında PKT düzeyinin yardımcı olabileceğini göstermişlerdir (Pecile et al 2004). Benador ve arkadaşları renal parankim tutulumunun göstergesi olarak PKT ve CRP düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada CRP'nin duyarlılığını %100, özgüllüğünü %26,1, PKT'nin ise duyarlılığını %70,3, özgüllüğünü %82,6 saptamışlar ve PKT'nin renal lezyonların göstergesi olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır (Benador, Siegrist and Gendrel 1998).

#### **2.2.4.3. Onkoloji**

Onkoloji hastalarında kemoterapi sonrası görülen ateşte infeksiyöz etiyolojilerin ayırıcı tanısında, PKT düzeyinin duyarlılık ve özgüllüğünün serum CRP düzeyine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Bernard et al 1998, Südhoff et al 2000).

#### **2.2.4.4. Transplantasyon**

Transplantasyondan sonra gelişen infeksiyonlar önemli bir sorundur ve akut rejeksiyondan ayırmak klinik olarak güç olmaktadır. PKT'nin akut doku rejeksiyonunda artmadığı ve immün baskılayıcı ilaçlardan da etkilenmediği saptanmıştır. Ayrıca PKT düzeyinin ardışık olarak izlenmesi ile transplantasyon sonrası bakteriyel infeksiyonların belirlemede duyarlı ve özgül bir yöntem olduğu bildirilmektedir (Kuse et al 2000, Çelebi ve ark 2002).

#### **2.2.4.5. Cerrahi ve yoğun bakım ünitesi**

Postoperatif bakteriyel veya septik infeksiyöz komplikasyonların erken tanısında ve infeksiyon odağının cerrahi olarak temizlenmesi sonrası tedavi başarısının takibinde PKT'nin bir gösterge olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Çelebi ve ark 2002, Reith et al 1998).

#### **2.2.4.6. Travma**

Yasmin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ortopedik kırık cerrahisinin neden olduğu inflamatuvar olaya çok daha hızlı cevap vermesi ve inflamatuvar yanıtı neden olan etken ortadan kalktıktan sonra çok daha hızlı düşmesi ve postoperatif 1. günde sistemik komplikasyonları belirlemedeki %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile CRP, sedimentasyon gibi infeksiyon parametrelerinden çok daha üstün olduğunu saptamışlardır (Yasmin 2005). Travma sonrasında sepsis gelişen hastalarda PKT seviyesinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Bir çalışmada, ameliyat sonrasında CRP ve IL- 6 düzeyleri tüm hastalarda yüksek bulunurken PKT düzeyinin komplikasyon olarak bakteriyel infeksiyon gelişen hastalarda daha çok arttığı saptanmıştır. Bu çalışma, PKT'nin ameliyat sonrası infeksiyon gelişimini belirlemede iyi bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (Reith et al 1998). Bu nedenle PKT'nin ciddi travma sonrası bakteriyel infeksiyon gelişen hastaları belirlemede kullanılabileceği ileri sürülmektedir.

#### **2.2.4.7. Gebelik**

Komplike olmayan gebelerde normal prokalsitonin seviyesini bulmak için yapılan bir çalışmada 60 gebenin gebeliği sırasında, doğumda ve postpartum 2-3. günde prokalsitonin seviyelerine bakılmış, üçüncü trimester doğumda ve erken postpartum dönemde enfeksiyon için eşik değer olarak 0,25 microgram/L kullanılabileceği bulunmuştur (Paccolat, Harbarth, Courvoisier, Irion and de Tejada 2011).

Preterm prematür membran rüptürlü gebelerde prokalsitonin seviyesine bakılmış, PPRM (PKT:1,97ng/ml) ve PROM (PKT:1,6ng/ml) ile komplike olan gebelerde sağlıklı term (PKT:0,71ng/ml) ve preterm (PKT:1,06ng/ml) gebe grubuna göre prokalsitonin seviyesi anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak prokalsitonin seviyesi enfeksiyon başlangıcından doğuma kadar olan süreyi belirlemede veya neonatal



enfeksiyon veya histolojik olarak koryoamniyotiti belirlemede anlamsız bulunmuştur (Torbe 2007).

Preeklampsili hastalarda inflamatuvar markırlar arasında prokalsitoninde olduğu bir çalışmada, şiddetli preeklampsili gebede (n:36) hsCRP, SAA ve PKT değerleri; hafif preeklampsili (n:36) ve sağlıklı gebenin (n:33) değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu (Can et al 2011).

#### **2.2.5. Prokalsitoninin eliminasyonu**

Prokalsitonin 2-3 saatte ölçülebilecek düzeye yükselir, 12 saatte en yüksek düzeye erişir, 12 saat süreyle aynı düzeyde kalır ve sonraki iki gün içerisinde normal düzeyine iner.

Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalanması olasıdır. PKT atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların kanlarında PKT birikiminin olmadığı ve plazma PKT düzeylerinin azalması yönünden böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ile böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasında bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (Meisner 2000).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. OLGULAR

Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'nde Ocak 2012 ve Şubat 2013 tarihleri arasında asemptomatik bakteriüri tanısı olan 30 hasta ve sağlıklı gebelerden oluşan 39 kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan gebelerin hepsi 18-45 yaş arası olup gebelik haftaları 12 hafta ve üzeriydi.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya 12 hafta ve üzeri gebeler,
- Hiçbir sistemik enfeksiyon tablosu ve semptomu olmaması,
- İdrar kültür tetkikinde üreme olması,
- Hastaların çalışmaya dahil olmayı kabul etmesi.

Gönüllülerin çalışmadan çıkartılma kriterleri:

- Aktif enfeksiyon bulgularının (ateş, öksürük, balgam, dizüri, ishal vb) olması,
- Son 1 ayda hastanede yatış öyküsü,
- Çalışma sırasında travma, yanık maruziyeti olanlar, cerrahi girişim geçirenler,
- Antibiyotik tedavisi alanlar,
- Otoimmün hastalık veya preeklampsi tanısı olanlar,
- Diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı olması,
- Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar.

Hastaların rutin poliklinik incelemeleri için istenilen hemogram, açlık ve tokluk kan glukoz, üre, kreatinin, CRP, idrarda strip ve mikroskopi sonuçları kaydedildi.

### **3.2. İDRAR KÜLTÜR VE ANTİBİYOGRAMI**

Çalışmaya alınan hastalarda genital temizlik sonrası sabah ilk alınan orta akım idrar örneği, ASB li gebelerde ise 48 saat ara ile iki idrar örneği incelendi. İncelemeler Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı. İdrar örneklerinden 0.01ml alınarak kanlı agar ve eozin metilen blue (EMB) agara ekimleri yapıldı. Aerobik koşullarda, 37°C’de 18-24 saat süreyle inkübe edildi. Üriner sistem şikâyetleri olan ve  $10^5$  cfu/ml üzerinde üremesi olan hastalar semptomatik olarak kabul edildi. Asemptomatik hastalardan alınan iki ayrı kültürde  $10^5$  cfu/ml üzerinde aynı bakterinin üremesi ASB olarak kabul edildi. Mikroorganizmalar standart mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak tanımlandı. Duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerine göre disk agar difüzyon metodu (Kirby-Bauer Disk Yöntemi) kullanılarak yapıldı. Besiyerinde üreyen bakteri kolonilerinden steril serum fizyolojik içinde 0,5 Mc Farland bulanıklığında olacak şekilde bakteri süspansiyonu hazırlandı. Bir steril eküvyon çubuğu bu süspansiyona batırıldı ve çubuk tüp yüzeyine bastırılarak sıvının fazlası akıtıldı. Besiyerinin yüzeyine plak çevrilerek yaygın ekim yapıldı. Antibiyogram diskleri plağa kenardan 15 mm ve birbirinden 25-30 mm olacak şekilde yerleştirildi. Disklerin çevresinde oluşan zon çapları ölçüldü ve CLSI kriterlerine uygun olarak bakterilerin duyarlılık durumları değerlendirildi.

### **3.3. DİREKT İDRAR MİKROSKOBİSİ**

İdrarda lökosit sayımı taze santrifüj edilmemiş idrarda Thoma kamarası kullanılarak yapıldı. Mililitrede 10 lökosit ve üzeri piyüri olarak kabul edildi.

### **3.4. PROKALSİTONİN ÖLÇÜMÜ**

Prokalsitonin için alınan kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 20 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılarak çalışıldı. Çalışma Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında model miniVIDAS no:99737 cihazı ile yapıldı. Analizden önce serumlar oda sıcaklığında eritilerek immunotest sandviç yöntemine son floresan okuma (ELFA) ile kombine edilerek 2-8 °C’ de çalışıldı. 0,05 ng/ml’ den küçük değerler negatif kabul

edildi. Daha büyük değerler ise pozitif kabul edilerek sayısal veri şeklinde değerleri belirtildi.

### **3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmada kullanılan sũrekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi ve buna gũre; normal dağılım gũsteren sũrekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında bağımsız iki ȳrnekleme t testi, normal dağılım gũstermeyen sũrekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U t testi kullanıldı. Sũrekli değişkenler ortalama  $\pm$ standart sapma veya ortanca [çeyreklikler arası genişlik] ile gũsterildi. Kategorik değişkenler yȳnũnden gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yũzde ile gũsterildi. p değeri 0.05'den kũçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 21, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

## 4. BULGULAR

Çalışmamız 2012-2013 yılları arası dönemde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde yapıldı. Çalışmamıza 39 kontrol ve 30 hasta grubu olmak üzere toplam 69 hasta katıldı. Çalışma grubunun yaş ortalaması 28.32 (minimum 21, maksimum 42) olup gebelik haftaları 25±8.6, gravida 2.3 ±1, parite 1.0±0,05 ve gebelik kilosu 70 ±8 kg' idi. Çalışma grubunun diğer özellikleri de tablo 5' te özetlenmiştir.

**Tablo 5:** Çalışma grubunun Genel Özellikleri

	<b>Ort±SS</b>	<b>Min-Max</b>
<b>Yaş</b>	28.32±5.5	21-42
<b>Kilo</b>	70.15±8.18	46.5-89
<b>Gebelik hft.</b>	25.06±8.66	10.2-43.5
<b>Gravida</b>	2.36±1.37	1-6
<b>Para</b>	1.04±0.99	0-3
<b>Abort</b>	0.32±0.56	0-2
<b>Yaşayan</b>	0.99±0.9	0-3
<b>CRP</b>	12.3±24.01	1.82-118
<b>Sedim 1</b>	20.09±11.88	6-57
<b>Sedim 2</b>	32.52±18.28	10-91
<b>WBC</b>	9148.26±2632	1015-17200
<b>Hb (gr/dl)</b>	11.5±1.8	9.8-13.4
<b>AST (U/L)</b>	22±4	16-28
<b>ALT (U/L)</b>	18±2	13-26
<b>Kre (mg/dl)</b>	0.8±0.2	0.04-1.2

*CRP: C reaktif protein, Sed-1:Sedimentasyon 30.dk, Sed-2: Sedimentasyon 60.dk WBC: Beyaz küre sayısı*

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ve karşılaştırıldığında ise, her 2 grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark bulunmadı. Gebelik sayısı (gravida) asemptomatik bakteriüri grubunda (ASB) 2,8 iken kontrol grubunda 2,3 olup ASB'

de istatistiksel olarak daha yüksekti ( $p=0,017$ ). Parite sayısı ise ASB’ de kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.002$ ). ASB gebelerde düşük sayısı açısından anlamlı fark yoktu (tablo 6).

Enflamatuvar belirteçlere bakıldığında ise WBC ve sedimentasyon değerleri iki grup arasında da benzer iken CRP değeri ASB’ de daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 6 ve 7). Sedimentasyonun 30.dk ile 60.dk daki değişimlerinde her 2 grup arasında anlamlı fark göstermedi. Her 2 grup arasında diğer biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo 6:** Asemptomatik bakteriürisi olanlar ve olmayan gebelerin genel özelliklerinin karşılaştırılması

	<b>Kontrol (n=39)</b>	<b>Asemptomatik Bakteriüri Grubu (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	29,36±5,91	26,97±4,68	0.073
<b>Kilo</b>	70 [65-76]	68 [66,5-72]	0.799
<b>Gebelik hft.</b>	28,64±8,74	20,4±5,98	<b>&lt;0.001</b>
<b>Gravida</b>	2 [1-3]	2 [2-3,5]	<b>0.017</b>
<b>Para</b>	1 [0-1]	1 [1-2,25]	<b>0.002</b>
<b>Abort</b>	0 [0-1]	0 [0-1]	0.529
<b>Yaşayan</b>	1 [0-1]	1 [1-2]	<b>0.004</b>
<b>CRP</b>	4,98 [3-8,35]	7,79 [4,56-8,9]	0.066
<b>WBC</b>	9682,05±2468,31	8454,33±2716,41	0.054
<b>Hb, gr/dl</b>	10,8±1.65	11,9±2.12	0,95
<b>AST, U/L</b>	25±4.23	20±6.25	0.7
<b>ALT,U/L</b>	21±3.22	19±4.55	0.5
<b>Kre,mg/dl</b>	0.7±0.15	0.8±0.19	0.8

*Veriler ortalama ±standart sapma ve ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir.  
CRP: C reaktif protein, WBC: Beyaz küre sayısı, Hb:Hemoglobulin, AST:Aspartat amino transferaz,  
ALT: Alanin amino transferaz, Kre: Kreatinin*

**Tablo 7:** Sedimentasyon değerlerinin ve değişimlerinin ASB ve kontrol grubunda karşılaştırılması.

	<b>Kontrol (n=39)</b>	<b>ASB (n=30)</b>	<b>*p</b>
<b>Sedim 1</b>	16 [11-23]	22 [9-23]	0.780
<b>Sedim 2</b>	27 [20-39]	35 [15-37]	0.908
<b>**p</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>Sedim fark</b>	12 [7-15]	13 [6-15]	0.688
<i>Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir. *: Kontrol grubu ile ASB grubu arasındaki karşılaştırma sonucu. **: Her bir grupta 30. dk ile 60. dk. Ölçümleri arasındaki karşılaştırma</i>			

İdrar analizlerine bakıldığında idrarda protein, nitrit ve idrar dansitesi açısından anlamlı fark yoktu. İdrar mikroskopileri incelendiğinde, idrarda lökosit sayısı mm<sup>3</sup>'te sayısal olarak ölçüldüğünde ASB grubunda istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha fazlaydı (p<0.001). İdrarda bakteriüri mikroskopik olarak yok, az, orta ve bol olarak raporlanmış olup her 2 grup arasında ASB orta derecede, kontrol grubunda ise az yoğunlukta saptanmıştı ve istatistiksel olarak anlam vardı (p=0,015). Mikroskopide lökosit sayısına bakmanın duyarlılığı %93 iken özgülüğü %32 olarak bulundu. İdrar analizlerinin özellikleri tablo 8' de özetlendi.

**Tablo 8:** Asemptomatik bakteriürisi olanlar ve olmayan gebelerin İdrar özelliklerinin karşılaştırılması

	<b>Asemptomatik Bakteriüri Grubu (n=30)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=39)</b>	<b>p değeri</b>
İdrarda Protein	0	0	1
İdrarda Nitrit	0	0	1
İdrar Dansitesi	1015 ±13	1014±9	0,9
İdrar Lökosit,mm <sup>3</sup>	103 (0-1065)	12.9 (0-244)	<b>&lt;0,001</b>
İdrar Mikroskopisi			
Bakteri	2 (1-3)	0 (0-1)	<b>0.015</b>
Eritrosit	2.1(1-3)	0.9 (0-1)	0.2
Maya	0	0	1

İdrar mikroskopisi:0 yok, 1 az, 2 orta, 3 Bol.

Prokalsitonin düzeyleri hastanemiz laboratuvarında referans olarak 0,05 ng/ml altı değerler negatif kabul edilirken 0,05 ng/ml ve üzeri değerler rakamsal olarak

verilmektedir. Çalışmamızda 39 kontrol grubunun hepsinde serum prokalsitonin düzeyleri <0,05 ng/ml (negatif ) değer olarak ölçüldü. Aseptomatik bakteriüri grubunda ise 30 hastanın 9' unda serum prokalsitonin değerleri >0,05 ng/ml (pozitif) iken 21 hastada negatif ölçüldü (chi-kare CI%95, p<0,001) (Tablo 9). Prokalsitonin pozitif olan hastalarda ise serum prokalsitonin ortalaması 0,07 ng/ml olarak bulundu.

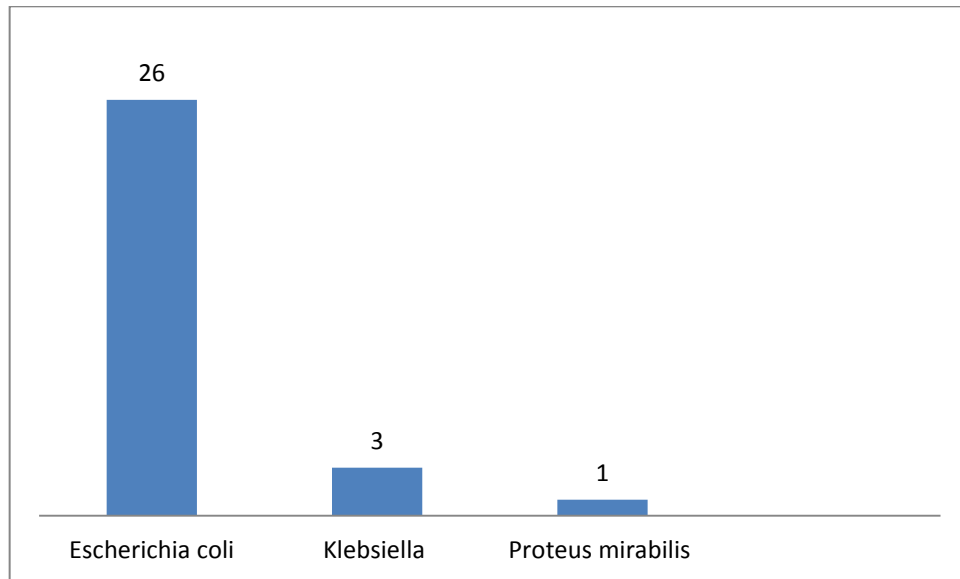
**Tablo 9:** Serum Prokalsitonin düzeylerinin ASB ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

	<b>Kontrol (n=39)</b>	<b>Aseptomatik Bakteriüri Grubu (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>Prokalsitonin (+)</b>	0	9 (30.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Prokalsitonin (-)</b>	39	21	
<i>Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir. OR=2.857 (%95 GA: 2.024-4.032)</i>			

PKT ölçümünün ASB grubu için duyarlılığı %30, özgüllüğü ise %100 bulundu. Pozitif prediktif değeri %100 ve negatif prediktif değeri ise %65 olarak bulundu.

Aseptomatik bakteriüri grubunda en sık üreyen mikroorganizma 26 hastada Escherichia coli, 3 hastada Klebsiella ve 1 hastada Proteus mirabilis üremesi gözlemlendi (Şekil 4).

**Şekil 4:** Aseptomatik bakteriüri grubunda üreyen mikroorganizmalar





Üreyen mikroorganizmaların antibiyogram sonuçları antibiyotik dirençleri tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 10:** Antibiyogram sonuçları

	Duyarlı	Az Duyarlı	Dirençli	Toplam
Amoksisilin/Klavulonik asit	26	1	3	30
Cefazolin	27	0	3	30
Cefoksitin	28	1	1	30
Cefuroksim Aksetil	27	1	2	30
İmipenem	29	0	1	30
Meropenem	30	0	0	30
Amikasin	26	2	2	30
Ampisilin	27	2	1	30
Ertapenem	30	0	0	30
Levofloksasin	27	2	1	30
Piperasilin/Tazobaktam	29	0	1	30
Trimetoprim/Sulfame-taksazol	27	1	2	30

Prokalsitonin düzeyi pozitif olan dokuz hastanın dördünde (%44) başarılı tedavi sonrası aylık takiplerinde yaklaşık 2 ay sonra bakılan idrar kültürlerinde bakteriüri tekrarlamış ve idrar yolu enfeksiyon bulgusu olması nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Bu sonuç asemptomatik bakteriüride saptanan pozitif prokalsitonin düzeyleri, gebeliği boyunca tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu için prognostik bir belirteç olabileceğini gösterdi. Bu 4 hastanın hepsinde ilk kültürlerinde de sonraki kültürlerinde de üreyen mikroorganizma E.coli'di.

Asemptomatik bakteriüri grubunda nullipar gebe sayısı 5 (%17), kontrol grubunda ise 19 (%49) olup 2 grup arasında istatistiksel anlam mevcuttu ( $p=0,01$ ) (tablo 11).

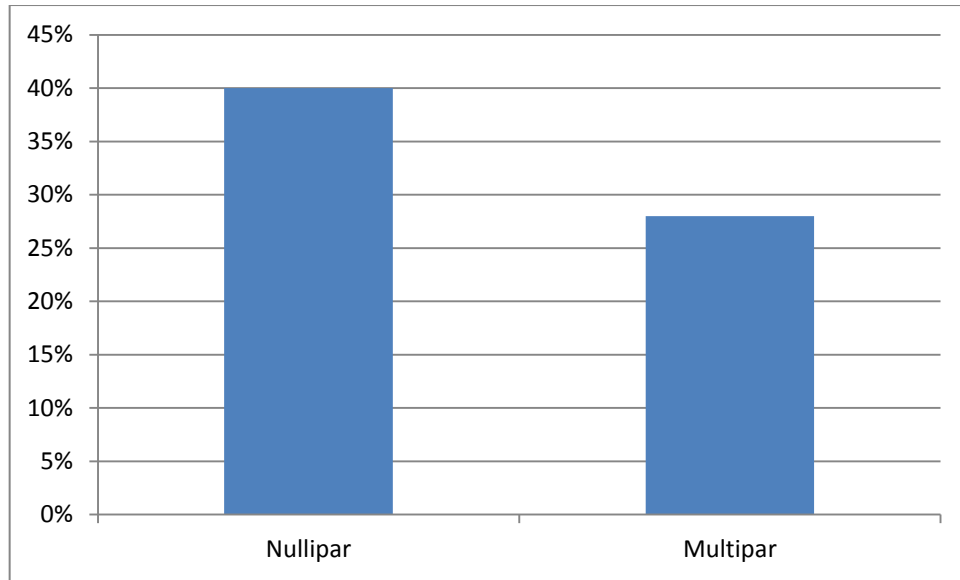
**Tablo 11:** Asemptomatik bakteriüri ve kontrol grubundaki gebelerin paritelerine göre değerlendirilmesi

	Asemptomatik Bakteriüri Grup	Kontrol	P değeri
<b>Nullipar</b>	5	19	
<b>Multipar</b>	25	20	0,01

Prokalsitonin düzeyleri ASB gebelerde nulliplarlarda 2 hastada (%40), multiparlarda ise 7 hastada (%28) pozitif olup her 2 grup arasına anlamlı fark yoktu ( $p=0,6$ , Şekil 5).

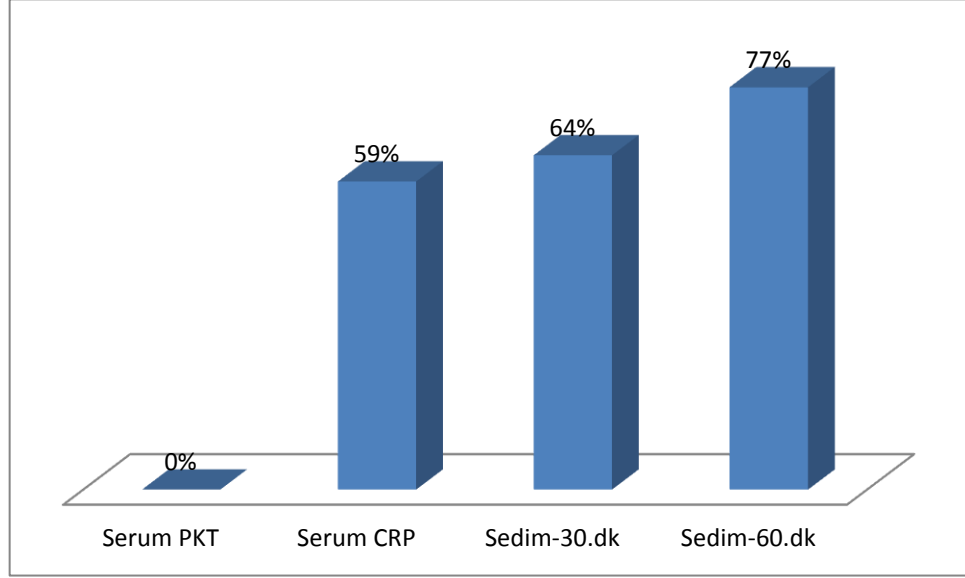
Prokalsitonin pozitifliği ASB gebelerde %30 saptanmış olup bu 9 hastanın 4 tanesinde (%45) tedaviden yaklaşık 2 ay sonra idrar yolu enfeksiyonu gelişmiştir. Buda prokalsitonin pozitifliğinin asemptomatik gebelerde komplike idrar yolu enfeksiyonları açısından prediktif bir marker olabileceğini desteklemektedir.

**Şekil 5:** Prokalsitonin pozitifliğinin nullipar ve multipar asemptomatik gebelerdeki sıklığı.



Normal gebelerde serum prokalsitonin düzeyleri ve diğer enflamatuvar belirteçler (sedimentasyon ve CRP) karşılaştırıldığında, serum CRP yüksekliği 23 (%59) sağlıklı gebede, sedimentasyon 30. dk da 25 hastada (%64), 60. dk da ise 30 (%77) hastada ise normal değerlerden yüksek saptandı. Ancak serum prokalsitonin düzeyleri sağlıklı gebelerin hiçbirisinde referans değerinden yüksek saptanmadı. (Şekil 6). Bu da serum prokalsitonininin sağlıklı gebelerde güvenilir bir enflamatuvar belirteç olabileceğini desteklemektedir.

**Şekil 6:** Sağlıklı Gebelerde normalden yüksek saptanan enflamatuvar belirteçlerin yüzde cinsinden oranları.



*PKT: Prokalsitonin, CRP: serum C reaktif protein,  
Sedim: Sedimentasyon, dk:Dakika*

## 5. TARTIŞMA

Asemptomatik bakteriürlü gebelerde serum prokalsitonin düzeylerinin araştırıldığı bu çalışmamızda 3 önemli bulgu elde ettik.

- 1- Kontrol grubuna oranla ASB gebelerde prokalsitonin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı.
- 2- Ayrıca ASB' li gebelerde prokalsitonin düzeyleri yüksek olan gebelerde tekrarlayan bakteriüri ve idrar yolu enfeksiyonu da daha yüksek olarak saptandı, bu önemli bulgu ile prokalsitoninin ASB' li gebelerde sonraki dönemlerde komplike idrar yolu enfeksiyonları için bir risk belirteci olarak kullanılabileceğini gösterdi.
- 3- Sağlıklı gebelerde diğer enflamatuvar belirteçler, WBC, sedimentasyon ve CRP yüksek olabilmekteyken serum prokalsitonin düzeyleri normaldi. Bu sonuç, sağlıklı gebelerde serum PKT' nin idrar yolu enfeksiyonlarının araştırılmasında ve dışlanmasında güvenilir bir belirteç olabileceğini destekledi.

Asemptomatik bakteriüri (ASB) gebelikte karşılaşılan üriner enfeksiyöz sorunların en sık rastlanılan türüdür ve gebeliklerin %4-7'sinde rastlanmaktadır (Can et al 2011). Gebelikte ortaya çıkan anatomik, fizyolojik ve hormonal değişiklikler normal popülasyona göre ASB sıklığını arttırmaktadır (Arıgüloğlu et al. 1994). Gebe bir kadında ASB varlığı belirgin bir sağlık riskini temsil etmektedir. Gebelikte ASB ile ilgili en önemli risk akut veya kronik piyelonefrit gelişimidir. Tedavi edilmeyen ASB' li gebelerin %15-50' sinde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde piyelonefrit gelişebileceği bilinmektedir (Faro and Fenner 1998). Gebelikte ASB' nin neden olduğu birçok komplikasyondan erken dönemde tedavi ile kaçınılabileceği bilinmektedir. Bu bakımdan gebelikte ASB' nin erken tanı ve tedavisi için birçok araştırmaya ihtiyaç vardır. Erken tanı ve tedavi amacına yönelik gebe kadınların ilk muayenelerinde ve belli periyodlar da asemptomatik bakteriüri açısından taramaları ve pozitif olguların tedavi edilmeleri gerektiği pek çok otorite tarafından kabul gören

bir yaklaşımdır. Bazı araştırmacılar ise taramayı sadece yüksek prevalans alanlarında önermektedir (Assicot et al 1993, Sarı ve ark 2011). İdrar mikroskopisi, maliyetinin yüksek olmaması, sonucunun kısa sürede alınması gibi avantajlarına rağmen duyarlılığı düşüktür. Asemptomatik bakteriüri için altın standart bir tanı yöntemi olan idrar kültürü ise gebelerde tarama amaçlı kullanılması ile erken tanı ve ilerde ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Ancak idrar kültüründe zaman gereksinimi, hastaların kontrole gelmesi, tekrarlayan enfeksiyonları öngörmedeki yetersizliği gibi zorluklara yol açmakta ve klinik pratikte idrar kültürüne ek tetkiklerin gerekliliğini ortadan kaldırmamaktadır. ASB' li hastaların erken tanı ve tedavisi, idrar kültürüne yardımcı olabilmek ve bu hastaların takibini klinik pratikte daha kolay hale getirmek amacıyla ASB hastalarında klasik enflamasyon belirteçlerine ilaveten serum PKT düzeylerini araştırdık. Çalışmamız ASB' li gebelerde serum PKT düzeylerinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Daha önceden maalesef ASB' li gebelerde serum PKT düzeyleri bilinmemektedir. Bizim çalışmamız gösterdi ki, asemptomatik bakteriüri grubunda 30 hastanın 9'unda (%30) serum prokalsitonin değerleri  $>0,05$  ng/ml (pozitif) iken 21 hastada negatif ölçüldü (chi-kare CI%95,  $p<0,001$ ). Prokalsitonin pozitif olan hastalarda ise serum prokalsitonin düzeylerinin ortalaması 0,07 ng/ml olarak bulundu. Çalışmamızda 39 kontrol grubunun hepsinde serum prokalsitonin düzeyleri  $<0,05$  ng/ml (negatif) değer olarak ölçüldü. Bu sonuçlar bize serum prokalsitoninin gebelerde güvenle kullanılabileceğini, sağlıklı gebelerde normal olması ile de özgüllüğünün oldukça yüksek olduğunu işaret etti. Serum PKT yüksekliği sağlıklı gebelerde altta bir enfeksiyöz durumu işaret edebilir, ASB grubunda %30 oran da serum PKT yüksekliği de idrar kültür sonucu çıkana kadar bize ABS' li gebelerin daha iyi sorgulanması, yakın takibi ve belkide profilaktik antibiyoterapinin idrar mikroskopisi ile başlanabileceğini düşündürmektedir.

Serum PKT düzeyleri de gebe popülasyonunda yeni yeni çalışılmaya başlanmış bir belirteçtir. Doğum öncesi bakılan serum PKT ile sağlıklı kontrol grubunda PKT düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamış (Assicot et al 1993, Nawas et al 1996, Meisner 1996). Gebelerde PKT düzeylerinin gebelikle ilişkili durumlardan (doğum tipi, doğum süresi, anestezi tipi ve doğum stresi) etkilenmediği ancak erken membran rüptürü, grup B streptokok kolonizasyonu gibi enfeksiyöz durumlardan etkilendiği

gösterilmiştir (Assumma et al 2000). Montagnana ve ark. (2008) yaptığı çalışmada serum PKT ile preeklampsi arasında ilk kez ilişki kurulmuştu. Bu çalışmayı takiben Can ve ark. (2011)' nin yaptığı çalışmada da ciddi preeklampsi ile serum PKT arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Yeni yayımlanan bir diğer çalışmada (Gulec et al 2012) serum PKT, CRP ve D-dimer ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki bulunmakla birlikte serum PKT' nin sistemik enflamatuvar yanıtı yol açan preeklampside kullanılabilir enflamatuvar bir belirteç olabileceği kabul edilmekle birlikte hangi preeklamptik gebede ne oranda yükseldiği veya preeklampsinin şiddeti ile birlikte olabileceği gibi diğer durumlardan nasıl etkilendiği soruları halen aydınlatılmamıştır. Ayrıca Assuma ve ark. (2000) nin yaptığı çalışmada serum PKT gebelerde gestasyonel diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklarda da etkilenmediği, ayrıca asemptomatik enfeksiyöz durumlarda tedavi edilse bile yeni doğanlarda da serum PKT' nin annedeki gibi yüksek olduğu bildirilmiştir. Buda asemptomatik gebelerde serum PKT' nin güvenle kullanılabilirliğini, bizim çalışmamızda olduğu gibi ileriki dönemlerde gelişebilecek enfeksiyon ihtimali ve doğan bebeklerde enfeksiyon riskini öngörebilecek bir belirteç olabileceğini destekledi.

Serum PKT düzeyleri üriner sistem enfeksiyonlarında da araştırılmakta olup çocuklarda grade 3 vezikoüretal reflü ile serum PKT arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada serum PKT düzeyleri  $>0,5\text{ng/mL}$  değerlerinde VUR olan çocuklarda tekrarlayan üriner sistem enfeksiyon riski ile ilişkili bulunmuştur (Leroy et al 2011). Bir ay ile 13 yaş arası 100 çocuğun incelendiği bir çalışmada, ateşle kliniğe başvuran ve idrar yolu enfeksiyonu saptanan çocuklar incelenmiş ve PKT' nin dahil olduğu serum enflamatuvar belirteçleri karşılaştırılmış. Çalışmadaki sonlanım noktasında komplike idrar yolu gelişme riski ve sintigrafik olarak renal skar oranlarının ölçümüydü. İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda akut pyelonefrit gelişimini tahmin etmede serum PKT %83 duyarlı ve %94 oranında özgün bulunmuş. Renal skar gelişimini saptamada erken dönemde hem serum PKT hem de CRP düzeyleri anlamlı bulunmuşken 6 ay sonra renal skar gelişen hastaları sadece serum PKT saptayabilmişti (Pecile et al 2004).

Özetle bu çalışmada serum PKT yüksekliği idrar yolu enfeksiyonu olan bir çocukta daha sonradan gelişecek olan akut pyelonefriti ve renal fibrozisi saptayabilen bir risk

faktörü olarak görülmüştür. Yine çocuklarda yapılan başka bir çalışmada da serum PKT düzeyleri 1ng/ml ve üzeri olan idrar yolu enfeksiyonlu çocuklarda 6 ay sonra renal skar ve fibrozis gelişimi için %92 oranında duyarlı ve yine aynı oranda özgül bulunmuştu (Prat et al 2003). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada acil servise ateş şikâyetiyle başvuran 128 hastada serum PKT düzeyleri ile APCHE II skoru ve hastanede kalış süresi ile anlamlı ilişki bulunmuş (Travaglino et al 2012). Çocuklarda serum PKT düzeyleri ve enfeksiyöz hastalıklar ile ilgili birçok çalışma yapılmış iken erişkin popülasyonda ve gebelerde serum PKT düzeyleri ile enfeksiyöz hastalıklar arasında fazla çalışma bulunmamaktadır. Yeterli verinin olmadığı bir konuda yaptığımız gebe popülasyonlu çalışmada çocuklardakine benzer bulgular saptadık. Bizim çalışmamızda da serum PKT pozitifliği ASB gebelerde %30 saptanmış olup bu 9 hastanın 4 tanesinde (%45) tedaviden yaklaşık 2 ay sonra tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu gelişmişti. Buda prokalsitonin pozitifliğinin asemptomatik gebelerde komplike idrar yolu enfeksiyonları açısından prediktif bir marker olabileceğini desteklemektedir.

Genellikle gebelikte lökosit sayısı normaldir ancak nötrofil sayısı artabilir. Nadiren periferik kanda miyelositler görülebilir. Doğum sırasında ve puerperiumda ise belirgin lökositoz olur, hatta 25.000/mm<sup>3</sup>'e kadar artabilir. Bu artışın nedeni bilinmemekle birlikte doğum sırasındaki stresle ilişkili görülmektedir. İnflamasyon ile ilişkili olarak lökosit alkalen fosfataz da artabilir (Küçük, Yavaşoğlu, Kadıköylü ve Bolaman 2011). Bizim çalışmamızda da gebelerde lökositoz saptanmamıştı. Gebelerde inflamatuvar belirteçlerden ESH artışı gebelik sırasında 10. - 20. haftadan başlayarak artmaya başlar. Artış orta derecededir ve doğumdan bir ay sonra normale döner (Bedell and Bush 1985). Gebeliğin ilk 4 haftasında, maternal CRP düzeylerinin sağlıklı gebelik gelişen vakalarda anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (Sacks, Seyani, Lavery and Trew 2004). Bizim çalışmamızda da ASB'li gebelerde ve sağlıklı gebelerde ESH ve CRP düzeyleri için anlamlı fark yoktu ancak ESH ve CRP her iki grupta normal değerlerin üzerindedir. Serum PKT düzeylerine baktığımızda ise kontrol grubunda hiçbir hastada PKT yüksekliği yokken ASB grubunda ise anlamlı oranda yükseklik bulunması serum PKT'nin gebelerde sedimentasyon, WBC ve CRP'ye göre daha güvenilir bir inflamatuvar belirteç olabileceğini gösterdi.

Serum PKT düzeyleri rutin laboratuvarlarda yaklaşık 2 saatte sonuç vermekte ve günlük pratikte hızlı sonuç veren bir tetkiktir. Sosyal güvenlik kurumuna (SGK) maliyeti yaklaşık 20 Türk lirasıdır. İdrar kültür sonuçlarının beklenmesi için ise 1-3 gün kadar süre gerekmektedir. SGK maliyeti 15 TL kadar olup, ASB tanısı için en az 2 kültür gerekliliği yaklaşık maliyetini 30 TL civarında taşımaktadır. Bugün için serum PTK düzeylerinin ASB'li gebelerde altın standart olan idrar kültürünün yerine geçemeyeceği aşikar olmakla birlikte gerek mortalite gerekse morbiditenin çok önemli olduğu ve hızlı tanı-tedavinin önemli olduğu gebe popülasyonunda geniş çaplı çalışmalar ile PKT'nin rutin kullanıma girmesi, serum PKT' nin bakılmasının maliyet-etkinlik oranı açısından bizlere faydalı olabileceği yönünde görüş uyandırmıştır.

Çalışmamızdaki zayıf yönler; hasta ve kontrol sayısındaki yetersizlik nedeniyle serum PKT'nin ASB'li gebelerde rutin kullanımını henüz önerememekle birlikte bu çalışmayı öncü bir çalışma kabul ederek bu konuda daha geniş çaplı çalışmalar yapılarak ASB'li gebelerde serum PKT için kesin bir değer belirlenebilir. Yine çalışmamızda gebelik sonuçları ve tedavi sonrası serum PKT düzeylerinin bakılmamış olmasında bir diğer eksiklikti.

Sonuç olarak bu çalışma asemptomatik gebelerde serum prokalsitonin düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda; Kontrol grubuna oranla ASB' li gebelerde prokalsitonin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca ASB' li gebelerden prokalsitonin düzeyleri yüksek olanlarda tekrarlayan bakteriüri ve idrar yolu enfeksiyonu da daha yüksek olarak saptandı. Bu önemli bulgu prokalsitoninin ASB' li gebelerde komplike İYE için risk faktörü olarak kullanılabilir bir belirteç olabileceğini destekledi. Son olarakta sağlıklı gebelerde diğer enflamatuvar belirteçler, WBC, sedimentasyon ve CRP yüksek olabilmekteyken serum prokalsitonin düzeyleri normaldi. Böylelikle sağlıklı gebelerde serum PKT'nin enfeksiyonların araştırılmasında ve dışlanmasında güvenilir bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.



## KAYNAKLAR

Alvarez JR, Fechner AJ, Williams SF, Ganesh VL, Apuzzio JJ. Asymptomatic bacteriuria in pregestational diabetic pregnancies and the role of group B streptococcus. *Am J Perinatol.* 2010; 27:231-4.

Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nylén ES, White JC, Barclay GR, Larvin M, McMahon MJ. Calcitonin precursors: Early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:239-243

Arıgüloğlu EA, Ayanoğlu A, Numanoğlu C, Altuncu N, Ceylan Y. Gebelikte asemptomatik bakteriüri sıklığı. *Perinatoloji dergisi* 1994; 2:231-234.

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- 18

Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA* 1993; 270:1971-4.

Baytur YB, Çağlar H. Gebelikte idrar yolu enfeksiyonları. *T Klin Jineköl Obst* 2003; 13: 409-414.

Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941-952

Bedell SE and Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate, from folklore to facts. *Am J Med* 1985; 78: 1001-1009.

Benador N, Siegrist CA, Gendrel D. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102: 1422-25.

Bernard L, Ferriere F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillevin L, Lortholary O. Procalcitonin as an early marker of bacterial Infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 914-15.

Bistrrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. *Crit Care Med* 1999; 27: 452-53.

Bossink AW, Groeneveld ABJ, Thijs LG: Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: Plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999; 29:398-407

Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005;33:257-263

Briel M, Christ-Crain M, Young J, Schuetz P, Huber P, Périat P, Bucher HC, Müller B. Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: Study protocol for a randomized controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners. *BMC Fam Pract* 2005;18;6:34

Brown MA, Mangos GJ, Peek M wiht Plaat F. Renal disease in pregnancy. In: Powrie RO, Greene F, Camann W. de Swiet's medical disorders in obstetrics practice.5 rd ed. Oxford: Blackwell; 2010. p.193-6

Brunkhorst F, Eberhard O, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27: 2172-76.

Bülbüller N, Doğru O, Aytan R, Akbulut H, İlhan YS, Çetinkaya Z. Prokalsitonin şiddetli akut pankreatitin bir belirtecidir. *Ulus Travma Derg* 2006;12(2):115-120.

Campbell-Brown M, McFadyen IR, Seal DV, Stephenson ML.Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? *Br Med J.* 1987; 294:1579-82.

Can M, Sancar E, Harma M, Guven B, Mungan G, Acikgoz S: Inflammatory markers in preeclamptic patients. Clin Chem Lab Med 2011; 49:1469–1472.

Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents. 2002; 20:1-9.

Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004;363: 600–607

Chua AP, Lee KH: Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). J Infect 2004;48:303-306.

Çelebi G, Taştan Y. Bakteriyel enfeksiyonlar için yeni bir gösterge; Prokalsitonin. Türk Pediatri Ar şivi 2002; 37: 186-93.

Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1605–1608.

Dashe JS, Gilstrap LC 3rd. Antibiotic use in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1997; 24:617-629.

Dawkins JC, Fletcher HM, Rattray CA, Reid M, Gordon-Strachan G. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective descriptive hospital based-study. ISRN Obstet Gynecol. 2012; 2012:519321

Demirbağ K, Özden M, Gödekmerdan A, Cihangiroğlu M, Kalkan A. "Sepsis olgularında prokalsitonin", TNF- $\alpha$  ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. Klimik Derg 2003; 16(1): 21-24.

Dorsten J, Bannister E. Office diagnosis of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. Am J Gynecol 1986; 153:777-780.

- Faro S, Fenner DE. Urinary tract infections. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 744-754.
- 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* 1999; 18: 666-71.
- Gandrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* . 2000; 19:679- 688.
- Garingalo-Molina F, Asymptomatic bacteriuria among pregnant women: over-view of diagnostic approaches. *Phil J Microbiol Infect Dis* 2000; 29:177-186.
- Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 8:CD007855
- Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of noncomplicated community acquired urinary tract infection. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
- Harris JP, Chester AC, Schreiner GE. The kidney and pregnancy. *Am Fam Physician*. 1978 Oct;18(4):97-102.
- Harris RE, Gilstrap LC: Cystitis during pregnancy: A distinct clinical entity. *Obstet Gynecol*. 1981; 57:578-80
- Herrlinger KR, Dittman R, Weitz G, Wehkamp J, Ludwig D, Schwab M, Stange EF, Fellermann K.: Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:229-233
- Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;105:18-23.
- Jolley JA, Kim S, Wing DA. Acute pyelonephritis and associated complications during pregnancy in 2006 in US hospitals. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25:2494-8.

Korczowski B, Szybist W: Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhea of various aetiologies. *Acta Paediatr* 2004;93:169-173

Kouri TT, Gant VA, Fogazzi GB, Hofmann W, Hallander HO, Guder WG. Towards Europeanurinalysisguidelines. Introduction of a project under European Confederation of Laboratory Medicine. *Clin Chim Acta*.2000 Jul;297(1-2):305-11.

Kovavisarach E, Vichaipruck M, Kanjarahareutai S. Risk factors related to asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *J Med assoc thai* 2009; 92:606-610.

Kuse E, Langefeld I, Jaeger K, Külpmann WR. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: A variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit Care Med* 2000; 28: 555-59.

Küçük M, Yavaşoğlu İ, Kadıköylü G, Bolaman Z. Gebelik Ve Hematoloji Nobel *Med* 2011; 7(3): 10-17.

Leblebicioğlu H. Bakteriyel merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında tanı. *Ankem Derg* 2005; 19(Ek 2): 137-41.

Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Bouissou F, Fernandez-Lopez A, Smolkin V, Gurgoz MK, Bressan S, Karavanaki K, Tuerlinckx D, Leblond P, Pecile P, Coulais Y, Cubells C, Halevy R, Aygun AD, Da Dalt L, Stefanidis CJ, Borghet TV, Bigot S, Dubos F, Gervaix A, Chalumeau M. Procalcitonin is a Predictor for High-Grade Vesicoureteral Reflux in Children: Meta-Analysis of Individual Patient Data *J Pediatr* 2011;159:644-51.

Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:524-527

Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38:36-41

Lin K, Fajardo K; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149:137.

Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Müller B. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578–5584.

Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113 (2 Pt 1):339-345.

Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL, Bachur R.: Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008 Oct;122(4):701-10. doi: 10.1542/peds.2007-3503

Marcello Assumma, Fabrizio Signore, Lucia Pacifico, Naila Rossi, John F. Osborn, and Claudio Chiesa. Serum Procalcitonin Concentrations in Term Delivering Mothers and Their Healthy Offspring: A Longitudinal Study. *Clinical Chemistry* 46:10 1583–1587, 2000.

Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:57-61.

Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22:124-8

Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680-684

Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic AL, Schuttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997; 35(8): 597-601.

Meisner M. PCT, procalcitonin—a new, innovative infection parameter. Berlin: Brahms Diagnostica, 1996:1–80.

Meisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. Thieme, Stuttgart, New York, 2000.

Mignini L, Carroli G, Abalos E, et al. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 1):346-352.

Millar L, Debuque L, Leialoha C, Grandinetti A, Killeen J. Rapid enzymatic urine screening test to detect bacteriuria in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2000; 95:601–4.

Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:13.

Minassian MA, Lewis DA, Chattopadyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:39-47.

Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005;351:17–29.

Mittal P, Wing DA: Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Perinatol.* 2005; 32: 749-7641.

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: 209-12.

Montagnana M, Lippi G, Albiero A, Scevarolli S, Salvagno GL, Franchi M, Guidi GC: Procalcitonin values in preeclamptic women are related to severity of disease. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1050–1051.

Morandi PA, Mauris A, Deom A, Rohner P. External quality control results of urine dip-slide devices. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:235-241.

Muller B, Christ-Crain M, Nylen ES, Snider R, Becker KL. Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1867-1868

Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396–404.

Müller C A, Uhl W, Printzen G, Gloor B, Bischofberger H, Tcholakov O, Büchler MW. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 2000; 46: 233-38.

Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1:331–3.

Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:643-54

Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 42–48.

Nylen E, Muller B, Becker KL, Snider R. The future diagnostic role of procalcitonin levels: The need for improved sensitivity. *Clin Infect Dis* 2003;36:823-824

Nylen ES, Jeng J, Jordan MH, Snider RH, Thompson KA, Lewis MS, O'Neill WJ, Becker KL. Late pulmonary sequela following burns: Persistence of hyperprocalcitonemia using a 1-57 amino acid N-terminal flanking peptide assay. *Respir Med* 1995;89:41-46

Nylen ES, Whang KT, Snider R, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:1001–1006.

Oczenski W, Fitzgerald RD , Schwarz S. Procalcitonin:a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri- operative period. *European Journal of Anaesthesiology*. 1998; 15:202-209.



Oktaý Sarı, Ümit Aydođan, İbrahim Alanbay, İsmail Atacan, Cihangir Mutlu Ercan, Zeki Mesten, Kenan Sađlam. Gebelerde Asemptomatik Bakteriüri Sıklığı. Konuralp Tıp Dergisi 2011;3(1):9-13.

Paccolat C, Harbarth S, Courvoisier D, Irion O, de Tejada BM. Procalcitonin levels during pregnancy, delivery and postpartum. J Perinat Med. 2011 Nov;39(6):679-83.

Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM. Predictors of urinary tract infection at the prenatal visit. Epidemiology. 1999; 10:282-7.

Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falleti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: A marker of severity of acute pyelonephritis among children. Pediatrics 2004; 114: e249 -e54.

Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. Clin Infect Dis 1992; 14:810.

Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, Galí N, Ausina V. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. Pediatr Infect Dis J. 2003 May;22(5):438-42.

Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. Gut 1997; 41: 832-40.

Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Küssner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. Dig Surg 1998; 15: 260-65.

Ruokonen E, Iikka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scan.. 2002; 46:398-404.

Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. Hum Reprod. 2004: 1025- 30.

Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. Eur J Clin Invest. 2008; 2:50-57.

Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11:CD009279.

Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007;39(4):383- 390

Schwarz S, Beartram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000; 28: 1828-32.

Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:423-427.

Shelton SD, Boggess KA, Kirvan K, Sedor F, Herbert WN. Urinary interleukin-8 with asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2001; 97:583–6.

Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18:CD000490

Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: Immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997;45:552- 560

Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329:1328-1334.

Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, Huber P, Müller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19

Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1392-1395

Südhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Evaluation of neutropenic fever: Value of serum and plasma parameters in clinical practice. *Chemotherapy* 2000; 46: 77-85.

Thayvil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005;94:155-158

Thomas M. File TM Jr, Solomkin JS, Cosgrove SE. Strategies for improving antimicrobial use and the role of antimicrobial stewardship programs. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:S15-S22.

Torbé A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:35782.

Travaglino F, De Berardinis B, Magrini L, Bongiovanni C, Candelli M, Silveri NG, Legramante J, Galante A, Salerno G, Cardelli P, Di Somma S. Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score. *BMC Infect Dis*. 2012 Aug 8;12:184.

Umran Kucukgoz Gulec, Fatma Tuncay Ozgunen, Ahmet Baris Guzel, Selim Buyukkurt, Gulsah Seydaoglu, Ibrahim Ferhat Urunsak, Ismail Cuneyt Evruke. An Analysis of C-Reactive Protein, Procalcitonin, and D-Dimer in Pre-Eclamptic Patients. *American Journal of Reproductive Immunology* 68 (2012) 331–337.

Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996-2003

Van Brummen HJ, Bruinse HW, van der Bom JG, Heintz AP, van der Vaart CH: How do the prevalences of urogenital symptoms change during pregnancy? *Neurourol Urodyn* 2006; 25:135-9.

Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;19:CD002256

Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, Bertrand JC. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1313-16.

Vousden N, Shennan AH. 1 Day of nitrofurantoin was not as effective as 7 days for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Evid Based Med* 2009;14:113.

Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28: 950– 957.

Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL, Becker KL. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3296–3301.

Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem.* 2001; 38: 483-93.

Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7:CD000491.

Yasmin D. Ortopedide kırık cerrahisinde postoperatif infeksiyon takibinde prokalsitonin yeni bir tanı ve takip kriterimidir? (tez). İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.

Yukioka H, Yoshida G, Kurita S, Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 30(5): 528-31.