

Skleroderma İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı ve Bakteriyel Pnömoni'nin Ayırıcı Tanısında Prokalsitonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Serum Procalcitonin as a Marker for Differential Diagnosis Between Bacterial Pneumonia and Scleroderma-related Lung Disease

© Murat Torgutalp¹, © Sami Kınıklı², © Müçteba Enes Yayla¹, © İlyas Ercan Okatan¹, © Gülay Kınıklı¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Skleroderma/Sistemik skleroz (SSk), fibrozis ile karakterize olan otoimmün bir bağ doku hastalığıdır. SSk ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (SSk-İAH) önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir. Prokalsitonin (PCT) bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsisin tanısında ve takibinde kullanılan bir belirteçdir. Bakteriyel pnömoni akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada SSk-İAH ve bakteriyel pnömoni hastalarının ayırıcı tanısında serum PCT düzeylerinin tanısız değerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: SSk tanısı ile kliniğimizde takipli olan 151 hasta retrospektif olarak değerlendirildi, bu hastalar içerisinde PCT bakılmış 27 SSk-İAH hastası ve 18 bakteriyel pnömoni tanısı almış olan hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: SSk-İAH grubunda yaş ortalaması 49,3±13,5, ortalama hastalık süresi 9,9±5,9 (aralık; 2,5-25) olan 27 (23 kadın, dört erkek) hasta değerlendirildi. Pnömoni grubunda yaş ortalaması 75,2±14,6 olan 17 (iki kadın, 15 erkek) hasta bulunmaktaydı. Pnömoni grubunda PCT düzeyi SSk-İAH grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (sırasıyla; 8,1±15 ve 0,1±0,4, p<0,001). SSk-İAH hastalarının dördünde (%14,8) pnömoni hastalarının ise 15'inde (%88,2) PCT düzeyi 0,12 ng/mL'den yüksekti (p<0,001). Benzer şekilde SSk-İAH grubunda bir hastada (%3,7) PCT 0,5 ng/mL'den yüksek iken, pnömoni grubunda dokuz hastada (%52,9) yüksekti (p<0,001). Alıcı işletim karakteristik eğrisi analizleri, SSk-İAH ve pnömoni arasında ayrımı öngörmek için PCT için en yüksek duyarlılık ve özgüllük ile en iyi sınır değer 0,16 ng/mL olduğunu gösterdi (eğri altındaki alan=0,96, %95 Güven aralığı: 0,91-1,0, p<0,001).

Sonuç: Bu çalışma yüksek serum PCT düzeylerinin SSk-İAH hastalarının pnömoni ile ayırıcı tanısında hastalık aktivasyonunu değil enfeksiyonu telkin ettiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik Skleroz, Skleroderma, İnterstisyel Akciğer Hastalığı, Akut Faz Belirteçleri, Prokalsitonin

Abstract

Objectives: Scleroderma/Systemic Sclerosis (SSc) is characterized by progressive fibrosis. SSc related interstitial lung disease (SSc-ILD) is a major cause of mortality and morbidity among SSc patients. Procalcitonin (PCT) is used for diagnosis and follow up bacterial infections and sepsis. Bacterial pneumonia is an important situation that should be considered in the differential diagnosis of lung diseases. In this study, we aimed to investigate the diagnostic value of serum PCT between in patients with SSc-ILD and bacterial pneumonia.

Materials and Methods: One-hundred and fifty-one SSc patients were retrospectively evaluated. Of these, 27 patients with SSc-ILD whose PCT levels checked, and 18 patients diagnosed with bacterial pneumonia were included to the study.

Results: Twenty-seven (23 female, four male) patients with a mean age of 49.3±13.5 and a mean duration of disease 9.9±5.9 years were evaluated in the SSK-ILD group. There were 17 (two female, 15 male) patients with a mean age of 75.2±14.6 in pneumonia group. PCT level was higher in pneumonia group than in SSK-ILD group (8.1±15 and 0.1±0.4, p<0.001, respectively). PCT level was higher than 0.12 ng/mL in four of SSK-ILD (14.8%) and 15 of pneumonia patients (88.2%) (p<0.001). Similarly, one patient (3.7%) in SSK-İAH group had a PCT level that was higher than

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Murat Torgutalp,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: 03125082234 E-posta: mtorgutalp@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-4600-9484

Geliş/Received: 08.09.2019 Kabul/Accepted: 13.12.2019

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



0.5 ng/mL, whereas nine patients (52.9%) in pneumonia group ($p<0.001$). Receiver operating characteristic analyses showed good sensitivity and specificity with a 0.16 ng/mL PCT level to predict discrimination between SSc-ILD and pneumonia (AUC=0.96, 95% Confidence interval=0.91-1.0, $p<0.001$).

Conclusion: This study showed that high serum PCT levels induce infection rather than SSc-ILD and it could be used in differential diagnosis of SSc-ILD and pneumonia.

Key Words: Systemic Sclerosis, Scleroderma, Interstitial Lung Disease, Acute Phase Reactants, Procalcitonin

Giriş

Skleroderma/Sistemik skleroz (SSk), deri ve iç organların ilerleyen fibrozisi ile karakterize kronik bir bağ dokusu hastalığıdır (1). Hastalığın patogenezi vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrosis triadından oluşmaktadır. SSk nispeten iyi huylu bir durumdan yüksek mortaliteye sahip, hızla ilerleyen bir hastalığa kadar çeşitli klinik özellikler gösterebilmektedir. Gelişen fibrosis ve mikrovasküler patolojiye bağlı olarak deri, kalp, akciğer, gastrointestinal sistem ve böbrekler başta olmak üzere birçok doku ve organ etkilenebilmektedir (1,2). SSk ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (SSk-İAH) bu hastalığın seyirindeki önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden başında gelmektedir (3). İAH'de en sık görülen semptomlar, aynı zamanda başlangıç semptomları da olan öksürük ve nefes darlığıdır (4-6).

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan bir protein olup, tiroit bezinde bulunan C hücrelerinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak da kabul edilmektedir (7). Yapılan çalışmalarda PCT üretiminin özellikle bakteriyel enfeksiyon sırasında diğer organlarda da ortaya çıktığı gösterilmiş olup PCT'nin enfeksiyonların seyirinde, sepsiste ve akut pankreatitte kullanılabilecek bir akut faz reaktanı olarak işlev görebileceği bildirilmiştir (8-12). Yakın tarihte yayınlanan bir meta-analize göre; akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için PCT kullanımının antibiyotik maruziyetini ve yan etkileri azaltacağı ve sağkalımı arttıracığı gösterilmiştir (13). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, otoimmün hastalıklarda bakteriyel enfeksiyon ve hastalık alevlenmeleri arasındaki ayırıcı tanıda PCT'nin rolünü araştırılmıştır (14-18).

Bu çalışmanın amacı SSk-İAH ve bakteriyel pnömoni hastalarının ayırıcı tanısında serum PCT düzeylerinin tanısallığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Haziran 2011 ve Haziran 2016 tarihleri arasında, üniversitemiz klinik ve/veya polikliniğinde değerlendirilmiş olan ve Amerikan Romatizma Derneği'nin 1980'de tanımladığı tanı kriterlerine göre SSk tanısı alan 151 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yapılan dosya incelemesi ve bilgisayar tabanlı verilerin değerlendirilmesi sonrasında bu hastalarının 51 tanesinin izole SSk-İAH tanısı olduğu tespit edildi, bunların içerisinde

PCT bakılmış olan ve herhangi bir enfeksiyon odağı veya PCT düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir (böbrek yetmezliği gibi) sistemik tutulumu olmayan 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların takiplerindeki kontrole de PCT düzeyi bakılmamıştı. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları Klinik ve Polikliniği'ne başvuran, herhangi bir enflamatuvar romatolojik hastalığı olmayan ve fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme ve balgam ve/veya kan kültürlerindeki üreme sonuçlarına göre bakteriyel pnömoni tanısı almış olan 17 hasta da karşılaştırma grubu olarak çalışmaya dahil edildi. SSk hastalarındaki akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için rutin tetkikler olan ön-arka akciğer grafisi, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) ve solunum fonksiyon testleri kullanılmıştı. SSk hastalarının hikaye ve fizik muayenelerinde başka bir enfeksiyon odağını düşündüren bulgu yoktu. Pnömoni hastalarının değerlendirilmesi sırasında akut faz belirteçleri, PCT, ön-arka akciğer grafisi ve gerektiği durumlarda BT kullanılmıştı. Viral pnömoni, bakteriyel pnömoni hasta grubunda kültür ve görüntüleme yöntemlerine dayanarak, SSk-İAH hastalarında ise klinik, fizik muayene ve görüntüleme yöntemine dayanılarak dışlandı. Hastaların değerlendirmeleri sırasında bakılmış olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve PCT düzeyleri kayıt edildi.

PCT testi etilen diammin tetra asetikli tüplere alınan tam kandan AQT 90 Flex immunassay cihazında sandwich immün flurometrik metoduyla çalışıldı ve sonuçlar ng/mL olarak rapor edildi. PCT için belirlenmiş laboratuvar referans sınır değerleri olan 0,12 ng/mL ve 0,5 ng/mL değerlerine göre hastalar gruplara ayrıldı.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay no: 17-1110-18). Çalışma retrospektif özellikte olduğu için hastalardan aydınlatılmış onam alınması gerekli değildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak yapıldı. Çalışma gruplarına alınacak olan hasta sayıları hesaplanırken G-Power 3.1.9.2 yazılımı kullanılarak yapılan güç analizinde, Gao ve ark. (18) yapmış oldukları çalışma referans olarak kullanıldı ve 0,05 tip-1 hata, 0,80 güç ve 1 etki boyutu göz önüne alınarak her gruba en az 17 hasta alınması planlandı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal

dağılan sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılarak verildi. Yaş sayısal değişkeni normal dağılım gösterdiği için gruplar Student t-testi kullanılarak, ESH, CRP ve PCT normal dağılım göstermediği için gruplar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Cinsiyet ile PCT için laboratuvar tarafından sıklıkla kullanılan 0,12 ng/mL ve 0,5 ng/mL sınır değerlerine göre belirlenen gruplar arasındaki oranları karşılaştırmak için çapraz tablolar kullanıldı ve gruplar arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Serum PCT düzeyinin pnömoni ve SSk-İAH ayırımını öngörmedeki tanısız karar verdirci özellikleri alıcı işletim karakteristik eğrisi (ROC) analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Yapılan karşılaştırmalarda p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızda SSk-İAH tanısı olup, yaş ortalaması $49,3 \pm 13,5$ olan 27 (23 kadın, dört erkek) hasta değerlendirildi. Ortalama hastalık süresi $9,9 \pm 5,9$ (aralık: 2,5-25) yıl olup, hastaların 14'ü (%51,9) immünsupresif (siklofosamid, mikofenolat mofetil veya azatiopürin), sekizi (%29,6) steroid, 15'i (%55,6) kalsiyum kanal blokörü, sekizi (%29,6) bosentan ve iki (%7,4) tanesi de sildenafil kullanılmaktaydı.

Çalışmaya enfeksiyon hastalıkları kliniği ve polikliniğine başvuran yaş ortalaması $75,2 \pm 14,6$ olan 17 (Beş kadın, 12 erkek) bakteriyel pnömoni tanısı almış olan hastalar karşılaştırma grubu olarak dahil edildi. Pnömoni grubunun yaş ortalaması SSk-İAH grubuna göre daha yüksek olup ($p < 0,001$), bu gruptaki kadın cinsiyet oranı SSk-İAH grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla %29,4 ve %85,2, $p < 0,001$).

PCT için tetkik yapıldığı sırada SSc-İAH hastalarının 15'i (%55,6) kalsiyum kanal blokörü, sekizi (%29,6) bosentan, sekizi (%29,6) steroid, 14'ü (%51,9) immünsupresif ilaç, ikisi (%7,4) fofodiesteraz 5 inhibitörü ve ikisi (%7,4) iloprost kullanılmaktaydı.

Pnömoni grubunda PCT düzeyi SSk-İAH grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (sırasıyla; $8,1 \pm 15$ ve $0,1 \pm 0,4$, $p < 0,001$). PCT için yaygın olarak kullanılan 0,12 ve 0,5 sınır değerlerine göre iki grup arasındaki oranlar karşılaştırıldığında; 27 SSk-İAH hastasının dört tanesinde (%14,8) PCT düzeyleri 0,12 ng/mL'den yüksek iken, pnömoni grubunda ise hastaların 15'inde (%88,2) yüksekti ($p < 0,001$), benzer şekilde SSk-İAH grubunda bir hastada (%3,7) PCT 0,5 ng/mL'den yüksek iken, pnömoni grubunda dokuz hastada (%52,9) yüksekti ($p < 0,001$). İki grubun ESH ve CRP değerleri karşılaştırıldığında SSc-İAH hastalarında ESH $27,1 \pm 19,7$ iken pnömoni grubunda $48,7 \pm 32,3$

olarak saptandı ($p < 0,001$), SSk-İAH grubunda CRP $11,0 \pm 13,8$ iken pnömoni grubunda $12,2 \pm 9,1$ olarak saptandı ($p = 0,141$). Hastaların klinik ve demografik özellikleri, akut faz reaktanları ve PCT seviyelerinin karşılaştırması Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterilmektedir.

ROC eğrisi analizleri, SSk-İAH ve pnömoni arasında ayırımı öngörmek için PCT için en yüksek duyarlılık ve özgüllük ile en iyi sınır değer $0,16$ ng/mL olduğunu gösterdi (duyarlılık: 88,2, özgüllük: 92,6, pozitif prediktif değer (PPD): 88,2, negatif prediktif değer (NPD): 92,6; Eğri altındaki alan: 0,96; %95 Güven Aralığı (0,91-1,0), $p < 0,001$). Bu sınır değer ve daha önce belirlenmiş olan 0,12 ng/mL ve 0,5 ng/mL sınır değerlerinin pnömoni tanısı için kullanılabilir duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'leri Tablo 2 ve Şekil 2'de sunulmuştur.

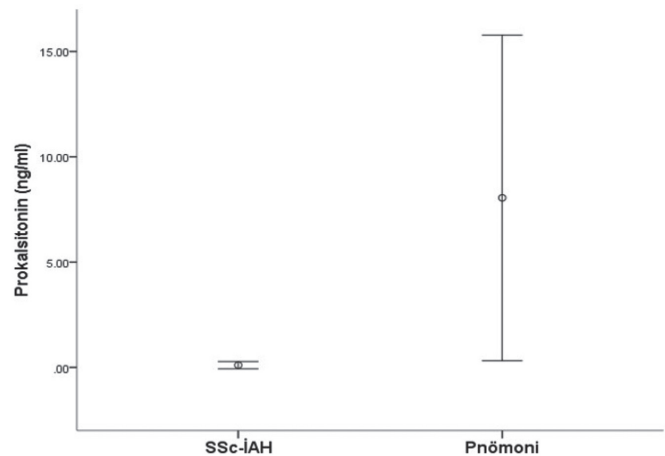
Tartışma

Tablo 1: İnterstitial akciğer hastalığı olan sistemik skleroz ve pnömoni hastalarının genel özellikleri

	SSk-İAH hastaları (n=27)	Pnömoni hastaları (n=17)	p
Yaş, yıl \pm SS	$49,3 \pm 13,5$	$75,2 \pm 14,6$	$< 0,001$
Cinsiyet, Kadın (%)	23 (85,2)	5 (29,4)	$< 0,001$
ESH, mm/saat \pm SS ortalama (min-maks)	$27,1 \pm 19,7$ 24 (5-76)	$48,7 \pm 32,3$ 39 (20-120)	0,014*
CRP, mg/L \pm SS ortalama (min-maks)	$11,0 \pm 13,8$ 3,5 (0-43)	$12,2 \pm 9,1$ 11,1 (1,1-28,5)	0,141*
Prokalsitonin, ng/mL \pm SS ortalama (min-maks)	$0,1 \pm 0,4$ 0 (0-2,3)	$8,1 \pm 15,0$ 0,5 (0,1-51,5)	$< 0,001^*$
Prokalsitonin $\geq 0,12$, n (%)	4 (14,8)	15 (88,2)	$< 0,001$
Prokalsitonin $\geq 0,5$, n (%)	1 (3,7)	9 (52,9)	$< 0,001$

SSk-İAH: SSk ile ilişkili interstitial akciğer hastalığı, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, min: Minimum, maks: Maksimum değerler, SS: Standart sapma

*Karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır

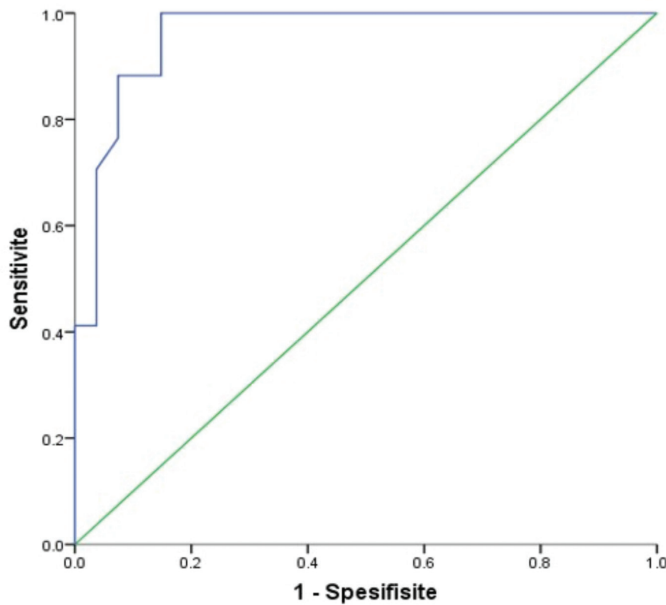


Şekil 1: SSk-İAH ve pnömoni hastalarının prokalsitonin değerleri
SSk-İAH: SSk ile ilişkili interstitial akciğer hastalığı

Tablo 2: Sınır değerlerin tanısıl öngördürücü özellikleri

Sınır değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
0,12 ng/mL	88,2	88,9	78,9	92
0,16 ng/mL	88,2	92,6	88,2	92,6
0,5 ng/mL	52,9	96,3	90	76,5

AUC: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı, NPD: Negatif prediktif değer, PPD: Pozitif prediktif değer, SH: Standart hata

**Şekil 2:** Pnömoni varlığını öngörmeye prokalsitonin için ROC eğrisi

ROC: Alıcı işletim karakteristik eğrisi

Bu çalışmada, SSk-İAH hastalarında serum PCT düzeylerini, artmış olup olmadığını ve pnömoni tanısı olan hastalar ile ayırıcı tanıda kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirdik. Mevcut bilgilerimiz doğrultusunda, bu çalışma SSk-İAH hastalarının ayırıcı tanısında serum PCT düzeylerinin kullanımını gösteren ilk çalışmadır.

SSk hastalarında akciğer tutulumu hastalığın tanısının konulduğu dönemde ya da hastalığın seyri sırasında gelişebilen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Gerek pnömoni gerekse SSk-İAH olan hastalar öksürük, nefes darlığı gibi ortak semptomlarla seyredebilmektedir. SSk hastalarının akciğer tutulumları ile ilgili tanısıl değerlendirme yapılırken bu hastalarda pnömoni olup olmadığı ayırıcı tanıda önem arz etmektedir çünkü bu iki durumun yönetimi birbirinden tamamen farklıdır. SSk'ye bağlı İAH olan hastalarda ana tedavi immünespresif tedavi vermek iken, pnömoni tanısı olan bir hastaya immünespresif tedavi vermek ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı bu iki klinik durumun birbirinden ayrılması tedavi şeklini belirlemek için önem arz etmektedir.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, PCT'nin SSk-İAH ile bakteriyel pnömoni arasında ayırıcı tanıda kullanılabileceğini

söylemek mümkündür. Pnömoni tanısı olan hastalarda serum PCT değerleri SSk-İAH grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur. Buna ek olarak pnömoni tanısının konulması olasılığı arttığında, PCT değerlerinin daha yüksek pozitif bir öngörme, duyarlılık ve özgüllük gösterme eğilimi gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamız, 0,16 ng/mL'lik bir sınır değer için çok yüksek pozitif ve negatif ön gördürücü özelliğe sahip olduğunu göstermiştir.

Sağlıklı bireylerde normal serum PCT seviyeleri genellikle 0,05 ng/mL'nin altındadır veya saptanamaz düzeydedir (19). Bununla birlikte, başta bakteriyel enfeksiyonlar ve bunlara bağlı olarak gelişebilecek sepsis veya septik şok durumları olmak üzere, sistemik enflamasyonla giden durumlarda PCT'nin üretimi, doğrudan mikrobik endotoksinler veya bunların tetiklediği interlökin (IL)-1 β , tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve IL-6 gibi birçok proenflamatuvar sitokin tarafından uyarılabilir (20,21). Bakteriyel enfeksiyon ve diğer enflamatuvar durumlar arasında ayırım yapmak için belirlenecek olan PCT değerleri hastalık tipine bağlı olup daha önceki yapılan çalışmalarda 0,10 ng/mL ve 5,79 ng/mL arasında değiştiği görülmektedir (9). Schuetz ve ark. (22) yaptıkları sistematik bir derlemede, solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda ayaktan antibiyotik tedavi ihtiyacını belirlemede 0,1 ng/mL ve 0,25 ng/mL arasında bir PCT sınır değerlerinin kullanılmasının yol gösterici olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, pnömoni ve SSk-İAH arasında ayırım yapılabilmesi için sınır olarak 0,16 ng/dL değerinin kullanılmasının %88,2 duyarlılık ve %92,6 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.

SSk hastalarında akut faz yanıtının değerlendirildiği çalışmalarda yüksek serum amiloid A, IL-6 ve CRP düzeylerinin pulmoner tutulum ve buna bağlı kötü prognoz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (23,24). Literatüre bakıldığında SSk-İAH ile bakteriyel pnömoni arasında akut faz yanıtını değerlendiren karşılaştırmalı bir çalışma olmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızın sonucunda; ESH değerleri pnömoni hastalarında SSk-İAH'ya daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,014$), ancak ilginç olarak iki grubun CRP değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,141$). PCT değerleri arasında gruplar arasında fark varken, CRP değerleri açısından herhangi bir fark bulunmamış olması bu iki tetkik edildikleri tarihin ve yarı ömürlerinin farklı olması ile açıklanabilir. Ancak, çalışmamız retrospektif bir karakterde olduğu için bu durumun düzeltilmesi için ek bir şey yapılamadı. İki grup arasındaki PCT değerleri arasındaki fark gerek sayısal olarak yapılan karşılaştırmada gerekse sınır değerler 0,12 ng/mL ve 0,5 ng/mL olarak belirlendikten sonra oransal olarak yapılan karşılaştırmalarda pnömoni grubunda SSk-İAH grubuna göre belirgin şekilde anlamlı bulunmuştur (üç karşılaştırma için de $p<0,001$), burada yapılan kategorik karşılaştırmalardaki PCT sınır değerleri olan 0,12 ng/mL ve 0,5 ng/mL, lokal laboratuvardaki referans aralıkları gözetilerek belirlenmiş olup, 0,12 lokal enfeksiyon riski, 0,5 ise

sepsis riski olarak tanımlanmaktadır.

Literatüre bakıldığında SSk ile PCT arasındaki ilişkiyi inceleyen başka çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak diğer romatolojik hastalıklar olan Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), gut ve Miyeloperoksidaz-Anti nötrofilik sitoplazmik antikor (MPO-ANCA) ilişkili vaskülit hastaları ile yapılmış olan ve aktif hastalık ile enfeksiyon ayırımını karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Yu ve ark. (17) 2014 yılında SLE hastalarında yaptıkları çalışmada serum PCT düzeylerinin bakteriyel enfeksiyonu olan grupta daha yüksek olduğu ve aktif hastalıktan ayırt etmede CRP'den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan, AAA'ya bağlı karın ağrısı atağı ile akut apandisit ayırıcı tanısında PCT düzeyleri değerlendiren bir çalışmada, apandisit grubunda PCT'nin belirgin olarak daha yüksek olduğu ve 0,12'lik bir PCT düzeyinin enfeksiyonu öngördürmede önemli olduğu gösterilmiştir (14). Choi ve ark. (15) gut atağı ile enfeksiyonu olan hastaları karşılaştırdığı çalışmada, gut atağı sırasında bakılan serum PCT değerlerinin bakteriyel enfeksiyonu olanlardan belirgin şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Komatsuda ve ark. (16) MPO-ANCA ile ilişkili glomerulonefritli hastalar ile yapmış oldukları bir diğer çalışmada 0,5 ng/mL'lik bir PCT sınır değerinin bakteriyel ve fungal enfeksiyonları öngörüleceğini göstermişlerdir. Gao ve ark. (18) yapmış oldukları çalışmada ise aktif, inaktif ve bakteriyel akciğer enfeksiyonu olan SLE hastalarında serum PCT ve CRP düzeyleri karşılaştırılmış ve bakteriyel akciğer enfeksiyonu olan aktif SLE hastalarında serum PCT ve CRP seviyeleri anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki yüksek PCT seviyeleri sistemik otoimmün hastalıkları olan hastalarda yüksek düzeyde duyarlılık ve özgüllük ile sistemik bir enfeksiyonun göstergesi olarak kullanılabilir (25). Bizim çalışmamızda da göstermiş olduğumuz gibi, yüksek serum PCT düzeyleri SSk-İAH hastalarının pnömoni ile ayırıcı tanısında hastalık aktivasyonunu değil enfeksiyonu telkin etmektedir.

SSc-İAH hastalarının bakteriyel pnömoni ile yapılan ayırıcı tanısında gerek fizik muayene gerekse laboratuvar ve görüntüleme bulguları kullanıldığı için bu grupta tanısız algoritmada kan ve balgam kültürleri kullanılmamıştır ancak ayırıcı tanıda ek olarak PCT kullanılmasının tanısız doğruluğunu arttıracığı öngörülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Sunulan bu çalışmanın bazı kısıtlı yönleri mevcuttu. Bunlardan ilki, çalışmanın retrospektif karakterde olması nedeniyle hastaların verilerine kayıtlı dosya ve lokal veri tabanından ulaşılmıştı, bu nedenle hastalık aktivitesi ve PCT düzeyleri arasında sağlıklı bir değerlendirmenin yapılamamıştır. İkincisi, retrospektif bir çalışma olması nedeni ile iki gruptaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımlarının farklı olmasıydı. Ancak literatüre bakıldığında serum PCT değerlerinin yaş ve cinsiyete bağlı olarak

değişebildiğine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır (15). Üçüncüsü, SSk-İAH hastalarında enfeksiyon varlığının ekarte edilmesi için klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine ek olarak kan ve balgam kültürlerinin alınmamış olmasıydı. Son olarak, çalışmanın retrospektif olması nedeni ile kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllülerin ve SSk-İAH dışı hastaların dahil edilememiş olmasıydı.

Sonuç

Bu çalışma PCT'nin SSk-İAH ile pnömoni ayırıcı tanısında faydalı bir laboratuvar testi olarak kullanılabilceğini gösteren ilk çalışmadır. PCT için kullanılacak 0,16 ng/mL değerinin yüksek PPD'ye ve NPD'ye sahip olduğu bu nedenle SSk-İAH hastalarında gereksiz tetkik yapılmasının önlenileceği ve erken antibiyotik tedavisinin başlanabileceği gösterilmiştir. Bu konunun aydınlatılması için daha geniş hasta serileri ve sağlıklı kontrolleri içeren yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay no: 17-1110-18).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif olduğu için hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.T., G.K., İ.E.O., Konsept: M.T., M.E.Y., Dizayn: M.T., S.K., G.K., Veri Toplama veya İşleme: M.T., M.E.Y., S.K., Analiz veya Yorumlama: M.T., M.E.Y., Literatür Arama: M.T., İ.E.O., Yazan: M.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Varga J. Systemic sclerosis: an update. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2008;66:198-202.
2. Şendur N, Şendur ÜG. Skleroderma. Türkiye Klinikleri. 2018;15-20.
3. Goh NS, Desai SR, Veeraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1248-1254.
4. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. BMJ. 2016;352:h6819.
5. Türktaş H. İnterstiyel Akciğer Hastalıkları ve Patologlara Notlar. Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics. 2018;3:183-188.
6. Demirdağ F. Fibrozisli Karakterize İnterstiyel Akciğer Hastalıklarında Ayırıcı Tanı. Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics. 2018;3:167-176.
7. Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis

- and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Mater Sociomed.* 2013;25:277-281.
8. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. 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.
 9. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426-435.
 10. Bilgili B, Haliloğlu M, Aslan MS, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Differentiating Bacteraemic Gram-Negative Sepsis from Gram-Positive Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018;46:38-43.
 11. Duman S, Periprostetik Eklem Enfeksiyonu Tanısında C-Reaktif ve Procalcitonin Sensitivite ve Spesifiteleri. *Kocaeli Tıp Dergisi.* 2019;8:210-214.
 12. Karakaya Z, Akyol PY, Topal F, et al. Akut pankreatitte prokalsitonin düzeyinin mortalite üzerine etkisi, *Cukurova Medical Journal.* 2018;43:617-623.
 13. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95-107.
 14. Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, et al. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients: how can we use procalcitonin? *Clin Rheumatol.* 2007;26:2059-2062.
 15. Choi ST, Song JS. Serum Procalcitonin as a Useful Serologic Marker for Differential Diagnosis between Acute Gouty Attack and Bacterial Infection. *Yonsei Med J.* 2016;57:1139-1144.
 16. Komatsuda A, Omokawa A, Fujiwara T, et al. Serum procalcitonin levels in patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated glomerulonephritis. *Am J Med Sci.* 2012;343:136-140.
 17. Yu J, Xu B, Huang Y, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2014;24:457-463.
 18. Gao J, Zhang L, Zhang X, et al., Levels of serum procalcitonin and C-reactive protein for evaluating pulmonary bacterial infection in patients with lupus erythematosus, *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban* 36, 2016, 653-658.
 19. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med.* 2013;28:285-291.
 20. Chan T, Gu F. Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11:487-496.
 21. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J.* 2007;30:556-573.
 22. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011;171:1322-1331.
 23. Lis-Zwiłty A, Widuchowska M, Brzezińska-Wcisło L, et al. High acute phase protein levels correlate with pulmonary and skin involvement in patients with diffuse systemic sclerosis. *J Int Med Res.* 2018;46:1634-1639.
 24. Muangchant C, Pope JE. The significance of interleukin-6 and C-reactive protein in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2 Suppl 76):122-134.
 25. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases--where are we now? *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:176-183.