

PAPER DETAILS

TITLE: Bir Akut Faz Protein Olan Prokalsitonin'in Biyobelirteç Olarak Veteriner Hekimlik Klinik
Pratiginde Kullanimi ve Önemi

AUTHORS: Florim KOLLÇAKU,Abdullah KAYAR,Banu DOKUZEYLÜL,Erman OR

PAGES: 116-120

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2577171>



Bir Akut Faz Protein Olan Prokalsitonin'in Biyobelirteç Olarak Veteriner Hekimlik Klinik Pratiğinde Kullanımı ve Önemi

Florim KOLLÇAKU^{1,a,✉}, Abdullah KAYAR^{1,b}, Banu DOKUZEYLÜL^{2,c}, Erman OR^{2,d}

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları, İstanbul, TÜRKİYE

^aORCID: 0000-0002-4197-9935; ^bORCID: 0000-0003-2786-6050; ^cORCID: 0000-0003-3086-4726; ^dORCID: 0000-0002-8764-1956

Geliş Tarihi/Received
04.08.2022

Kabul Tarihi/Accepted
09.12.2022

Yayın Tarihi/Published
31.12.2022

Öz

Veteriner hekimlikte klinik şartlarında septisemi vakalarının erken saptanması ve prognozunun değerlendirilmesi veteriner hekimler için oldukça güçtür. Bu konuda seri kullanılan belirteçler yetersiz ve spesifik değildir. Bu nedenle son yıllarda glikoprotein yapıda, bir akut faz protein olan prokalsitoninin diagnostik etkilerine olan ilgi artmıştır. Prokalsitonin (PCT), kalsitonin (CT) hormonunun prekürsörü olan, primer olarak tiroid bezindeki C-hücrelerince ve küçük miktarlarda da akciğer ve bağırsak gibi organlardaki nöroendokrin dokularca sentezlenen, kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alan öncül bir proteindir. Genel manada inflamasyon, vücuda hasar veren bir uyarı ve bu söz konusu hasarın önüne geçmek adına; kapillar dilatasyon, lökosit infiltrasyonu, kızarıklık, ısı artışları, şişlik ve ağrıyla seyreden, hücresel hasara yol açan lokal yanıt olarak tanımlanmakta ve bu reaksiyon, zararlı ajanların ve hasarlı dokunun vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan mekanizmayı başlatmaktadır. Bu derlemede, hayvanlarda septisemi durumlarını saptamak, bu vakalarda prognozu yorumlamak, bakteriyel ve viral hastalıkları birbirinden ayırt etmek, uyguladığımız antibiyotiklerin etkilerini değerlendirmek ve veteriner hekimlik alanında yeni bir belirteç olarak kullanılabileceğine inandığımız prokalsitonin hakkında detaylı bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut faz protein, biyobelirteç, prokalsitonin, veteriner hekimlik

The Use and Importance of Procalcitonin as a Biomarker in Veterinary Clinical Practice

Abstract

Early detection of septicemia cases and evaluation of prognosis in clinical conditions in veterinary medicine are very difficult for veterinarians. In this regard, serially used markers are insufficient and non-specific. Therefore, interest in the diagnostic effects of procalcitonin, which is an acute phase protein in glycoprotein structure, has increased in recent years. Procalcitonin (PCT) is a precursor protein that is the precursor of the hormone calcitonin (CT). It is synthesized primarily by C-cells in the thyroid gland and in small amounts by neuroendocrine tissues in organs such as the lung and intestine. Procalcitonin plays the role of a regulator in calcium homeostasis. In general, inflammation is a process by which the body reacts to damage from outside causes and initiates the mechanism that ensures the removal of harmful agents and damaged tissues from the body. In order to fight this damage, it is manifested with capillary dilatation that is defined as a local response with leukocyte infiltration, redness, temperature increase, swelling and pain. This review elaborates the use of procalcitonin to detect the cases of septicemia in animals, and interpret the prognosis in these cases. Also to distinguish bacterial and viral diseases and to evaluate the effects of antibiotics. Therefore we believe that procalcitonin can be used as a new marker in veterinary medicine.

Key Words: Acute phase protein, biomarkers, procalcitonin, veterinary medicine

GİRİŞ

Septisemi, bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanan bir problemdir. Genelde organ yetmezliğine sebep olduğu ve son safhalarda ölümle sonuçlanan bir enfeksiyon olduğu bildirilmiştir (1). Hayvanlarda, insanlarda olduğu gibi septisemi erken safhalarda saptamak, diğer enfeksiyonlardan ayırt etmek ve uygulanan antibiyotik doğru seçenek olduğunun anlaşılmasının güç olduğu bildirilmiştir (2,3). Septisemi durumlarında en önemli faktör zamandır (4). Bazı durumlarda septisemi tedavisinde uzun süre gereksiz antibiyotik

kullanımının yapıldığı ayrıca viral enfeksiyonlarda antibiyotik uygulandığı açıklanmıştır (5,6). Bakteriyel merkezli enfeksiyon durumlarında ve septisemide etkeni izole etmek altın standart olarak tanımlanmıştır. Bakteriyel kültür üremesiyle elde edilmesi ve kültür yüksek spesifikliğe sahip olmama durumunun, septisemi tanısında uygun olmadığı açıklanmıştır (7,8). Bu derlemede, etyolojik açıdan, erken tanı ve antibiyotik tedavi süreci konusunda serum prokalsitoninin biyobelirteç olarak kullanılabilişliği hakkında detaylı bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

PROKALSİTONİN

İlk olarak 1993 yılında Prokalsitonin (PCT) akut faz protein olarak açıklanmıştır (5,6). Son yıllarda enfeksiyon ve sepsis vakalarının saptanmasında PCT değerinin kullanımı artmıştır. PCT 116 aminoasitten oluşan kalsitoninin prohormonudur, fizyolojik şartlarda tiroid bezin C hücrelerinden salgılanmaktadır ve serumdaki seviyesi çok düşüktür (<10 pg/ml) (1). Enfeksiyon, sepsis ve septik şok durumlarda serum PCT seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır ve tiroit bezi dışındaki başka organlardan salgılandığı bildirilmiştir (1,2,4). Prokalsitonin, proinflatuvar etkileri olduğu bilinen bir akut faz proteindir. İnflamasyonda prokalsitonin salınımı direkt olarak; bakteri lipopolisakkaridi/diğer toksinler sebebiyle veya hücre aracılı konak cevabında indirekt olarak; inflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) yolu ile uyarılmaktadır (9). Prokalsitonin insan nötrofil ve lenfositlerinden CD16/CD14 gibi yüzey markerlerinin ekspresyonunu uyarak lipopolisakkarid (LPS) aktivitesine benzer şekilde proinflatuvar etki gösterir. Ayrıca IL-8'e benzer şekilde intraselüler kalsiyum iyon konsantrasyonunu artırır. İnsan tam kanına prokalsitonin eklendiğinde doza bağlı olarak proinflatuvar sitokin düzeylerinde artış görülmüştür. Ayrıca sepsis hayvan modellerinde prokalsitonin nötralize eden antiserum ile hayvanların yaşama oranları üzerinde olumlu etki gözlenmiş, böylece prokalsitoninin bizzat doku hasarına yol açabileceği düşünülmüştür (10).

Diğer taraftan prokalsitoninin antiinflamatuvar etkisinden de bahsedilmektedir. Bilindiği üzere bakteriyel enfeksiyonlarda lökositler konak savunmasında kemotaksis, fagositoz, mikrobiyal öldürme fonksiyonları gösterir. İmmün cevabın düzenlenmesinde IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinler de antiinflamatuvar etkilerde görev yapar. Multiorgan yetmezliği olan hastalarda IL-6 düzeyi ile orantılı olarak IL-10 düzeyi de yüksek bulunmuştur. LPS ve formil-methionil lösil fenilalanin peptid (bakterideki bir başka proinflatuvar ürün) ile monosit ve nötrofiller kemotaksiste görevli önemli bir integrin CD11b üretmek üzere uyarılır. İnsan hekimliğinde çalışmalar amino prokalsitoninin monosit ve nötrofilde CD11b integrin ekspresyonunu azalttığını göstermiştir (11,12).

Prokalsitonin, kalsitonin (CT) hormonunun prekürsörü olan, sağlıklı insan ve evcil hayvanlarda primer olarak tiroid bezindeki C-hücrelerince ve küçük miktarlarda da akciğer ve bağırsak gibi organlardaki nöroendokrin dokularca sentezlenen, kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alan öncül bir proteindir (13,14).

Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından PCT'nin intraselüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır (15). Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (16). Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanması da bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır (15,16). İnflatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden

salındığı da bilinmektedir (17). PCT'nin dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da sentezlenebileceği düşünülmüş ancak sağlıklı insanların kanlarına in vitro endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde PCT artışı görülmemiştir (18).

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin hormonunun bir öncüsüdür ve normalde spesifik bir proteaz tarafından kalsitonin, katalksin ve bir N-terminal kalıntısına işlenen amino asitten oluşur (19). PCT, şiddetli sistemik inflamasyon formlarında veya bakteriyel enfeksiyonlarda 2 ila 4 saat içinde belirgin şekilde yükselir ve bu durum iyileşene kadar devam eder. İnsanlarda serum PCT seviyesi, ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan hastaları septik olmayan ciddi koşullardan ayırt etmek, antimikrobiyal tedaviyi yönlendirmek, azaltmak ve prognostik amaçlı bir parametre olarak kullanılır (20). Bu nedenlerle sepsisin hızlı teşhisi, morbidite ve mortalitenin en aza indirilmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması açısından PCT çok önemlidir.

İnsan kanındaki PCT konsantrasyonunu saptamak için, çoğunlukla kemilüminesans (21), immüno floresan (22), immünoluminometri (23) ve ayrıca yüzey plazmon rezonans biyosensörlerini (24) kullanan çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemlerin tümü, aynı monoklonal fare anti-katakalsin antikorlarının ve monoklonal veya poliklonal koyun anti-kalsitonin antikorlarının (tahliller arasında farklıdır) bir kombinasyonuna dayanır. Ayrıca, 30 dakika içinde sonuç veren hızlı yarı kantitatif immünokromatografik testler olan "bakım noktası testi" adı verilen testler vardır.

Plazmadaki PCT konsantrasyonlarını ölçmek ve referans aralıkları elde etmek için uygun ve onaylanmış analitik yöntemlerin olmaması nedeniyle, veteriner hekimlikte teşhis ve/veya prognostik ortamlarda PCT kullanımı yaygın değildir. Ayrıca, mevcut testler yalnızca araştırma amaçlı olarak pazarlanmaktadır ve tanı amaçlı kullanılmamaktadır. Şu anda, evcil hayvan türlerinde PCT, enzime bağlı immünosorbent deneyleri (ELISA) kullanılarak belirlenebilir. Evcil hayvan türleri için ticari olarak temin edilebilen ELISA kitleri genellikle hedef türlerde doğrulanmaz, pahalıdır ve klinik ortamı için uygun görülmemektedir. Hayvan türlerine göre PCT'nin bazal seviyesi değişebilmektedir (25).

Laboratorik hayvanlarda Prokalsitonin

Viral enfeksiyonlarda PCT seviyesinin mediatörler (interferon-y) tarafından baskılandığı saptanmıştır, dolayısıyla bu parametre daha çok bakteriyel enfeksiyonlar için spesifiktir (26,27). Sepsisde PCT'nin patofizyolojik rolü bilinmemektedir. Bu bağlamda laboratuvar hayvanlarında yapılan bir çalışmada, sepsis enfeksiyonu geçiren hamsterler iki gruba bölünmüş, bir gruba PCT uygulanmış, diğer grupta PCT salgılanması baskılanmıştır. PCT uygulanan grupta mortalite oranı yüksek oranda arttığı, PCT'nin baskılandığı grupta ise yaşam oranının yükseldiği bildirilmiştir (28).

İn vivo ve in vitro olarak yapılan çalışmada PCT seviyesi ölçülmüştür. İn vivo çalışmada endotoksik şoku tetiklemek için domuzlara İV yoluyla bir ve dört saat arasında E.coli kaynaklı lipopolisakkarid (LPS) infüze edilmiştir. İn vitro çalışmada periferik kan mononükleer hücreler ve endotelial hücreler kullanılmıştır. Domuzlarda akciğer, kalp, karaciğer ve böbreklerde PCT ölçülmüştür, fakat en yüksek seviye böbrek-

lerde saptanmıştır. In vitro uygulamalarda da PCT saptanmıştır. Sadece tiroitte değil diğer organlarda ve hücrelerde de PCT salgılandığı kanıtlanmıştır (29).

Ruminantlarda Prokalsitonin

F. Bonelli ve ark. (30), buzağılarda septisemi durumlarında serum PCT değerinin önemini belirlemek için 20 tane sağlıklı buzağı ve 58 tane hasta buzağıyı iki gruba bölerek serum PCT seviyesini ölçmüşlerdir. Hasta grubun, kontrol gruba göre prokalsitonin değerinin yüksek sonuçlandığını bildirmişlerdir. Hayatta kalan ve ölen hayvanlar arasında da serum PCT seviyesinde belirgin fark saptanmıştır. Wael El-Deeb ve ark. (31), stafilokokkal mastit geçiren sığırlarda serum PCT üzerine çalışma yapmışlardır. Sağlıklı sığırlar, *Staphylococcus aureus* ve metisilin dirençli *S. aureus* kaynaklı mastitis geçiren sığırlar çalışmaya dahil edilmiştir. Sağlıklı ve *S. aureus* mastitisli gruplar arasında serum PCT seviyesinde ciddi fark olduğunu saptanmıştır. *S. aureus* mastitisli ve metisilin dirençli *S. aureus* mastitisli gruplar arasında PCT değerinde belirgin farklılık olmadığını belirtmişlerdir. *Corynebacterium pseudotuberculosis* enfeksiyonlarında PCT'nin etkisini saptamak için keçilerde başka bir çalışma yapılmış ve toplam 19 tane keçi-den örnek alınmıştır. Serum PCT seviyesinde kontrol ve hasta grubu arasında ciddi bir fark görüldüğü açıklanmıştır (32).

Köpeklerde Prokalsitonin

Köpeklerde prokalsitonin üzerine fazla sayıda araştırma yapılmamıştır. Floras ve ark. (33), köpeklerde serum PCT seviyesini ölçen ticari ELISA kitlerinden birinin standart kalibratörde PCT içermediğini, test içi değişkenliğin %18.9 ile %77.4 arasında, testler arası değişkenliğin %56.1 ile %79.5 arasında olduğunu ve bu nedenle köpeklerde PCT ölçümü için uygun olmadığını bildirmişlerdir. Yalnızca köpek PCT'sini hedefleyen bir şirket (Biovendor Asheville, Kuzey Carolina, NC, ABD), standart kalibratör olarak rekombinant köpek PCT'sinin kullanıldığını bildirmiştir. Biovendor PCT ELISA testinin köpeklerde PCT'yi tespit edebildiğini ve plazma konsantrasyonlarını belirlemek için kullanılabileceğini doğrulamışlardır (34). Ayrıca, Easley ve ark. (35), aynı rekombinant ELISA kitini kullanarak köpeklerde PCT konsantrasyonlarının bir prognostik faktör olarak değerlendirildiğini bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark. (36), köpek PCT'sinin saptanması için ticari bir insan ELISA kitinin kullanılabildiğini bildirmişlerdir, ancak hiçbir doğrulama verisi bildirmemişlerdir.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) belirtileri gösteren ve hasta olmayan köpeklerde ölüm şekillendikten sonra nekropsi esnasında tiroid, dalak, akciğer ve karaciğerden örnekler alınmıştır. Sağlıklı köpeklerde kalsitonin-1(CALC-1) geni sadece tiroid bezinden elde edilirken, SIRS belirtileri olan köpeklerde diğer organlarda da CALC-1 geni saptanmıştır (37). Bu konuda köpeklerde yapılan başka bir çalışmada da sağlıklı ve hasta iki gruba periferik lökositlerden mRNA'da PCT miktarı ölçülmüştür. Hasta köpeklerde mRNA prokalsitonin seviyesi, kontrol grubundaki köpeklerle göre daha yüksek seviyede saptanmıştır. Enfeksiyon süresince tiroid dışında parankimal organlardan PCT salgılandığı belirtilmiştir. Lökositlerin seviyesinin PCT seviyesini etkilemediği saptanmıştır. Aynı zamanda hasta olanlar arasında PCT değe-

rinde belirgin bir farklılık görülmemiştir. Hasta olan 5 köpekte, prokalsitonin mRNA ekspresyonu, hastalık seyri sırasında iki kez ölçülmüştür. Klinik tablosu iyi olan köpeklerde PCT seviyesi düşük olarak saptanırken, klinik tablosu kötü olanlarda PCT değerinin yükseldiği veya normal aralıkta olduğu saptanmıştır. Bu verilere göre prognoz açısından iyi bir fikir oluşturacağı değerlendirilmiştir (38).

Organ fonksiyon bozukluğunu ve prognozunu belirlemek amacıyla 53 adet septisemi ve septik şok gelişen köpekte ticari ELISA kitleriyle PCT seviyesi ölçülerek bir çalışma yapılmıştır. Söz konusu ölçüm üç kez yapılmıştır, bu ölçümler hayvanlar yatışa alınıp alınmaz, 24.saat ve 48.saatte gerçekleştirilmiştir. İlk ölçümde PCT seviyesinin, hasta olanlarda, sağlıklı olanlara göre çok yüksek tespit edilmiştir. Organ fonksiyon bozukluğu durumuna göre PCT değeri de değişiklik göstermiştir. PCT seviyesi hayatta kalan köpeklerde, ölen köpeklerle göre ikinci ve üçüncü ölçümde düşüş göstermiştir. Ayrıca hayatta kalanlarda PCT klirensi daha yüksek saptanmıştır. Septisemili köpeklerde seri PCT ölçümlerinin prognoz açısından fikir verebileceği bildirilmiştir (39). Başka bir çalışmada da gastrik dilatasyon volvulus (GDV) ve septisemisi olan köpekler PCT değeri karşılaştırılmıştır. Septisemik ve sağlıklı köpeklerin arasında PCT değerinde ciddi bir farklılık görülmüş olup GDV ve sağlıklı köpeklerin arasında ise bir farklılık saptanmamıştır (40). Matur ve ark. (41) bakteriyel, viral ve paraziter enfeksiyon geçiren köpeklerde serum PCT seviyesini ölçmüşlerdir. Bakteriyel enfeksiyon geçiren köpeklerde serum PCT seviyesi kontrol grubu ve viral enfeksiyon geçiren gruba göre yüksek saptanmıştır.

Kedilerde Prokalsitonin

Kedilerde prokalsitonin üzerine az sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Jae-Geum Cho ve ark. (42) bakteriyel enfeksiyon geçiren kedilerde PCT ve heparin binding protein (HBP) biyobelirteç olarak değerlendirilmiş ve iki parametre arasında kıyaslama yapmışlardır. Kırk tanesi bakteri enfeksiyonu geçiren, 16 tanesi kontrol olmak üzere toplam 56 tane kediaraştırmaya dahil edilmiştir. PCT ve HBP serum seviyesi ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Serum PCT seviyesi ve nötrofil sayısı bakteriyel enfeksiyon geçiren kedilerde yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlara göre PCT değerinin kedilerde biyobelirteç olarak kullanılmasının faydalı olduğu belirtilmiştir. Diğer araştırmada kedilerde bakteriyel enfeksiyonun viral enfeksiyonlardan ayırt edilmesi için serum PCT seviyesinin kullanılması gerektiği değerlendirilmiştir. Serum PCT seviyesi ve PCT mRNA ekspresyonu analiz edildi. Viral enfeksiyon geçiren kedilerde serum PCT seviyesinin düşük, bakteriyel enfeksiyon geçirenlerde ise yüksek saptandığı belirtilmiştir (43).

Atlarda Prokalsitonin

Atlarda prokalsitoninin aminoasit sıralaması insanlara benzerdir. 115 tane aminoasitten oluşur ve 12.5 kDa ağırlığa sahiptir (44,45). İnsanlarda fizyolojik durumlarda serum PCT seviyesi düşük olduğundan dolayı ölçümü yapılması imkansızdır. Atlarda fizyolojik durumlarda da ölçülebilir seviyededir. Rieger ve ark. (46), insan PCT'sine karşı hedeflenen monoklonal antikorlara dayalı olarak at plazma örneklerinde at PCT'sinin miktar tayini için bir sandviç ELISA'nın geliştiril-

diğini bildirmişlerdir. Atlarda PCT, ticari bir at ELISA kiti kullanılarak ölçülmüştür (47). Atlar hassas yapıda olduklarından ve gastrointestinal enfeksiyonlar sıkça görüldüğünden dolayı, endotoksemik ve bakteriyel enfeksiyonlar yaygın olarak görülmektedir. Bir araştırmada endotoksemiye bağlı kolik olan atlarda kontrol grubundaki hayvanlara göre PCT konsantrasyonlarının oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (48). Diğer araştırmada SIRS şekillenen 48 tane at ve 30 tane sağlıklı atta PCT değeri ölçülmüştür. PCT seviyesi hasta olan grupta (SIRS), sağlıklı gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Atlarda SIRS saptanmasında PCT tek değer olarak kullanılabilir (49).

Sonuç olarak veteriner hekimlikte PCT değeri genel olarak araştırma amacıyla kullanılmaktadır, klinik ortamda ve diyagnostik amaçla kullanımı yaygın değildir. Beşerî hekimlikte bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsisemi teşhisinde yaygın kullanımı sonucunda gereksiz antibiyotik kullanımı önlenmekte ve antibiyotiklerin uzun süre kullanımlardaki yan etkilerinin azalmasında faydalanılmaktadır. Veteriner hekimlikte rutin kullanıma geçmesi durumunda sepsisemi vakalarının erken teşhisinde büyük katkı sağlayacak ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmiş olacaktır. Önümüzdeki yıllarda PCT üzerine veteriner alanda daha çok araştırma yapılması ve klinik pratiğe geçmenin faydalı olacağı görüşündeyiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Makale daha önce yayımlanmamıştır ve başka bir dergide yayınlanmak üzere değerlendirilmemektedir. Makale tüm yazarlar tarafından okunmuş ve onaylanmıştır.

KAYNAKLAR

- Mehanic S, Baljic R. (2013). The Importance of Serum Procalcitonin in Diagnosis and Treatment of Serious Bacterial Infection and Sepsis. *Mater Sociomed.* 25(4): 277-281.
- Chivate C. G, Belwalkar G. J, Limaye R. P, Patil V. (2016). Procalcitonin as a Marker for the Diagnosis of Sepsis. *Int J Res Med Sci.*4(4): 1216-1218.
- Leli Ch, Ferranti M, Moretti A, ve ark. (2015). Procalcitonin Levels in Gram-Positive, Gram-Negative, and Fungal Bloodstream Infection. *Hindawi.* 701480.
- Mustafic S, Brkic S, Prnjavorac B, Sinanovic A, (2018) Porobic-Jahic H, Salkic S. Diagnostic and Prognostic Value of Procalcitonin in Patients with Sepsis. *Med Glas.* 15(2): 93-100.
- Davies J. (2015) Procalcitonin. To cite: Davis J J Clin Pathol. 68: 675-679
- Clec'h Ch, Ferreire F, Karoubi Ph, ve ark. (2004). Diagnostic and Prognostic Value of Procalcitonin in Patient with Septic Shock. *Crit Care Med.* 32(5): 1166-1169
- Okada Y, Hisanori M, Takeshi T, ve ark. (2004). Serum Procalcitonin Concentration in Patients with Kawasaki Diseases. *Sci Direct.* 48(2): 199-205.
- Bouadma L, Luyt Ch, Tubach F, ve ark. (2010). Use of Procalcitonin to Reduce Patients' Exposure to Antibiotics in Intensive Care Units (Prorata trail): a Multicenter Randomized Controlled Trail. *Sci. Direct.* 375(9713): 463-474.
- Matur E, Eraslan E, Çöteliolu Ü. (2017). Biology of Procalcitonin and its Potential Role in Veterinary Medicine. *Jour of Ist Vet Sci.* 1(1): 16-27.
- Nakamura M, Kono R, Nomura S, Utsunomiya H. (2013). Procalcitonin: Mysterious Protein in Sepsis. *J Basic Clin Med.* 2(1): 7-11.
- Whang KT, Wath SD, Becker KL, ve ark. (2000). Procalcitonin and Proinflammatory Cytokine Interactions in Sepsis. *Eur PMC.* 14(1): 73-78.
- Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, ve ark. (2009). Procalcitonin (PCT)-Guided Algorithm Reduces Length of Antibiotic Treatment in Surgical Intensive Care Patients With Severe Sepsis: Results of a Prospective Randomized Study. *Spri Link.* 394(161): 221-226.
- Becker KL, Nylen ES, White JC, Müller B, Snider Jr RH. (2004). Clinical review 167: Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: a Journey from Calcitonin Back to its Precursors. *The Jou of Clin Endocri & Metab.* 89(4): 1512-1525.
- Jin M, I. Khan A. (2010). Procalcitonin: Uses in the Clinical Laboratory for the Diagnosis of Sepsis. *Laboratory Medicine.* 41(3): 173-177.
- Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. (2002). Procalcitonin as a Marker of Sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 20(1): 1-9.
- Gendrel D, Bohuon C. (2000). Procalcitonin as a Marker of Bacterial Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 19(8): 679-88.
- Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. (2000). Physiology and Genetics of Procalcitonin. *Physiol Res.* 49(1): 57-61.
- Oczenski W, Fitzgerald R:D and Schwarz S. (1998). Procalcitonin: a New Parameter for the Diagnosis of Bacterial Infection in the Peri-Operative Perion. *Eur Jou of Anesth.* 15(2): 202-209.
- Schneider H, Lam, Q.T. (2007). Procalcitonin for the Clinical Laboratory: a Review. *Pathology.* 39(4): 383-390.
- Meisner, M. (2014). Update on Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med.* 34: 263-273.
- Yamada H, Matsuda S, Ushio Y, ve ark. (2008). Determination of Procalcitonin Concentration Using the SphereLight 180 clinical auto-analyzer. *Clin Chim Acta.* 388(1-2): 38-40.
- Dipalo M, Gnocchi C, Avanzini P, Musa R, Di Pietro M, Aloe R. (2019). Comparison of Procalcitonin Assays on KRYPTOR and LIAISON® XL Analyzers. *Diagnostics.* 9(3): 94.
- Baldini F, Bolzoni L, Giannetti A, ve ark. (2009). A New Procalcitonin Optical Immunosensor for POCT Applications. *Anal Bioanal Chem.* 393: 1183-1190.
- Sener G, Ozgur E, Rad A.Y, Uzun L, Say R, Denizli A. (2013). Rapid Real-Time Detection of Procalcitonin Using a Microcontact Imprinted Surface Plasmon Resonance Biosensor. *Analyst.* 138: 6422-6428.
- Lee H. (2013). Procalcitonin as a Biomarker of Infectious Diseases. *Korean J Intern Med.* 28(3): 285-291.
- Briel M MD, Scheutz Ph MD, Mueller B MD. (2008). Procalcitonin-Guided Antibiotic Use vs a Standard Approach for Acute Respiratory Tract Infection in Primary Care. *JAMA Int Med.* 168(18):2000 -2007.
- Assicot M PhD, Bohuon C PhD, Gendrel D MD, Raymond J MD, Carsin H MD, Guilbaud J MD. (1993). High Serum Procalcitonin Concentrations in Patient With Sepsis and Infection. *Sci Direct.* 341(8844): 515-518
- M Steinwald P, T Whang K, L Becker K, H Snider R, S Nylen E, C White J. (1999). Elevated Procalcitonin Precursor Levels are Related to Mortality in an Animal Model of Sepsis. *Crit Care.* 3: 11-16.
- Zannoni A, Gunti M, Bernardini Ch ve ark. (2012). Procalcitonin Gene Expression After LPS Stimulation in the Porcine Animal Model. *Sci Direct.* 93(2): 921-927.

30. Bonelli F, Meucci V, Divers T.J, ve ark. (2018). Plasma Procalcitonin Concentration in Healthy Calves and Those With Septic Systemic Inflammatory Response Syndrome. *The Vet J.* 234: 61-65.
31. El-Deeb W, Fayez M, Alhumam N, Elsohaby I, A Quadri S, Mkrtchyan H. (2021). The Effect of Staphylococcal Mastitis Including Resistant Strains on Serum Procalcitonin, Neopterin, Acute Phase Response and Stress Biomarkers in Holstein Dairy Cows. *Peer J* 9: e11511.
32. Akgul G, Akgul MB, Ozen D, S Kahya D. (2018). Comparison of Serum Procalcitonin, Haptoglobin and C-Reactive Protein Level in Goat with *Corynebacterium Pseudotuberculosis*. *Indian J Anim Res.* 52(12): 1778-1781.
33. Floras A, Holowaychuk M, Hodgins D. (2014). Investigation of a Commercial ELISA for the Detection of Canine Procalcitonin. *J Vet Int Med.* 28(2): 599-602.
34. Goggs R, Milloway M, Troia R, Giunti M. (2018). Plasma Procalcitonin Concentrations are Increased in Dogs with Sepsis. *Vet Rec Open.* 5(1): e000255.
35. Easley F, Holowaychuk M.K, Lashnits E.W, Nordone S.K, Marr H, Birkenheuer A.J. (2020). Serum Procalcitonin Concentrations in Dogs with Induced Endotoxemia. *J Vet Int Med.* 34(2): 653-658.
36. Yilmaz Z, Ilcol Y.O, Ulus I.H. (2008). Endotoxin Increases Plasma Leptin and Ghrelin Levels in Dogs. *Crit Care Med.* 36(3): 828-833.
37. Giunti M, Peli A, Battilani M, Zacchini S, Militerano G, M Otto C. (2010). Evaluation of CALCC-I Gene (CALCA) Expression in Tissues of Dogs with Signs of the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *J Vet Emerg Crit Care.* 20(5): 523-527.
38. Kuzi Sh, Aroch I, Peleg K, Karnieli O, Kelment E, Dank G. (2008). Canin Procalcitonin Messenger RNA Expression. *J Vet Diagn Invest.* 20(5): 629-633.
39. Troia R, Giunti M, Goggs R. (2018). Plasma Procalcitonin Concentrations Predict Organ Dysfunction and Outcome in Dogs with Sepsis. *BMC Vet Research.* 14:111.
40. Goggs R, Milloway M, Troia R, Giunti M. (2018). Plasma Procalcitonin Concentration are Increased in Dogs with Sepsis. *VetRec Open.* 5(1): e000255.
41. Matur E, Or E, Dokuzeylül B. (2021). Can Procalcitonin be Used as a Clinical Biomarker During Bacterial, Viral and Parasitic Infections in Dogs. *Jap Jour of Vet Res.* 69(1): 5-17.
42. Jae-Geum Ch, Ye-in O, Kun-Ho S, ve ark. (2020). Evaluation an Comparison of Serum Procalcitonin and Heparin-Binding Protein Levels as Biomarkers of Bacterial İnfection in Cats. *Jou of Fel Med and Surg.* 23(4): 370-374.
43. Matur E, Özcan M, Ekiz E, ve ark. (2022). Use of Serum Procalcitonin (PCT) Level and PCT mRNA Expression as a Potential Clinical Biomarker in Cats with Bacterial and Viral İnfections. *Jou of Fel Med and Surg.* Doi.org/10.1177/1098612X221125570
44. Pusterla N, Gary Magdesian K, Mapes S. (2006). Expression of Molecular Markers in Blood of Neonatal Foals with Sepsis. *AVMA J.* 67(6): 1045-1049.
45. E Toribio R, W. Kohn C, W. Leone G, C. Capen Ch, J. Rosol Th. (2002). Molecular Cloning and Expression of Equine Calcitonin, Calcitonin Gene-Related Peptide-I, and Calcitonin Gene-Related Peptide-II. *Mol and Cell Endo.* 199: 119-128.
46. Rieger M, Kochleus C, Teschner D. (2014). A New ELISA for the Quantification of Equine Procalcitonin in Plasma as Potential Inflammation Biomarker in Horses. *Anal Bioanal Chem* 446: 5507-5512.
47. Bonelli F, Meucci V, Divers T.J, Wagner B, Intorre L, Sgorbini M. (2017). Kinetics of Plasma Procalcitonin, Soluble CD14, CCL2 and IL-10 After a Sublethal Infusion of Lipopolysaccharide in Horses *Vet Immunol Immunopathol.* 184: 29-35.
48. Teschner D, RiegerM, Koopmann C, Gehlen H. (2015). Procalcitonin in Horses with an Acute Colic. *CABI Direct.* 31(4): 371-377.
49. Bonelli F, Meucci V, Divers T.J. (2015). Plasma Procalcitonin Concentration in Halthy Horses and Horses Affected by Systemic Inflammatory Response Syndrome. *J Vet Int Med.* 29(6): 1689-1691.

✉ **Sorumlu Yazar:**

Florim KOLLÇAKU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları, İstanbul, TÜRKİYE

E-posta: florim.kollcaku@hotmail.com