

The Relationship of Procalcitonin Level with the Severity of COVID-19 Infection

Prokalsitonin Seviyesinin COVID-19 Enfeksiyonunun Şiddetiyle İlişkisi

ID Imdat Kilbas¹, ID Elmas Pinar Kahraman Kilbas², ID Ihsan Hakki Ciftci¹

1. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye. 2. Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Procalcitonin (PCT) level is often evaluated to distinguish bacterial and viral etiologies of lower respiratory tract infections because this marker is undetectable in the absence of an inflammatory condition or bacterial infection. During COVID-19 infection, it is controversial whether PCT is a reliable or useful test for diagnosing the disease in suspected and confirmed cases of COVID-19. The purpose of this review is to examine whether PCT is a clinically useful test in COVID-19 cases.

ÖZET

Alt solunum yolu enfeksiyonlarının bakteriyel ve viral etiyolojilerini ayırt etmek için sıklıkla serum prokalsitonin (PCT) düzeyi değerlendirilmesine ihtiyaç duyulur. Çünkü bu belirteç enflamatuvar bir durum veya bakteriyel bir enfeksiyon yoksa saptanamayacak kadar düşük düzeydedir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında, PCT'nin şüpheli ve doğrulanmış COVID-19 vakalarında hastalığın tanısı için güvenilir veya yararlı bir test olup olmadığı tartışmalıdır. Bu derlemenin amacı, COVID-19 vakalarında PCT'nin klinik olarak yararlı bir test olup olmadığının incelenmesidir.

Keywords:

COVID-19
Prognosis
Procalcitonin
Inflammation

Anahtar Kelimeler:

COVID-19
Prognoz
Prokalsitonin
Enflamasyon

GİRİŞ

Pandemi etkeni olan SARS-CoV-2 virüsü, 2019 Aralık ayı sonlarına doğru ağır solunum yolu hastalığı etkeni olarak Çin'in Hubei eyaletinde ortaya çıkmış olup, Koronavirüs 2019 (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV-2, Şiddetli akut solunum sendromu virüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu virüsleri (MERS-CoV) ile aynı aileden gelen yeni tip bir RNA virüsüdür. COVID-19, Çin'in Wuhan şehrinin kısa zamanda etkisi altına alarak binlerce kişinin enfekte olmasına neden olmuş ve çok sayıda vakanın ölümünün ardından İtalya'yla birlikte diğer Avrupa ülkeleri ve ABD'ye yayılmıştır. Bir yılı aşkın bir süre geçmiş olmasına rağmen halen artan yeni vaka bildirimleri söz konusudur (1,2). Bu yüzden COVID-19 ile dünya çapında mücadele için bu enfeksiyonun klinik ve laboratuvar belirteçlerinin acilen tanımlanması önem taşımaktadır. Bu belirteçler, risk sınıflandırmasını mümkün kılacak, ciddi hastalık gelişim riski yüksek olan hastaların belirlenmesi için klinik uygulamalara rehberlik edecek ve devam eden pandemide sınırlı insan gücü ve teknik kaynakların kullanımını optimize edecektir. Ayrıca, hastalığı şiddetli ve hafif geçiren vakaları ayırt edebilen laboratuvar parametrelerinin belirlenmesi, klinik uygulamaların geliştirilmesi ile durumsal farkındalığa katkı sağlayacaktır.

Son zamanlarda, yüksek prokalsitonin (PCT) düzeyleri ile COVID-19 prognozu arasında ilişki olabileceğine dair bildirimler yapılmıştır (3). Bu derleme yazının amacı,

COVID-19 vakalarında yapılan PCT çalışmalarının kısa bir özetini sunmak ve COVID-19 prognozunu belirlemede PCT'nin avantaj ve dezavantajlarını tartışarak konunun önemine dikkat çekmektir.

COVID-19 prognozu ve prokalsitonin

Bir glikoprotein olan PCT, hormonal aktiviteden yoksun kalsitoninin pro-peptididir. Normal koşullar altında tiroid bezinin C hücrelerinde üretilir. Sağlıklı insanlarda PCT seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşük düzeydedir (<0.1 ng/mL). PCT seviyeleri bakteriyel enfeksiyonlarla artar ve viral enfeksiyonlarla nispeten düşüktür, bu nedenle bakteriyel ve viral enfeksiyonları ayırt etmek için kullanılabilir (4). Sistemik belirtileri olan şiddetli bakteriyel, parazitik ve fungal enfeksiyonlar sırasında PCT seviyeleri 100 ng/mL'nin üzerine çıkabilmektedir (5). Son zamanlarda, pek çok çalışma, PCT'nin COVID-19 şiddeti ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir (Tablo 1) (3). COVID-19 vakalarında yüksek PCT seviyesinin en makul açıklamasının bakteriyel koenfeksiyon olabileceği bildirilmektedir (4).

Liu ve ark. tarafından 140 COVID-19 vakasının değerlendirildiği çalışmada, hastalığı ağır seyreden 33 vakanın 28'inde PCT seviyesinin 0–0.5ng/mL arasında olduğunu, 8 vakanın PCT seviyesinin >0.5ng/mL olduğunu ve PCT seviyesi yüksek olan bu vakaların hepsinin yoğun bakımda olduğunu bildirmişlerdir (6). Xu ve ark. tarafından 68 COVID-19 vakasının değerlendirildiği çalışmada, kritik ve şiddetli klinik seyri olanların, orta

Correspondence: Pinar Kahraman Kilbaş, Atatürk, Metropol İstanbul, Ataşehir Blv., 34758 Ataşehir/İstanbul.

E-mail: elmas.kahraman@fbu.edu.tr

Cite as: Kilbas I, Kahraman Kilbas EP, Ciftci IH. The Relationship of Procalcitonin Level with the Severity of COVID-19 Infection. Phnx Med J. 2021;3(3):97-100.

Received: 18.03.2021

Accepted: 27.06.2021



Tablo 1: Literatürde COVID-19 prognozu ve PCT seviyelerini karşılaştıran çalışmalar.

Yazar	Hasta sayısı (n)	Prognozu ağır COVID-19'lu hastaların ortalama PCT değerleri	Prognozu hafif COVID-19'lu hastaların ortalama PCT değerleri
Liu ve ark. (6)	140	0–0.5 ng/mL (n=28) >0.5 ng/mL (n=8)	-
Xu ve ark. (7)	68	0.74 ng/mL	-
Krause ve ark. (8)	93	>0.5 ng/mL	≤0.1 ng/mL
Heesom ve ark. (9)	52	>0,5 ng/ml (n=27)	<0.5 ng/ml (n=25)
Zhou ve ark. (10)	191	>0.1 ng/mL (n=77)	<0.1 ng/mL (n=114)
Zhang ve ark. (11)	221	>0.17 ng/mL (n=21)	-
Hu ve ark. (12)	95	0.33±0.15 (n=33)	0.05±0.05 ng/mL (n=62)
Qian ve ark. (13)	91	>0.04 ng/mL (n=14)	<0.04 ng/mL (n=77)

şiddetkilerle kıyasla yüksek PCT seviyelerine (0.74ng/mL) sahip oldukları; yüksek PCT seviyesine sahip olan vakaların hastalığı daha şiddetli geçirdiği ve PCT seviyesi yüksek olan vakaların büyük çoğunluğunun yaşlılar olduğu bildirilmiştir (7).

Krause ve ark. 93 COVID-19 vakasını değerlendirdikleri çalışmada, PCT düzeyi >0.1ng/mL olan vakaların (17 gün), ≤0.1ng/mL olan vakalara (10 gün) göre önemli ölçüde daha uzun ventilasyon süresi gerektirdiği ve PCT seviyesi >0.5ng/mL olan vakaların hepsinin entübe olduğunu bildirmiştir (8). Heesom ve arkadaşlarının 52 COVID-19 vakasını değerlendirdikleri çalışmalarında, 25 vakanın düşük PCT seviyesine (<0.5ng/ml) 27'sinin ise yüksek PCT seviyesine (>0,5ng/ml) sahip olduğunu; düşük PCT grubuyla karşılaştırıldığında yüksek PCT grubunda ventilasyon gereksiniminin daha fazla olduğu ve düşük PCT seviyesine kıyasla yüksek PCT seviyesine sahip olan vakalar arasında daha fazla ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir (9).

Zhou ve ark. tarafından yapılan 191 olguluk çalışmada PCT seviyesi <0.1ng/mL olan 114 vaka olduğu ve bunların 19'unun öldüğünü, PCT seviyesi >0.1ng/mL olan 77 vaka olduğu ve bunlardan da 33'ünün öldüğünü; PCT seviyesinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu ve PCT seviyesi yüksek olan vakaların hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu ifade edilmiştir (10). Zhang ve arkadaşlarının 221 COVID-19 vakasını değerlendirdikleri çalışmada PCT seviyesi >0.17ng/mL olan 23 vakanın yoğun bakımda yattığını ve PCT seviyesi >1ng/mL olan 9 vakanın ölümünün gerçekleştiğini ve geriye kalan vakaların PCT seviyelerinin ise daha düşük olduğunu; yüksek PCT seviyesinin daha kötü prognoz gösterdiği ve yüksek PCT seviyesinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (11).

Hu ve arkadaşlarının orta şiddetli, şiddetli ve çok şiddetli olarak gruplandıkları 95 COVID-19 vakası için yaptıkları değerlendirmede; 62 orta şiddetli vakanın PCT seviyesinin ortalama 0.05±0.05ng/mL, 21 şiddetli vakanın PCT seviyesinin ortalama 0.23±0.26ng/mL, 12 çok şiddetli vakanın PCT seviyesinin ortalama 0.44±0.55ng/mL olduğunu; şiddetli grupta 6 vakanın öldüğü ve ölen vakalarda hastalık kötüleştiğçe PCT seviyelerinin sürekli arttığı; taburcu edilen 32 vakanın, iyileşme sürecinde serum PCT düzeylerinin düştüğünü ve hastaneye yatıştan takip eden 3. gün ile hastaneden taburcu olmadan önceki

7. gün PCT düzeyleri arasında anlamlı bir fark olduğu ifade edilmiştir (12).

Qian ve ark. 91 COVID-19 vakasını değerlendirdiği çalışmada vakaların 77'sinin PCT seviyesini <0.04ng/mL saptarken 14'nün PCT seviyesini >0.04ng/mL daha yüksek saptanmış ve PCT seviyesi yüksek olan vakaların hastalığı daha şiddetli geçirdiğini açıklamışlardır (13). Gao ve arkadaşlarının 43 COVID-19 vakasını değerlendirdiği çalışmada hastalığı şiddetli geçirenlerin PCT seviyesinin ortalama 0.04ng/mL, hastalığı hafif atlatanların PCT seviyesinin ortalama 0.02ng/mL olarak saptandığını ve PCT seviyesinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (14).

Ze-Ming Liu ve arkadaşlarının 1525 COVID-19 vakasını değerlendirdiği çalışmada, hastalığı şiddetli geçirenlerin stabil geçirenlere kıyasla daha yüksek PCT seviyesine sahip olduğunu ve yüksek PCT seviyesi olanların normal PCT seviyesine sahip olanlar göre daha yüksek mortalite oranına sahip olduklarını, dolayısıyla yüksek PCT seviyesinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (15). Liu ve arkadaşlarının 78 COVID-19 vakasını değerlendirdiği çalışmada hastalığı şiddetli geçiren ve prognozu kötüleşen vakaların PCT seviyesinin 0.12ng/mL, hastalığı normal geçiren vakaların PCT seviyesinin 0.06ng/mL olduğunu; yükselen PCT seviyelerinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu; vakalarda herhangi bir bakteriyel koenfeksiyonun olmadığını açıklamışlardır (16).

Cravedi ve ark. 144 COVID-19 vakasını değerlendirdiği çalışmada hastalığı şiddetli geçirip ölen vakaların ortalama PCT seviyelerinin 0.61ng/mL, hastalığı hafif semptomlarla atlatan vakaların PCT seviyelerini ortalama 0.20ng/mL saptamış; PCT düzeyi yüksekliğinin hastalığın şiddeti ve fataliteyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (17). Cheng ve arkadaşlarının 701 COVID-19 vakasını değerlendirdiği çalışmada, ortalama PCT seviyelerinin ≥0.5ng/mL olarak saptandığını ve PCT seviyesinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (18). Lo ve arkadaşlarının 10 COVID-19 vakasını değerlendirdiği çalışmada ise hastalığı şiddetli geçirenlerle stabil geçirenlerin PCT seviyeleri arasında fark olmadığını dolayısıyla PCT seviyelerinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olmadığını ifade etmişlerdir (19).

Ou ve ark. tarafından yapılan ve 40 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde hastalığın ağır seyrettiği

vakalarda PCT seviyesinin önemli derece arttığı bildirilmiştir. Çalışmada PCT seviyelerinin COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğunu ve bu nedenle hastalığın erken teşhisi için PCT seviyelerinin kullanılabilirliğini bildirmişlerdir (20). Yine ağır ve hafif COVID-19 vakalarında laboratuvar parametrelerini değerlendiren bir başka meta-analiz çalışmasında ağır vakalarda PCT seviyesinin yüksek olduğu ve COVID-19 hastalığının şiddetiyle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (21). Li ve ark. COVID-19 vakalarında laboratuvar parametrelerini karşılaştıran 12 çalışmanın dahil edildiği bir başka meta-analiz çalışmasında hastalığı ağır seyreden vakaların PCT seviyelerinin hastalığı normal seyreden vakalara kıyasla daha yüksek olduğunu; PCT seviyesinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu bildirmiştir (22). Benzer şekilde Huang ve ark. 16 çalışmayı irdeledikleri bir meta-analiz çalışmasında artmış PCT seviyesinin, hastalık şiddeti ve ölümlerle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (3). Başka bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre de PCT seviyelerinde 5 kat artışın şiddetli COVID-19 riski ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (4). Elshazli ve ark. tarafından yapılan ve şiddetli ve hafif COVID-19 vakalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya 52 makale ve 6320 vaka dahil edilmiş; hastalığı şiddetli geçiren vakaların PCT seviyesinin hafif geçiren vakalarla kıyaslandığında daha yüksek olduğu; PCT seviyesinin hastalığın morbiditesi ve mortalitesiyle ilişkili olduğu üzerinde durulmuştur

(23). Benzer şekilde literatürde bulunan ve COVID-19 enfeksiyonlarında laboratuvar parametrelerini karşılaştıran çeşitli meta-analiz çalışmalarında da PCT seviyesinin hastalığın şiddeti ve mortalitesi ile ilişki olduğu bildirilmiştir (4,24,25).

Şiddetli COVID-19 vakaları için PCT seviyesindeki değişiklikler halen belirsizliğini korumaktadır, zira literatüre yansıyan veriler bir konsensusa ulaşmamış; çalışmaların bir kısmında yüksek PCT seviyeleri hastalık şiddeti ve ölümlerle ilişkilendirilirken, bir kısım çalışmada ise PCT seviyesinin hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olmadığını bildirilmiştir. Ağır vakalarda seyreden yüksek PCT seviyeleri, eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olabileceği akılda tutularak yorumlanmalıdır.

SONUÇ

Bu çalışma ile PCT düzeyinin hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceği ve COVID-19'lu hastaların tanısına katkıda bulunabileceği görülmüştür. Ek olarak, seri PCT ölçümlerinin prognozu tahmin etmede faydalı olabileceği değerlendirilmiştir. Ancak, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda PCT sentezinin ve salınımının artış mekanizmalarının aydınlatılması için bakterilerin de dahil olduğu flora değişimleri, kolonizasyon faktörleri ve eşlik etmesi muhtemel enfeksiyonların ayrıntılı olarak ortaya konulması amacıyla yapılacak ek araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Bernard Stoecklin S, Rolland P, Silue Y, Alexandra M, Christine C, Anne S, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25: 2000094.
2. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis*. 2020;94:44–48.
3. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2020;14:175346662093717.
4. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019(COVID-19) : A meta-analysis, *Clinica Chimica Acta*. 2020;505:190-191.
5. Lippi G, Cervellin G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections: for or against?, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018;56(8):1193-1195.
6. Liu F, Lin Li, MengDa Xu, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127(2020):1-5.
7. Xu JB, Xu C, Zhang RB, Wu M, Pan CK, Li XJ, et al. Associations of procalcitonin, C-reaction protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality in hospitalized COVID-19 patients in China. *Scientific Reports*. 2020;10:150-158.
8. Krause M, Douin DJ, Tran TT, Fernandez Bustamante A, Aftab M, Bartels K. Association between procalcitonin levels and duration of mechanical ventilation in COVID-19 patients. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239174.
9. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020;22(2020):782–784.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062.
11. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*. 2020;104364.
12. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106051.
13. Qian GQ, Yang NB, Ding F, Ma AHY, Wang ZY, Shen YF, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM*. 2020;113(7):474-481.
14. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791-796.
15. Liu ZM, Li JP, Wang SP, Chen DY, Zeng W, Chen SC, et al. Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with COVID-19. *Int J Med Sci*. 2020;17(16):2468-2476.
16. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J*. 2020;133:1032–1038.
17. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *ASTS*. 2020;20(11):3140-3148.

18. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020;97(5):829-838.
19. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARSCoV- 2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci*. 2020;16:1698–1707.
20. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148:175.
21. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):30.
22. Li J, He X, Yuanyuan Y, Zhang W, Li X, Zhang Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control*. 2021 Jan; 49(1): 82–89.
23. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238160.
24. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, Asadian F, et al. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019(COVID-19) : A systematic review and meta-analysis. *Life Sci*. 2020;258:118167.
25. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019(COVID-19) : a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-1028.