

Yoğun bakım hastalarında sepsis ve prokalsitonin ilişkisi

The relationship between sepsis and procalcitonin in intensive care patients

Belkız Öngen İpek¹, Mustafa Erinç Sitar¹, Aslı Karadeniz²

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

İletişim: belkiz.ongen@maltepe.edu.tr

ÖZET

Sepsis, enfeksiyona karşı oluşan konakçı tepkisi nedeniyle hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. Hastane ve yoğun bakımdaki ölüm nedenlerinin en önemli sebeplerinden birini oluşturur. Sepsis teşhisi ve prognozu için rutinde altın standart bir test bulunmamaktadır ancak CRP ve prokalsitonin sepsis teşhisi ve prognozu için rutinde en çok kullanılan testlerden ikisidir. Birçok çalışma ile prokalsitonin rehberli tedavinin antibiyotik kullanımını azalttığı gösterilmiştir. Prokalsitonin ve/veya CRP, klinisyenlere rehber olma açısından büyük yararlar sağlasa da, tek başına bu testlerin ideal test özelliklerini eksiksiz yerine getirebilmesi zordur. Bu nedenle bilim dünyası translasyonel tıp temelinde yeni belirteçler arayışına girmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, prokalsitonin, yoğun bakım ünitesi

SUMMARY

Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction due to host response to infection. It is defined one of the most important causes of death in hospital and intensive care unit. There is not any gold standard test for diagnosis and prognosis of sepsis. However, CRP and procalcitonin are two of the most commonly used tests for the diagnosis and prognosis of sepsis. Procalcitonin guided therapy has been shown to reduce antibiotic use in many studies. Procalcitonin and / or CRP provide great benefits for clinicians but these tests alone are difficult to fulfill the ideal test specifications. For this reason, the world of science is looking for new markers on the basis of translational medicine.

Keywords: Sepsis, procalcitonin, intensive care unit

GİRİŞ

Sepsis, bir enfeksiyon ajanına (bakteri, virüs, mantar veya parazit) karşı sistematik inflamatuvar yanıt olarak tarif edilir (1). The Third International Consensus Definitions Task Force (Sepsis-3)'te ise "enfeksiyona karşı oluşan konakçı tepkisi nedeniyle hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu" olarak tanımlanmıştır (2). Sepsis, hastane ve yoğun bakımdaki ölüm nedenlerinin en önemli sebeplerindendir (3, 4). Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) hastane enfeksiyonları (HE) sık görülür. Bu bölümlerde invaziv yöntemler sık uygulanır ve dirençli mikroorganizmaları daha sık izole edilir (5). HE, mortalite ve morbiditenin artması, hastanede yatış süresinin uzaması, tedavi süresinin uzamasına sebep olan en önemli faktördür.

Klinik çalışmalarda sepsisli hastalarda sequential organ failure assessment score (SOFA) puanlamasının kullanımı yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. SOFA, YBÜ klinik araştırmalar için rutin bir veri toplama bileşenidir. SOFA skorlamasında, parsiyel oksijen basıncı, trombosit sayısı, bilirubin düzeyi, tansiyon arteryel, Glaskow koma skorlaması, kreatinin düzeyi/renal output kullanılır. Ancak yöntemin karmaşıklığı, birçok hasta için gerekli verilerin bulunamaması, diğer yöntemlere göre tanının geç teşhis edilmesine neden olabileceği endişesi ile klinik uygulamada pratik olamayacağı ihtimali bulunduğu düşünülmektedir (6). Bu nedenle quick SOFA (qSOFA), sepsiste organ disfonksiyonunu daha erken belirlemek için kullanılmaya başlanmıştır. qSOFA ile organ disfonksiyonu, 3 kriterden 2'sinin olması ile belirlenebilir: Glasgow koma skalası skoru (13 ve altı), sistolik kan basıncı (100 mmHg ve altı) ve solunum hızı (22 ve üzeri) (2).

Sepsis Tanısında Prokalsitonin

Sepsis teşhisi ve prognozu için rutinde birçok biyobelirteç kullanılmıştır, fakat altın standart bir test bulunmamaktadır (7). Prokalsitoninin (ProCT) sepsis için önemli ve prognostik belirteçlerden biri olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (8, 9). Bakteriyel enfeksiyonun ardından, ProCT seviyeleri 6 ila 12 saatte artar, uygun antibiyoterapi ve immun sistem ile 24 saat sonra % 50 düşer. Antienflamatuvar ilaç kullanımı ile ProCT seviyeleri etkilenmez (10). Yüksek ProCT seviyeleri şiddetli sepsisi öngörür ve ProCT seviyeleri inflamasyon şiddeti ile yüksek oranda koreledir. Sistemik dolaşımdaki değer ne kadar yüksek olursa, bakteriyel enfeksiyonun şiddeti de o kadar yüksek olur. Bazı çalışmalarda ProCT düzeyleri Gram pozitif bakteriyemide Gram negatif bakteriyemiye göre daha yüksek bulunmuştur (7, 11). Brodská ve ark. ise ProCT değerlerinin gram negatif

sepsis hastalarında gram pozitif ve fungal sepsis hastalarına göre daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve ProCT'in sepsis, septik şok gibi ciddi klinik durumları ayırt edip ve mikrop tipi hakkında fikir verdiğini belirtmişlerdir (11).

2017'de Food and Drug Administration (FDA) ProCT'ni akut solunum yolu enfeksiyonları ve sepsis için antibiyotik tedavisine rehber olabilecek bir biyobelirteç olarak onayladı. Bu gelişmeden sonra, birçok çalışma ile ProCT rehberli tedavinin antibiyotik kullanımını azalttığı gösterilmiştir (9, 12, 13). Schuetz ve ark yaptığı derlemede, ProCT monitorizasyonunun mortaliteyi etkilemeden antibiyotik kullanımını azalttığı görüldü. Aynı derlemede yoğun bakım ünitelerinde, ProCT seviyelerinin 0,5 µg/L veya % 80 oranında azaldığında antibiyotik tedavisinin kesilebileceği önerildi (10). Merker ve ark. yaptıkları randomize klinik çalışmada ise ProCT rehberli tedavinin akut solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik maruziyetini 2 ila 4 gün azalttığı, ayrıca sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. (14). Onbir randomize klinik çalışmayı içeren bir metaanalizde yoğun bakımda enfekte hastalarda ProCT rehberinde antibiyotik kullanımının etkisi değerlendirilmiş ve sonuçta ProCT rehberliğinde antibiyotik kullanımının düşük mortalite ile birlikte olduğu bulunmuştur. Aynı çalışma ProCT rehberliğindeki tedavinin antibiyotik kullanımını azalttığı gösterilmiştir (15). Prkno ve ark. hazırladığı bir metaanalizde yoğun bakım sepsis hastalarında ProCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi araştırılmış ve ProCT rehberliğinde yapılan tedavi ile standart tedavileri arasında 28 günlük mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Öte yandan, ProCT rehberli grupta antibiyotik tedavisi uzunluğunun önemli ölçüde azaldığı görülmüş ve ProCT rehberli tedavinin antibiyoterapi süresini kısaltmak için çoğunlukla yararlı olduğu vurgulanmıştır (16). Schuetz ve ark. MOSES çalışmasında sepsis hasta popülasyonunda ProCT seviyelerindeki düşüşün 28 günlük mortalite ile ilişkisini araştırmışlar ve sonuç olarak ProCT değerlerini % 80'den daha fazla düşürememenin, mortalitede bağımsız önemli bir belirleyici olduğunu vurgulamışlardır (17).

Sepsiste CRP ve ProCT

ProCT'nin sepsiste yeni veya bilinen biyobelirteçlerle birlikte kullanımına dair birçok yayın bulunmaktadır. Rutin uygulamada en sık kullanılan belirteçlerden biri şüphesiz ki enfeksiyon, inflamasyon ve travmada düzeyleri yükselen ve karaciğer tarafından salgılanan bir akut faz proteini olan C reaktif Protein (CRP)'dir. CRP düzeyleri enfeksiyon veya travmadan sonra normalin 1000 katından daha fazla yüksek seviyelere

ulaşabilir (18). CRP ve ProCT sepsis değerlendirmesinde ve hasta takibinde, klinik laboratuvarlardan en çok talep edilen iki test olarak öne çıkmaktadır (19). Zhang ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde geriatrik hastalarda sepsis ve septik şok değerlendirmesinde ProCT ve high sensitive CRP (hs-CRP) düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında, hs-CRP ve ProCT'nin 85 yaşından büyük hastalarda sepsis ve septik şok tanısı için iyi belirleyiciler olduğunu öne sürmüşlerdir (20). Garnacho-Montero ve ark. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)'te ProCT ve CRP seviyelerini araştırmışlar ve ProCT'nin daha güvenilir bir biyobelirteç olabileceği ve hastanelere girişte CRP'den daha üstün bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (19). Charles ve ark. ProCT'nin klinik kullanımda antibiyotik kullanımını azalttığını ve sepsis tanısında CRP'den daha iyi bir biomarker olduğunu belirtmişlerdir. Erken yanlış negatif test sonuçları olabileceği için ProCT testinin 6-12 saatte bir periyodik olarak tekrarlanması önermişler, ayrıca ProCT değerlerinin sepsis şiddeti ve organ disfonksiyonu ile doğru orantıda olduğunu vurgulamışlardır (7). YBÜ'nde 472 kritik hastadaki günlük ProCT ölçümlerini araştıran bir çalışmada, ProCT artışlarının artmış mortalite ile ilişkili olduğu, CRP ve beyaz kan hücresi sayısı düzeyinin ise etkili olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada YBÜ'de 1 gün boyunca ProCT değerlerindeki 1,0 µg/L'den fazla artışın 90 günlük mortalite için ön görücü bir özellikte olduğu ileri sürülmüştür (21)

Gelecekte Beklentiler ve Sonuç

İdeal bir sepsis biyobelirteci şu kriterleri yerine getirmelidir: semptomların başında aşikar klinik öncesi ölçülebilir olmak, maliyet etkin olmak, enfeksiyonlara karşı çok hassas ve spesifik olmak, klinik seyir hakkında bilgi vermek ve / veya prognoz hakkında değerli bilgiler sağlamak, tedaviye yanıtı gözlemlenmede yol gösterici olmak, yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip olmak ve laboratuvar açısından emek yoğun bir test olmamak (22). ProCT ve/veya CRP, klinisyenlere rehber olma açısından büyük yararlar sağlasa da, tek başına tüm sayılan ideal özellikleri eksiksiz yerine getirebilecek sihirli bir değnek olarak kabul edilmesi zordur. Bu nedenle bilim dünyası translaşyonel tıp temelinde yeni belirteçler arayışına girmiştir. Presepsin, proadrenomedulin, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, pentraxin 3, soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1 (sTREM-1), CD64 yeni çalışılan ve gelecek açısından ümit vadeden belirteçlere örnek verilebilir. Ancak bu belirteçlerin rutin klinik kullanıma girebilmesi için pediatrik ve geriatrik hastaların da dahil olduğu geniş popülasyonlarda, farklı hastalık spektrumlarını da içerecek şekilde araştırılması, cinsiyet-yaş-hamilelik gibi

değişkenlere göre referans aralıklarının ve eşik değer çalışmalarının belirlenmesi, maliyet etkin ve hızlı geri dönüşü olan testler şeklinde sunulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoğlu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care*. 2002;7(1):85.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
3. Zanon F, Caovilla JJ, Michel RS, Cabeda EV, Ceretta DF, Luckemeyer GD, et al. Sepsis in the intensive care unit: etiologies, prognostic factors and mortality. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2008;20(2):128-34.
4. Marshall JC, Vincent J-L, Guyatt G, Angus DC, Abraham E, Bernard G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Critical care medicine*. 2005;33(8):1708-16.
5. Orucu M, Geyik MF. Yoğun bakım ünitesinde sık görülen enfeksiyonlar. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;1(1):40-3.
6. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(4):943.
7. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot J-P, Doise J-M, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC infectious diseases*. 2008;8(1):38.
8. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(4):5852-9.
9. Rojas-Moreno C, Regunath H. Procalcitonin in Sepsis. 2016.
10. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Archives of internal medicine*. 2011;171(15):1322-31.
11. Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Šastná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clinical and experimental medicine*. 2013;13(3):165-70.
12. Branche A, Neeser O, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Current opinion in infectious diseases*. 2019;32(2):130-5.
13. Nunnally ME, Patel A. Sepsis-What's new in 2019? *Current Opinion in Anesthesiology*. 2019;32(2):163-8.
14. Merker M, Bolliger R, Schuetz P. Procalcitonin-guided decision-making results in a significant reduction of antibiotic therapy and hospital stay in neonates with suspected early-onset sepsis. *BMJ evidence-based medicine*. 2018;23(4):154-5.
15. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Critical care*. 2018;22(1):191.
16. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2013;17(6):R291.
17. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MONitoring SEpsis (MOSES) Study. *Critical care medicine*. 2017;45(5):781-9.
18. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1982;389(1):406-18.
19. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, López I, Márquez-Vácara JA, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Critical care*. 2014;18(3):R116.
20. Zhang H, Wang X, Zhang Q, Xia Y, Liu D. Comparison of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients. *BMC geriatrics*. 2017;17(1):173.
21. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2596-602.
22. Lippi G. Sepsis biomarkers: past, present and future. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2019.