

# **ENFEKSİYON TANISINDA YENİ BİYOLOJİK GÖSTERGELER**

**Prof. Dr. Esin ŞENOL**

**G.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji-AD**



# **YENİ BİYOLOJİK GÖSTERGELER - NEDEN GEREKLİ ?**

- **Tanı: İnflamatuvar Yanıt**
  - Etyoloji?
  - Erken
- **Tedavi:**
  - Erken
  - Doğru
  - Yeterli süre
- **Prognostik:**
  - Enfeksiyonun şiddeti
  - Tedavi yanıtı

# **ESKİ BİYOLOJİK GÖSTERGELER - SORUN ?**

- **Görece geç (TNF- $\alpha$ , IL-6, PCT, CRP)**
- **Spesifite**
- **Klinik karar verdirtici**
- **Kortikosteroid ve immunsupresif tedavilerle etkileşim**

# ENFEKSİYON - YENİ BİYOLOJİK GÖSTERGELER

## HÜCRE YÜZEY GÖSTERGELERİ

- Lökosit yüzey antijenleri: bakteriyel enfeksiyonlarda  $\uparrow$  veya  $\downarrow$
- CD 11b, CD 64: Nötrofil (24 saatte nötrofil apoptozu)
- CD69: NK

## KEMOKİNLER, SİTOKİNLER

- IL-6, IL-8, IL-10, MIG (monokin induced IFN- $\gamma$ ), IP-10 (IFN- $\gamma$  inducible protein 10)

## AKUT FAZ REAKTANLARI

- CRP, PCT.....

# İDEAL “ENFEKSIYON” GÖSTERGESİ

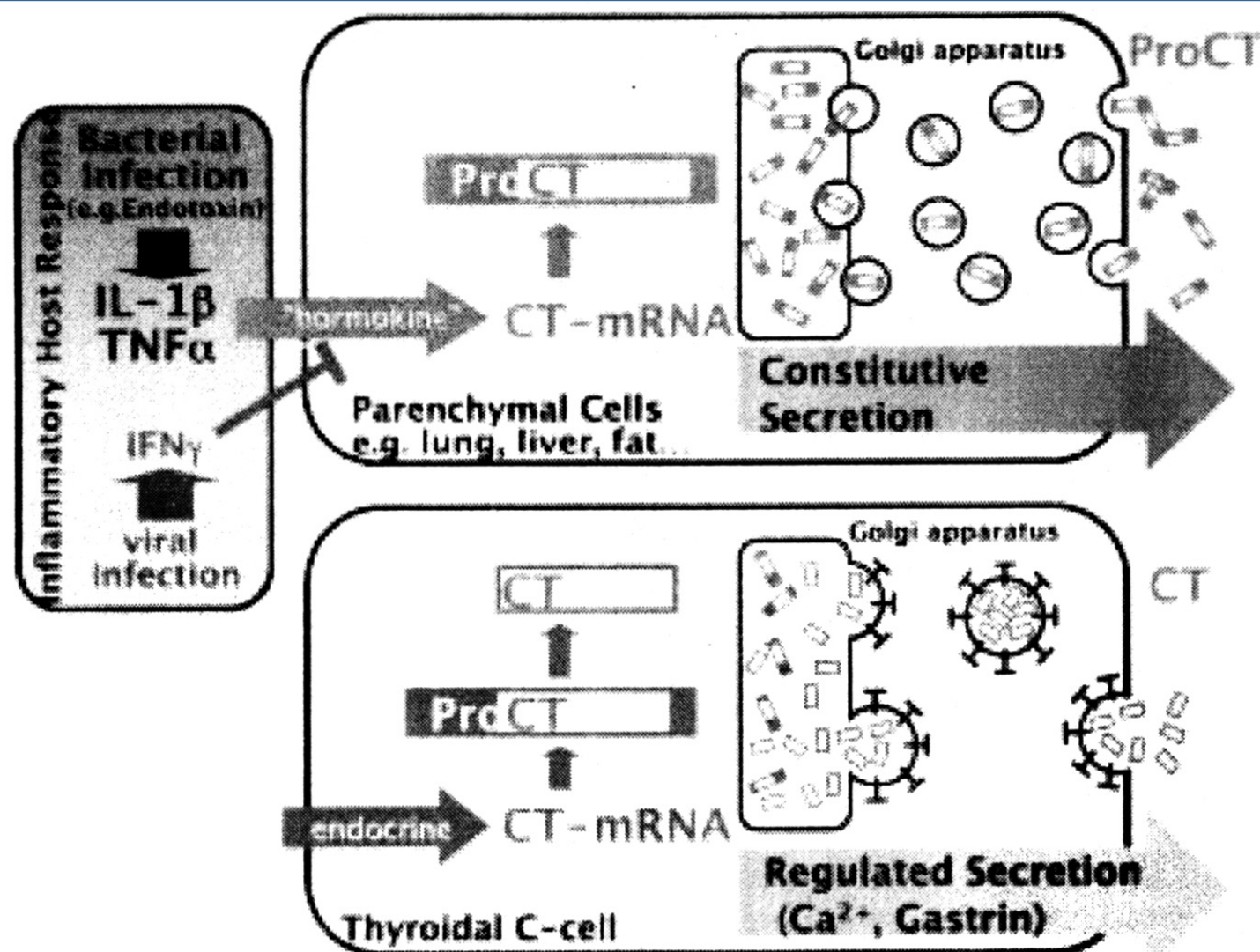
- Biyokimyasal olarak stabil, kolay taşınabilir
- Az miktarda kanda ölçülebilir (50  $\mu$ L: 1 damla)
- İyi tanımlanmış “eşik değeri”
- Gerekli “pencere aralığı”: en az 24 sa. yüksek kalmalı
- Yüksek duyarlılık, npd  $\approx$ %100
- Yüksek özgüllük, ppd  $>$ %85

# Procalcitonin (PCT): Enfeksiyonda Tanısal Prognostik Rolü

- ❁ **Nedir?** Kalsitonin öncül hormonu , CALC-gen ilişkili bir peptid.

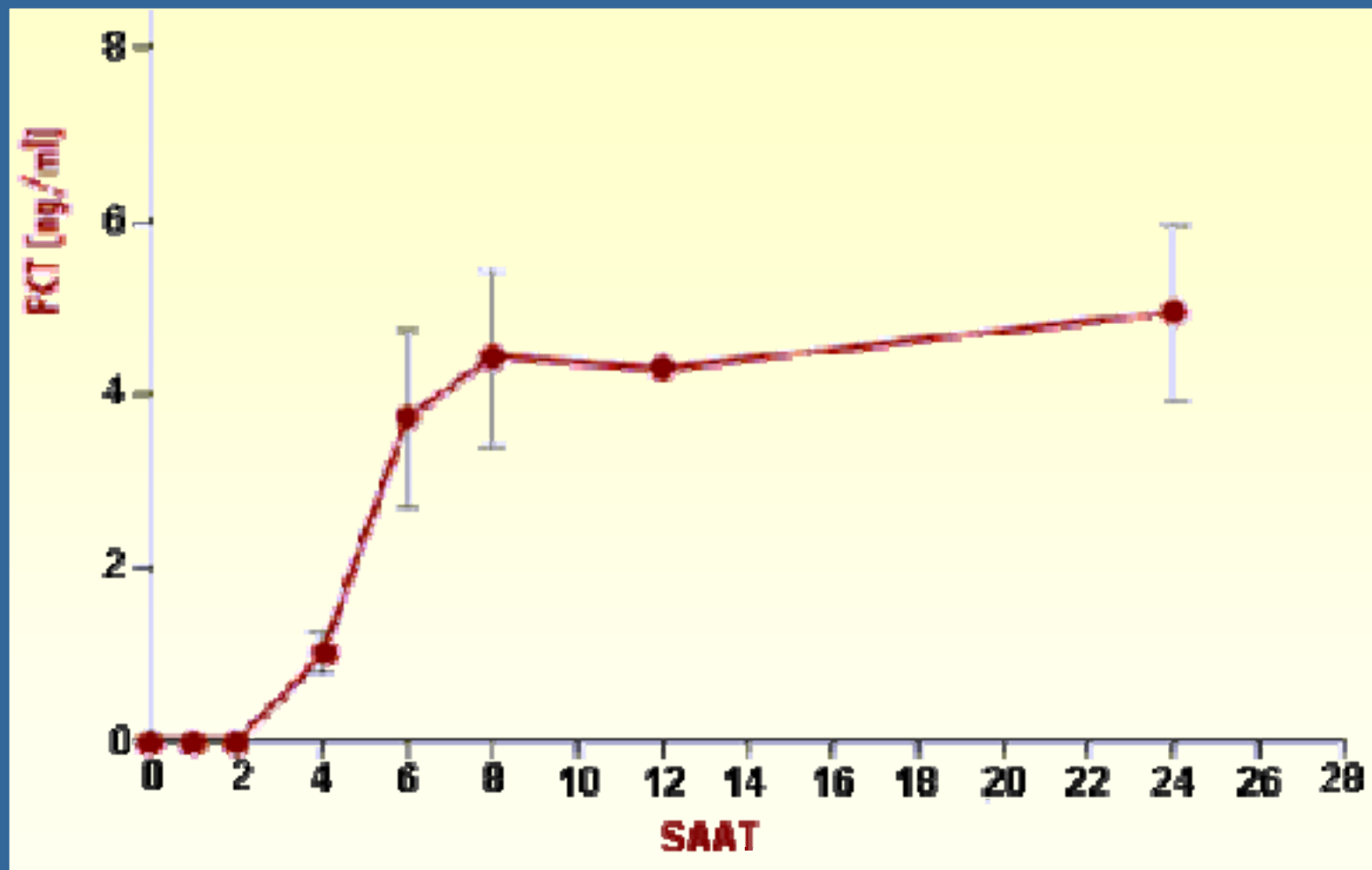
“HORMOKİN” MEDIATÖRLERİN PROTOTİPIDİR

- ❁ **Kaynak:** tiroid bezi C hücreler, ac, pankreas nöroendokrin hücreler (normal metabolik durumda), tüm parankimal dokular, karaciğer, böbrek, adipozid dokular (bakteriyel enfeksiyonlar)
- ❁ **İndüklenme:** Bakteriyel endotoksin, ekzotoksin, sitokinler; endotoksin ve  $TNF-\alpha$
- ❁ **Mekanizma;** *Calc-I* geni transkripsiyonu → preprokalsitonin translasyonu → proteoliz → prokalsitonin → kalsitonin  
İnfeksiyon/inflamasyon; gen ekspresyonu indükleniyor, parankimal hücrelerden fazlaca sentezleniyor.





# Sağlıklı bireylerde bakteri endotoksini enjeksiyonuna PCT yanıtı





# Farklı Klinik Tablolarda PCT değerleri

| Klinik durum                                            | PCT düzeyi (ng/ml) |
|---------------------------------------------------------|--------------------|
| Normal kişiler                                          | <0.5               |
| Kronik inflamatuvar süreçler ve otoimmün hastalıklar    | <0.5               |
| Viral infeksiyonlar                                     | <0.5               |
| Hafif veya orta şiddette bakteriyel lokal infeksiyonlar | <0.5               |
| SIRS, multiple travma, yanıklar                         | 0.5-2.0            |
| Ciddi, bakteriyel infeksiyonlar, sepsis,MODS            | >2 (10-100)        |

# PCT - ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

- ❁ PCT-sensitif, N-ProCT; çok duyarlı yöntemler, araştırma amaçlı
- ❁ Kryptor-PCT; 0.06  $\mu\text{g/L}$  (normalin 3-10 misli), 20 dk. test süresi, 1 saat içinde sonuç
- ❁ LUMItest; manuel, duyarlılığı düşük, 0.3-0.5  $\mu\text{g/L}$  belirgin yükselmeleri ölçüyor, sepsis
- ❁ PCT-Q; Semi-kantitatif, az duyarlı, yatak başı, hızlı; 30 dk.

# **PCT - KULLANIM ALANLARI**

- **Sepsis**
- **FUO**
- **SYİ**
- **Menenjit**
- **Endokardit**
- **Pankreatit**
- **Otoimmün hastalıklar**
- **Postoperatif**
- **İmmunsuprese hasta**
- **Transplantasyon**

# PCT - ANTİBİYOTİK KULLANIMI

- TÜM ANTİBİYOTİKLERİN %75'İ SYİ İÇİN REÇETE EDİLİYOR
- KOAH, akut atakların yalnızca %25'i antibiyotikten yararlanıyor
- PCT-validasyon, Kryptor (duyarlı ve hızlı), RUTİN ANTİBİYOTİK VS. PCT İLE ANTİBİYOTİK
- 4 randomize çalışma, 1250 hasta, klinik-karar verdirtici, antibiyotikle ilişkili yan etkiler ↓

# Diagnosis

ProCT  
( $\mu\text{g/L}$ )

Antibiotic  
use in RTI

Assay

Septic Shock

Severe Sepsis

Sepsis

Pneumonia

Bronchitis

Healthy

100

10

2

1

0.5

0.25

0.1

0.01

YES!

Yes

No

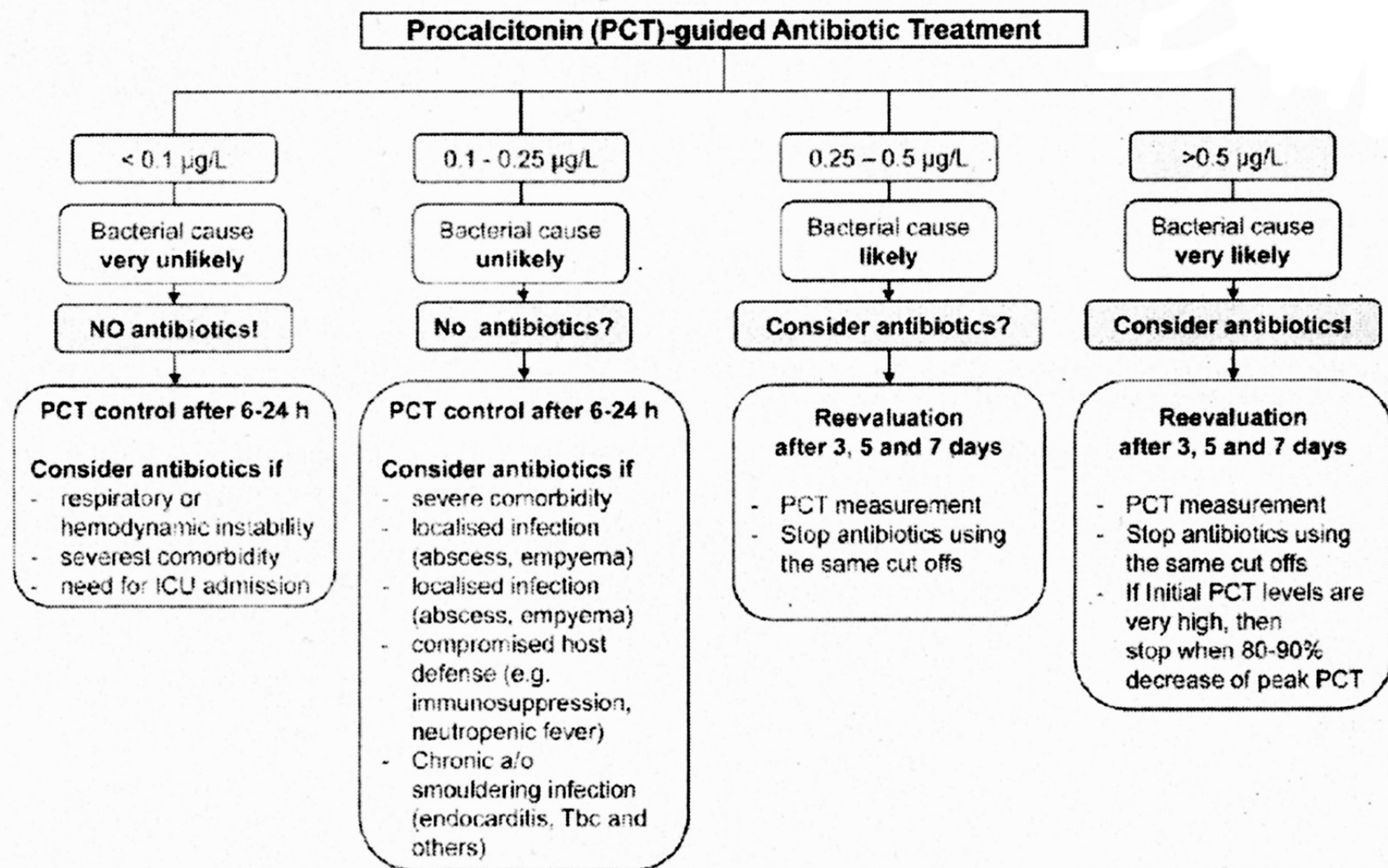
NO!

PCT sensitive® / N-ProCT<sup>KL</sup>

Kryptor® PCT

LUMitest® PCT LIA

PCT-Q®





# PCT - TANI, ANTİBİYOTİK KULLANIMI

- PARTİ; AKUT SYİ, İLK BASAMAK

*Briel M, et al. BMC Fam Pract 2005:6*

- ProRESP; ASYİ, Antibiyotik kullanımını %50 ↓

*Christ-Crain M, et al. Lancet 2004:363*

- ProCAP; TKP, Antibiyotik kullanımını %65; 12.9 gün → 5.8 gün

*Christ-Crain M, et al. Am J Respir Crit Care Med 2006:174*

- ProCOLD: COPD, PCT %40 vs kontrol %72, antibiyotik verilen ve verilmeyen balgam kültürü (+) liği aynı, 6 aylık sürede emniyetli, eşik değeri; <0.1 µg/L

*Stolz D ,et al. Chest 2007:131*



# PCT - KAN DOLAŞIM ENFEKSİYONLARI

## 2 MODEL:

- MLR (Multiple Lojistik Regresyon), iv. kateter, alb, tr, ateş, sol. sayısı, lökosit
- CART (Classification and Regression Tree), CART: PCT >2.45 µg/L
- CART %94 vs MLR %72,  $p < 0.01$

# **PCT: ENFEKSİYONDA TANISAL, PROGNOSTİK DEĞERİ**

- **İnflamatuvar Yanıtın Erken Göstergesi; Erken Yükselir, NPD Daha İyi**
- **Ciddi Bakteriyel Enfeksiyonların Özgül, Duyarlı Belirteci**
- **Steroidler, İmmunsupresif Tedaviler ile Etkileşim Yok**
- **Prognostik Değeri Daha Yüksek**
- **SYİ Karar Verdirtici**
- **VAP; Tamamlayıcı Tanı Kriteri, Prognostik Parametre**
- **İnfektif Endokarditte Bağımsız Prediktör**

# **PCT: ENFEKSİYONDA TANISAL, PROGNOSTİK DEĞERİ**

- **Meta-analiz: Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda kaynaktan bağımsız**
- **Bakteriyel vs Viral**
- **Bakteriyel vs Enfeksiyon dışı**
- **CRP; Duyarlılık %75, Spesifite %70**
- **ProCT; Duyarlılık %88, Spesifite %75**

### **Common causes of false-negative and false-positive results:**

**false-positive** (ie, falsely high levels in the absence of a bacterial infection):

newborns (physiologically) during first days of life [78]

acute respiratory distress syndrome [79, 80]

acute attacks of plasmodium falciparum malaria [61]

systemic fungal infections (eg candidiasis, aspergillosis) [81]

severe mechanical trauma [82]

following surgical trauma [83]

administration of monoclonal or polyclonal anti-thymocyte globulin in the treatment of acute rejection after transplantation [84]

chemical pneumonitis [85]

severe burns and heat strokes [86, 87]

patients with medullary thyroid cancer, small cell cancer of the lung, carcinoid, tumours with paraneoplastic hormone production [88]

inflammation associated with “cytokine storms”, eg IL $\beta$ , in familial Mediterranean fever, therapeutic infusions of TNF $\alpha$  for melanoma [13, 16]

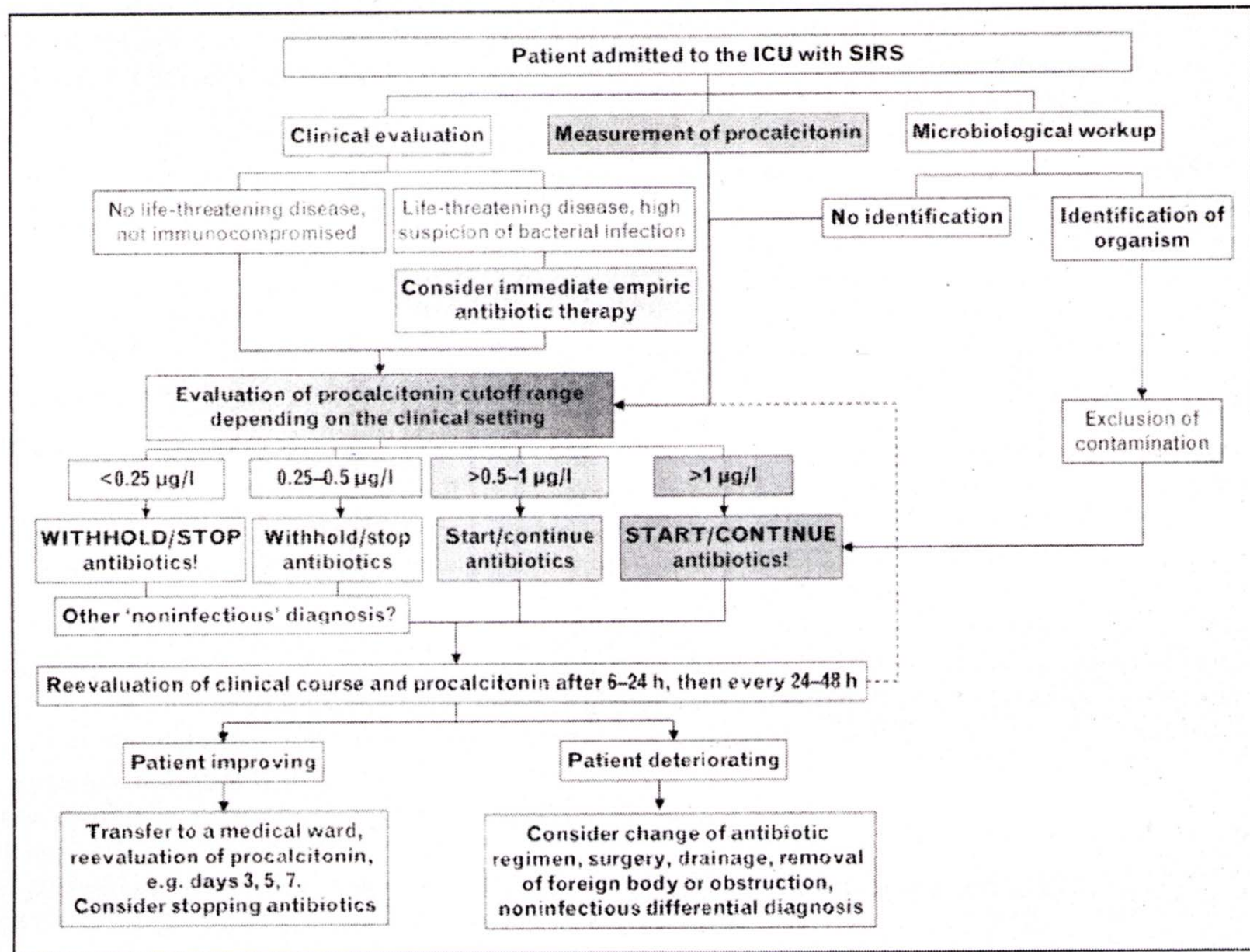
**false-negative** (ie, falsely low levels in the presence of a bacterial infection):

early course of infections [17]

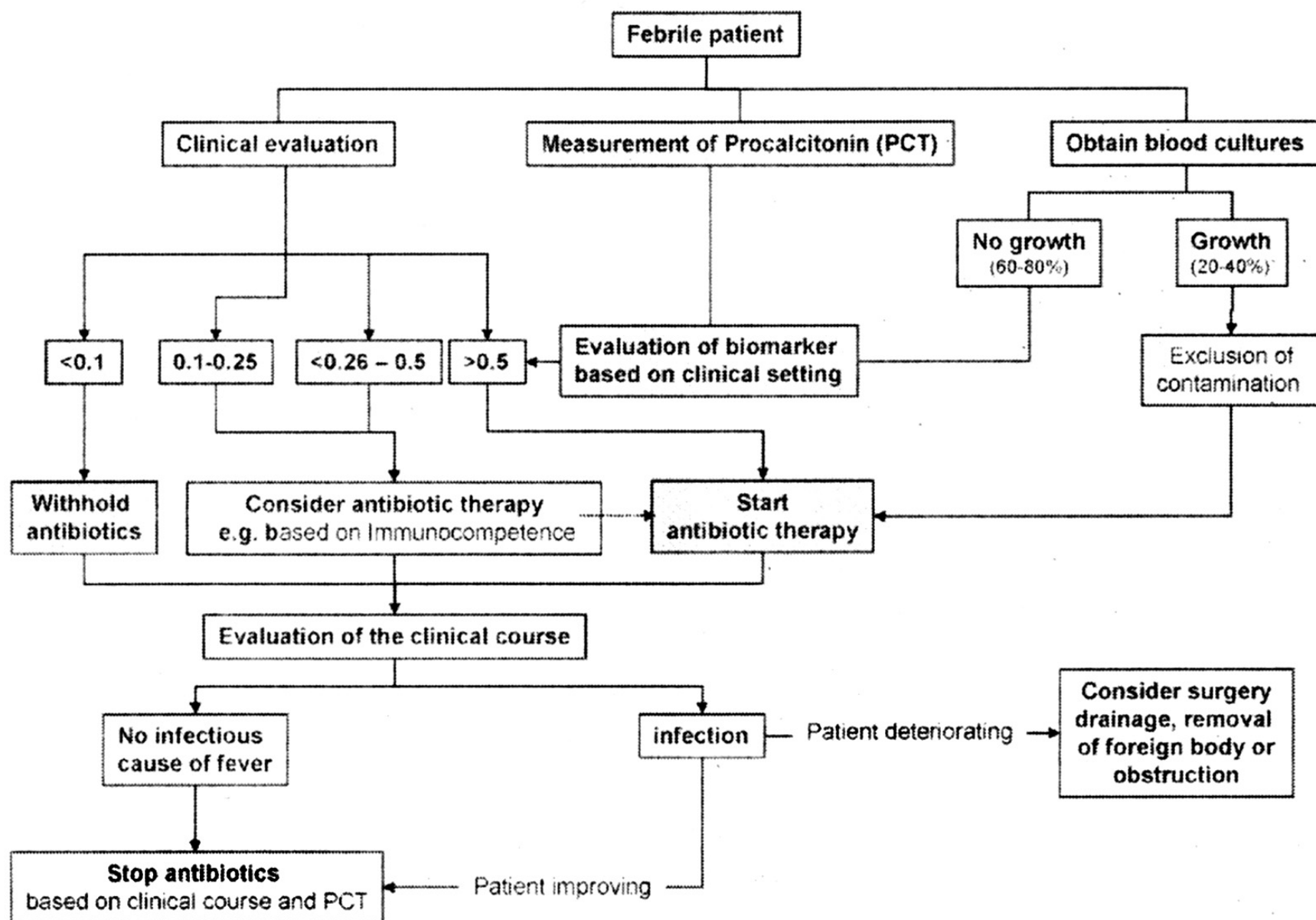
localised infections [58]

subacute endocarditis [55, 56]

**Figure 2** Conceivable algorithm of procalcitonin-guided antibiotic treatment in critically ill patients









# **PCT: KISITLAMALAR “EŞİK - DEĞER”**

- **Acil, İlk basamak, YBÜ, Cerrahi, Travma**
- **Enfeksiyonun lokalizasyonu, yaygınlığı; SYİ, Endokardit, Menenjit**
- **Ko-morbiditeler**
- **Klinik kullanım amacı; tanısal, prognostik, antibiyotik kullanımı**
- **Erken, lokalize enfeksiyonlarda izlem ve tekrar**
- **PCT prognostik olmakla birlikte daha çok tanısal**
- **Maliyet**

# **THE EVALUATION OF PROCALCITONIN AS A DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC MARKER OF BACTERIAL INFECTIONS IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS**

**F. YETKIN, E. SENOL, S. YALCIN, R. HAZNEDAR**

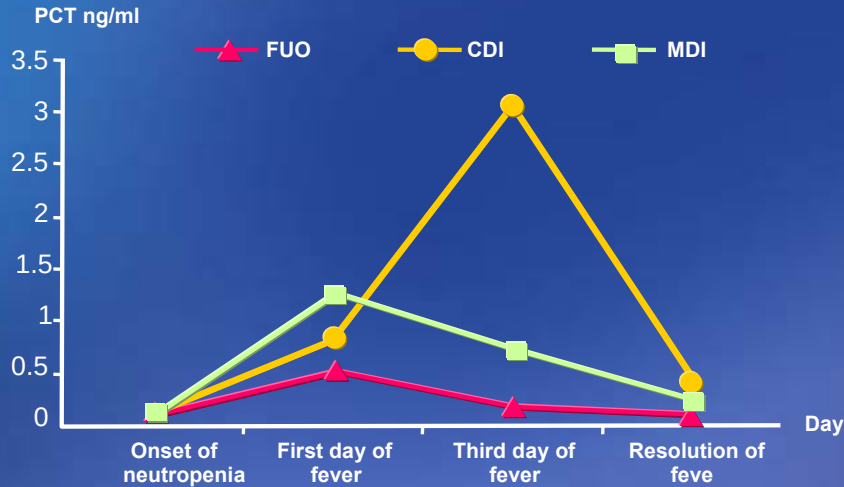
**Department of Infectious Diseases, Department of Hematology.  
Gazi University, Faculty of Medicine, ANKARA, TURKEY**



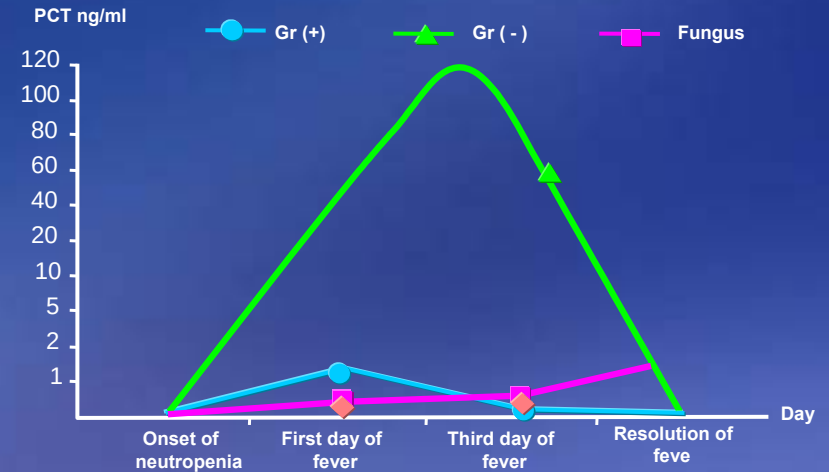
# RESULTS

- PCT levels ( $0.14 \pm 0.01$  ng/ml) were found to be normal prior to onset of fever in all neutropenic patients whereas CRP levels ( $21.74 \pm 10.3$  ng/ml) were found to be elevated in all patients.
- At fever onset PCT levels were elevated in all kinds of infections that was significantly higher for documented infections compared to FUO ( $p < 0.05$ )
- Regarding the etiology of infection the highest PCT levels ( $113.46 \pm 56.42$ ) were determined in gramnegative infections ( $p < 0.05$ ) at onset of fever and for all the course of febrile episode.
- PCT levels differed significantly between cases with and without severe sepsis ( $p < 0.001$ ), the highest peak levels ( $84.26 \pm 44.91$ ) seen on the third day of fever.
- PCT levels decreased rapidly in cases of succesful therapy and with the resolution of fever to the normal range.
- For the first day of fever, PCT and CRP did not show positive correlation ( $r: 0.264$ ,  $p > 0.05$ )

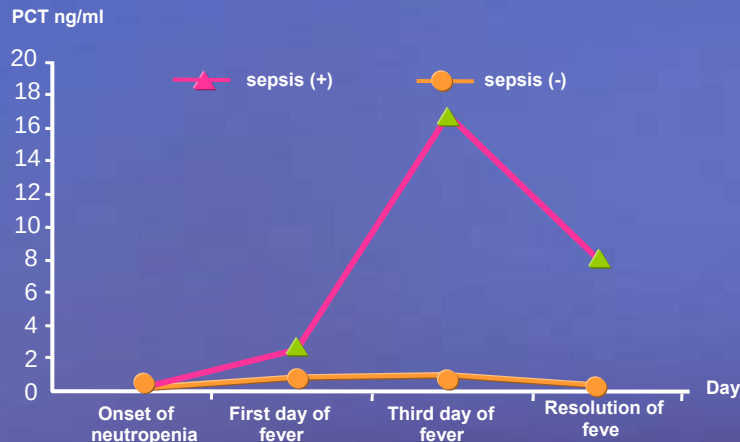
## Serum Levels of PCT Over Time With Different Types of Infection



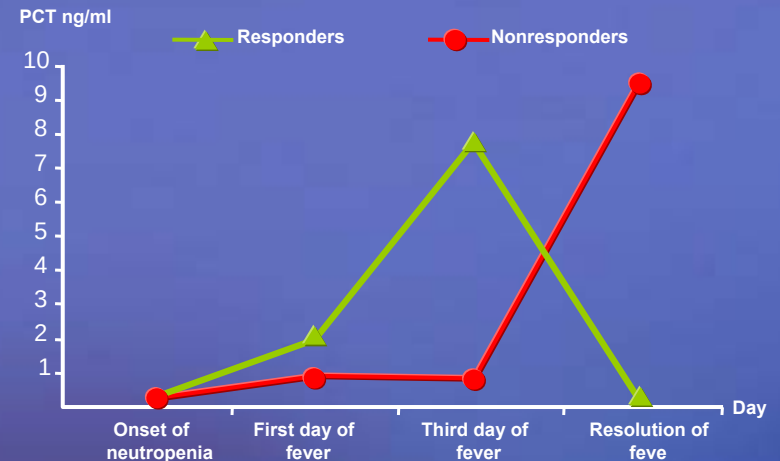
## Serum levels of PCT Over Time In Relation of Infection



## Serum Levels of PCT Over Time In Patients With and Without Severe Sepsis



## Serum Levels of PCT Over time In Relation to Response to Therapy



# CONCLUSIONS

- ❁ Discriminatory power of PCT for febrile conditions of different origins in neutropenic cancer patients, particularly in documented infections and in gramnegative infections is better than CRP.
- ❁ PCT is a good predictor of disease severity.
- ❁ PCT is useful in monitoring to response to antimicrobial therapy
- ❁ PCT could be suggested as a useful marker for the diagnostic and sequential assesment of febrile episodes in neutropenic cancer patients.

# **IL-6: ENFEKSİYONDA TANISAL, PROGNOSTİK ROLÜ**

- Küçük glikozillenmiş bir protein
- Endotel hücreler, monositler, T ve B-lenfositler, fibroblastlar, keratinositler
- Bakteriler, virüsler, LPS, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , PDGF, IFN
- Otokrin, parakrin ve endokrin bezler
- Hem pro-, hem anti-inflamatuvar
- “Alarm” hormonu, inflamatuvar cevabı yönetmede yardımcı



# IL-6: ENFEKSİYONDA TANISAL, PROGNOSTİK ROLÜ

- Sepsis araştırmaları
- Hayvan sepsis modelleri
- Genel olarak bakteriyemi ve endotoksemide
- TNF- $\alpha$ : 1-3 saat içinde  $\uparrow$ , hızla  $\downarrow$
- IL-1 $\beta$ : 1-2 saat içinde  $\uparrow$ , hızla  $\downarrow$
- IL-6: 2-6 saat içinde  $\uparrow$   
12-72 saat yüksek kalır

*Yao et al. Infect Immun 1997;65:3889*

*Muller et al. J Surg Res 1994;57:625*

# IL-6: ENFEKSİYONDA TANISAL, PROGNOSTİK ROLÜ

- SONUÇLAR:  
IL-6 SEPSİSTE PROİNFLAMATUVAR SİTOKİN CEVABI GÖSTERGESİ OLARAK, TNF- $\alpha$ , IL-1'DEN DAHA GÜVENİLİR
- YAVAŞ YÜKSELİYOR ANCAK PLAZMA DÜZEYLERİ DAHA KALICI
- Erken duyarlılık %87-100, npd: %93-100
- 24. sa. duyarlılık: %67, 48. sa.: %48
- CRP gibi geç yükselen göstergelerle birlikte

*NgPc et al. Arc Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997;777*  
*D'Alquen D. Pediatr Res 2005;57*

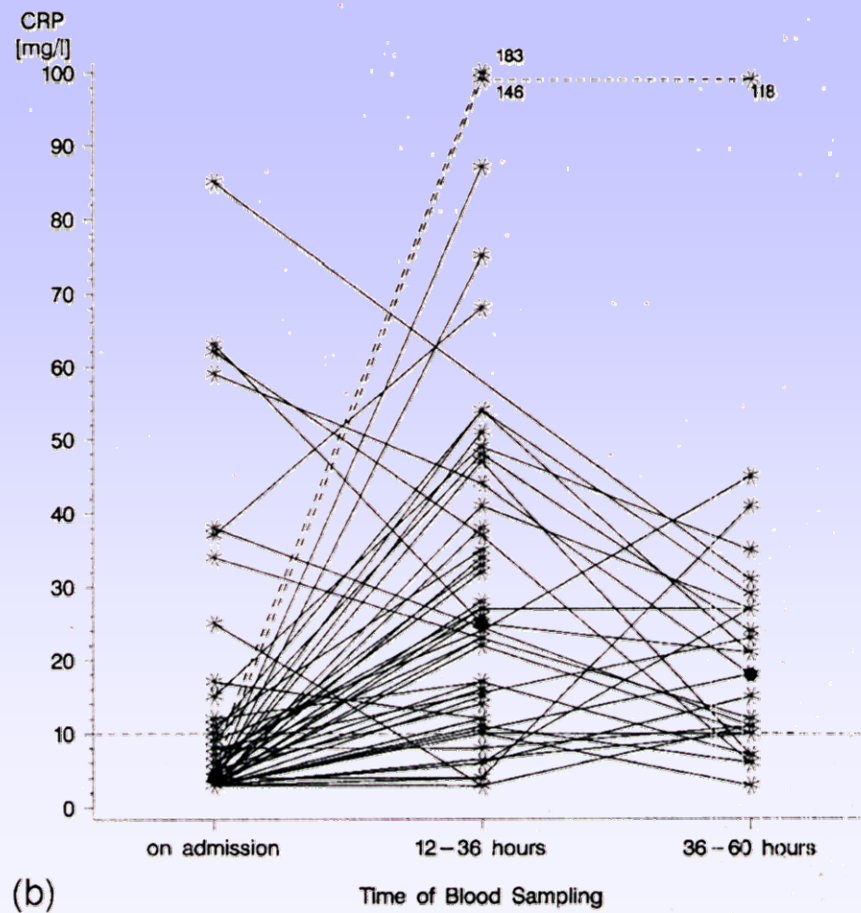
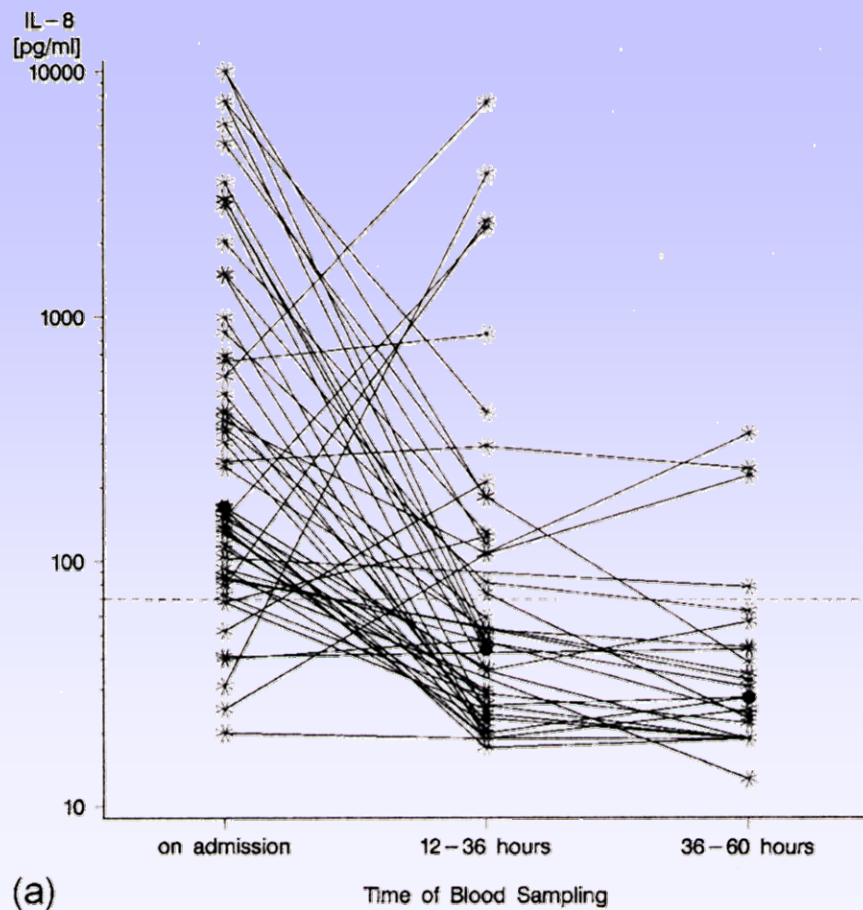
# IL-8: ENFEKSİYONDA TANISAL, PROGNOSTİK ROLÜ

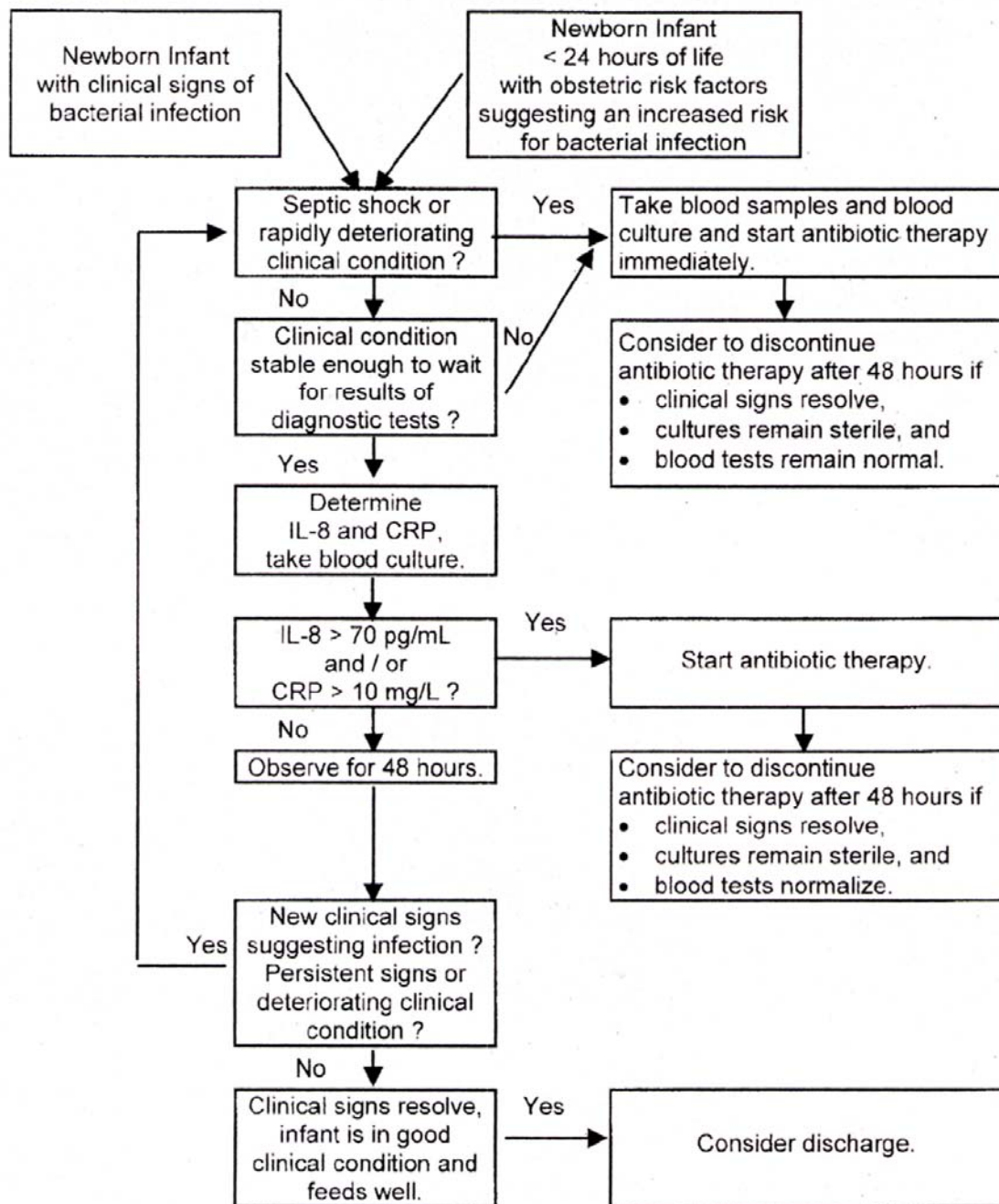
- Kemokin; nötrofil kemoatraksiyonu
- Monosit, makrofaj ve endotel hücreler
- Duyarlılık; %80-91, npd: %76-100
- IL-8+CRP: antibiyotik kullanımı; %31.6 vs %49.6
- Duyarlılık ve özgüllük ↑: deterjanla parçalanmış tam kan
- 6. sa. duyarlılık: %71 → %97, özgüllük: %90 → %95
- 24. sa. duyarlılık: %33 → %70, özgüllük: %100 → %82
- PCT > 0.5µg/l + IL-8 > 20 ng/l, FEN, sepsis: %94 duyarlılık, %90 özgüllük

*Franz AR,et al.Pediatrics 2004;114*

*Horisberger T, et al. Crit Care 2004;8*

*Strjyweski GR,et al.Pediatr Crit Care Med 2005;6*





# ADRENOMEDULLİN

- “HORMOKİN”, CALC gen ailesi
- Potent vazodilatatör, immunomodulator, metabolik, bakterisidal
- Proadrenomedullin; SEPSİS, TKP
- APACHE II ve PSI ile benzer kesinlikte sonuç (mortalite) tahmini

*Christ-Crain M, et al. Crit Care 2006;10*

*Christ-Crain M, et al. Crit Care 2005;9*



# ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİD (ANP)

- Çeşitli fizyolojik parametreleri düzenler
- MR-proANP; uzun yarı-ömürlü bölümü
- TKP; komorbiditeler (KY, böbrek yetmezliği) varlığı, inflamatuvar sitokin cevabı
- Klinik şiddeti ve sonucu belirlemede PSI (Pnömoni Severity Index) den iyi

*Müller C, et al. J Intern Med 2005;258*

*Müller B, et al. J Intern Med 2006;260*

# VAZOPRESSİN - KOPEPTİN

- Vazopresin; hemodinamik, ozmoregulator, stres cevabı
- Kopeptin; vazopresinle sentezlenir, plazma ve serumda daha stabil
- ASYİ, TKP, COPD akut eksaserbasyonları

*Christ-Crain M, et al. Boston: Endocrine Society 2006*  
*Müller B, et al. Eur J Clin Invest 2007;37*

# YENİ BİYOLOJİK GÖSTERGELER

- Spesifik olarak o klinik durumdaki eşik değer
- Seri ölçümler
- Güçlü ve zayıf yönler
- Tamamlayıcı
- Klinik karar verdirtici