

Akut Faz Reaktanlarının Klinikte Kullanımı

Dr.Çiğdem Törüner İneli
Kepez Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

AKUT FAZ REAKTANLARI

Akut faz yanıtı; enfeksiyon, inflamasyon ve travmaya karşı ortaya çıkan özgün olmayan bir süreçtir. İnterlökin-1, interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekroz faktörü gibi pro-inflamatuvar sitokinler bu yanıtı başlatarak immün sistemin uyarılmasına neden olur.

AKUT FAZ REAKTANLARI

▶ AKUT FAZ REAKTANLARI

Tanı: İnflamatuvarYanıt

- Etyoloji: Viral-bakteriyel, İnfeksiyon-İnfeksiyon dışı
- Erken

Tedavi:

- Erken
- Doğru
- Yeterli süre

Prognostik

- İnfeksiyonun şiddeti
- Tedavi yanıtı

TABLE 1. HUMAN ACUTE-PHASE PROTEINS.**Proteins whose plasma concentrations increase****Complement system**

C3

C4

C9

Factor B

C1 inhibitor

C4b-binding protein

Mannose-binding lectin

Coagulation and fibrinolytic system

Fibrinogen

Plasminogen

Tissue plasminogen activator

Urokinase

Protein S

Vitronectin

Plasminogen-activator inhibitor 1

Antiproteases α_1 -Protease inhibitor α_1 -Antichymotrypsin

Pancreatic secretory trypsin inhibitor

Inter- α -trypsin inhibitors**Transport proteins**

Ceruloplasmin

Haptoglobin

Hemopexin

Participants in inflammatory responsesSecreted phospholipase A₂

Lipopolysaccharide-binding protein

Interleukin-1-receptor antagonist

Granulocyte colony-stimulating factor

Others

C-reactive protein

Serum amyloid A

 α_1 -Acid glycoprotein

Fibronectin

Ferritin

Angiotensinogen

Proteins whose plasma concentrations decrease

Albumin

Transferrin

Transthyretin

 α_2 -HS glycoprotein

Alpha-fetoprotein

Thyroxine-binding globulin

Insulin-like growth factor I

Factor XII

CRP

- ▶ Hepatositlerden 4–6 saat içinde sentezlenir.
- ▶ 8 sa. 2 misli olur, 36–50 saatte maksimuma ulaşır. Plazma y.ö: 19 sa; inflamasyon iyileşirse: 4–7 sa., %50 ↓ /gün, ama genellikle normale dönmesi 1 haftayı bulur.
- ▶ İnvaziv bakteriyel infeksiyonlarda → 15–40 KAT
Viral infeksiyonlarda → 3–5 KAT
- ▶ Grip, CMV gibi viral infeksiyonlardada 10 kattan fazla artış olabilmektedir.

CRP

- ▶ Komplike olmayan hafif –orta derecede yumuşak doku enfeksiyonu, sistit veya bronşitte 6 saat içinde 50–100 mg / L'ye kadar yükselebilir
- Bakteriyel İnfeksiyonlar: 10–50 mg/dL (100–500 mg / L)
- >100 mg/L ve >500 mg/L: %80–85 ve >%90
BAKTERİYEL

CRP

- 0.3–1 mg/dL (3–10 mg/L) : Düşük Düzeyli İnflamasyon = **Metabolik Tetiklenmiş İnflamasyon** (Metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, sigara içme, üremi, kardiyak iskemi ve düşük seviye infeksiyon dışı inflamatuvar durumlar)
- >1 mg/dL = 10 mg/L: Klinik olarak **Önemli İnflamasyon**

CRP

Available online: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-7610.12182>

Research

Open Access

Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course

Luis Coelho, Pedro Póvoa, Eduardo Almeida, Antero Fernandes, Rui Mesalha, Pedro Moreira and Henrique Sabino

Unidade de Doenças Internas, Hospital Garcia de Orta, Alameda, Portugal

Corresponding author: Luis Coelho, luisguelcoelho@gmail.com

Received: 5 Jun 2017; Revisions requested: 4 Jul 2017; Revisions received: 10 Aug 2017; Accepted: 28 Aug 2017; Published: 29 Aug 2017

Critical Care 2017, 11:R52 (doi:10.1186/s13054-017-1855-5)

This article is online at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-7610.12182>

© 2017 Coelho et al.; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2007 yılına ait bu çalışmada:

Antibiyotik başlandıktan sonra CRP' nin günlük ölçümünün ciddi toplum kökenli pnömonilerin izleminde güvenli bir gösterge olduğu belirtiliyor. Tedavinin üçüncü gününde CRP düzeyinde düşüş saptanmaması başarısız yanıt ve klinik kötüleşme ile ilişkili bulunmuş.

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

- ▶ Eritrosit çeperleri normalde negatif yüklü olup birbirlerini itmektedir. Bu olayda eritrosit sayısı, çapı, şekli ve plazma viskozitesi etkileyici faktörler olarak sıralanabilir.
- ▶ İnflamasyon başlangıcından sonraki 7–10. günde artan fibrinojen başta olmak üzere akut faz proteinleri, eritrositlerin üzerindeki sialik asit kalıntılarını nötralize ederek negatif yükü değiştirirler ve eritrositlerin birbirini çeker duruma gelmelerini sağlayarak çökme hızını arttırırlar.
- ▶ YAŞ/CİNSİYET:YAŞ/2:ERKEK, YAŞ+10/2:KADIN

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

- . 24–48 sa. artmaya başlar → haftalar
- ▶ Organik bir hastalığı göstermesi bakımından duyarlılığı çok yüksektir, özgüllüğü düşüktür.

Yükseldiği durumlar:

- ▶ SİSTEMİK VE LOKALİZE İNFLAMATUVAR DURUMLAR VE İNFEKSİYONLAR
- ▶ NEOPLAZMALAR
- ▶ DOKU HASARI / İSKEMİ
- ▶ TRAVMA
- ▶ ANEMİ
- ▶ RENAL HASTALIKLAR–60 –100 mm/sa.
- ▶ OBEZİTE : CRP (IL–6)

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

ESR AZALMASINA NEDEN OLAN DURUMLAR

- ▶ ERİTROSİT ANOMALİLERİ, hemoglobinopatiler,
- ▶ LÖKOSİTOZ,
- ▶ KALP YETMEZLİĞİ,
- ▶ HİPOFİBRİNOJENEMİ,
- ▶ KAŞEKSİ,
- ▶ SAFRA TUZLARI DÜZEYİNİN ÇOK YÜKSEK OLMASI,
- ▶ TEKNİK NEDENLER.

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

ESR>100 mm/sa.

- ENFEKSİYON
 - SBE
 - APSE
 - OSTEOMİYELİT
- KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARI
 - POLİMİYALJİ ROMATİKA
 - DEV HÜCRELİ ARTERİT
 - RA
 - SLE
- MALİGNİTE
 - MM
 - LENFOMA
 - LÖSEMİ
 - KANSER

SPESİFİTE

İNFEKSİYON:0.97

MALİGNİTE:0.96

PPV:%90–HASTALIK

SİCKNESS İNDEX.0.99

Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine

Christopher Bray, MD, PhD; Lauren N. Bell, PhD; Hong Liang, PhD; Rasha Haykal, MD; Farah Kaiksow, MD; Joseph J. Mazza, MD; Steven H. Yale, MD

Table 1. Conditions Associated With a Change in CRP and ESR

Conditions Associated With a Mild Rise in CRP	Conditions Associated With a Major Rise in CRP	Conditions Associated With a Mild Rise in ESR	Conditions Associated With a Major Rise in ESR
• Viral infections • Late pregnancy Mucosal Infections • Periodontitis • Stomatitis • Sinusitis • Bacteriuria • Intestinal hyperpermeability • Bacterial translocation Noninfectious Causes of Mild Inflammation • Obesity • Insulin resistance • Pancreatitis • Smoking • Uremia • Cardiac ischemia • Oral hormone replacement therapy • Sleep disturbance • Chronic fatigue • Mild alcohol consumption • Depression • Increasing age	• Active inflammation • Severe bacterial infection • Burns	• Increasing age • Female gender • Pregnancy • Anemia • Red blood cell abnormalities (including macrocytosis) Technical factors: • Dilutional problem • Increased temperature of specimen • Tilted ESR tube Elevated fibrinogen level: • Inflammation • Infection • Malignancy • Diabetes • Renal disease • Heart disease • Collagen vascular diseases	• Malignancy • Temporal arteritis • Renal disease • Collagen vascular diseases

Abbreviations: ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

CRP VE ESR UYUŞMAZLIKLARI

Table 2. Discordant Values in Hospitalized Patients

High ESR/Low CRP

- Infections (Bone and joint)
- Connective tissue disease (SLE)
- Ischemic stroke
- Malignancy
- Renal insufficiency
- Low serum albumin

High CRP/Low ESR

- Infections (urinary tract, gastrointestinal tract, lung and bloodstream)
 - Myocardial infarction
 - Venothromboembolic disease
 - Rheumatoid arthritis
 - Low serum albumin
-

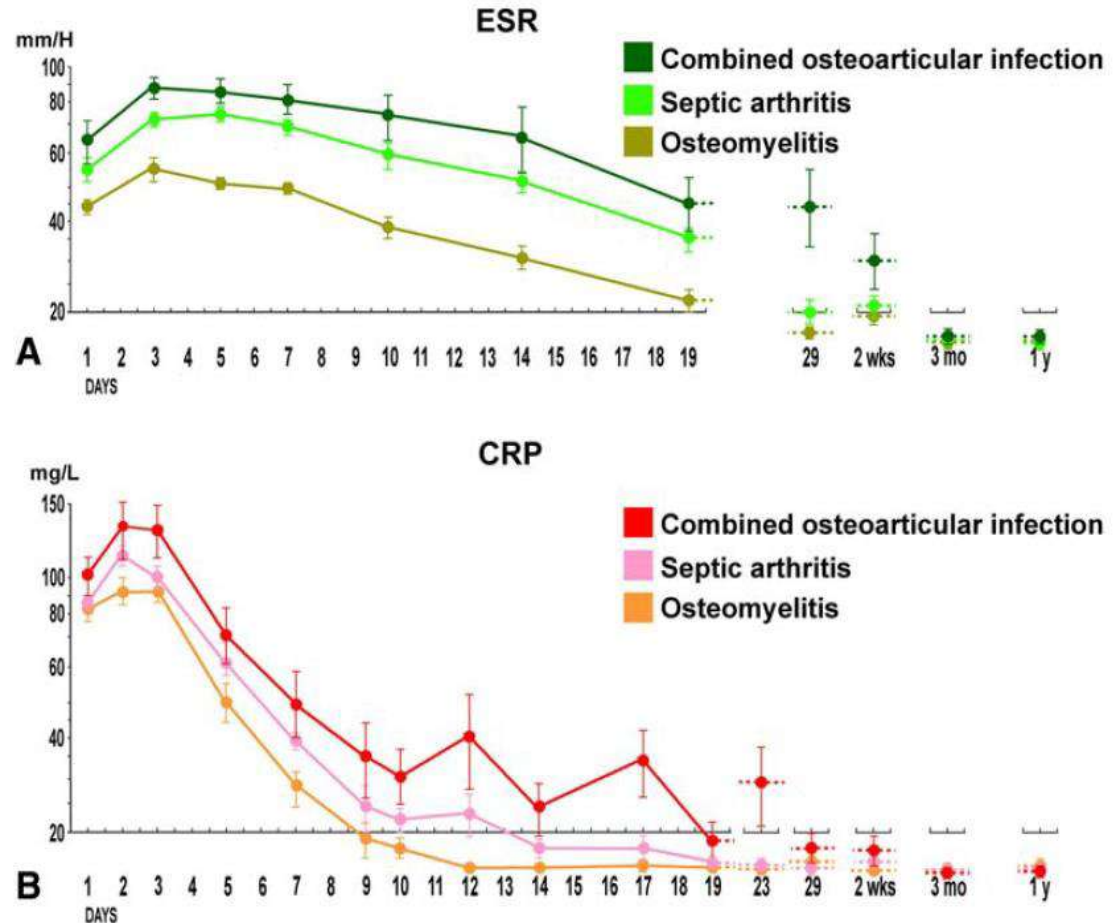
Abbreviations: ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; SLE, systemic lupus erythematosus.

Sensitivity of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein in Childhood Bone and Joint Infections

Markus Pääkkönen MD, Markku J. T. Kallio MD,
Pentti E. Kallio MD, Heikki Peltola MD

Clin Orthop Relat Res (2010) 468:861–866

Fig. 1A–C The graphs show the pattern of increase and decrease of (A) ESR (mm/hour), (B) serum CRP (mg/L), and (C) WBC (per mm³) in patients with OM + SA, SA, and OM. Measurements were taken 1 to 29 days after admission and 2 weeks, 3 months, and 1 year after discharge.



- ▶ ESR 24 günde, CRP ise 10 günde normal değerlerinde saptandı. CRP yüksekliği, tanı koymada ESR' den daha sensitiftir (%95) ancak ESR ve CRP'nin birlikte kullanılmasıyla sensitivite (% 98) 'lere ulaşmıştır.
- ▶ Tanıdan sonraki ilk 3 gün boyunca tüm vakalarda ESR veya CRP yüksek saptanmıştır.
- ▶ CRP, ESR'den daha hızlı normale döner ve klinik yanıtın izlenmesinde daha yararlı bulunmuştur.

Prokalsitonin(PCT)

- ▶ Kalsitonin propeptidi
- ▶ Tiroid bezinin C hücrelerinde üretilir ve sağlıklı kişilerde düzeyi çok düşüktür.
- ▶ İndüklenme: Bakteriyel endotoksin, ekzotoksin, sitokinler, $\text{TNF-}\alpha$
- ▶ 3–4 sa. te yükselir, 6–8 sa. pik, 24 sa. Bu seviyede kalır.
- ▶ Özellikle YBÜ: sepsis tanısında ve prognoz tayininde yardımcıdır.
- ▶ 50 mg/L prokalsitonin olası veya kesin sepsis tanısında %98.5 duyarlılık ve %75 özgüllük

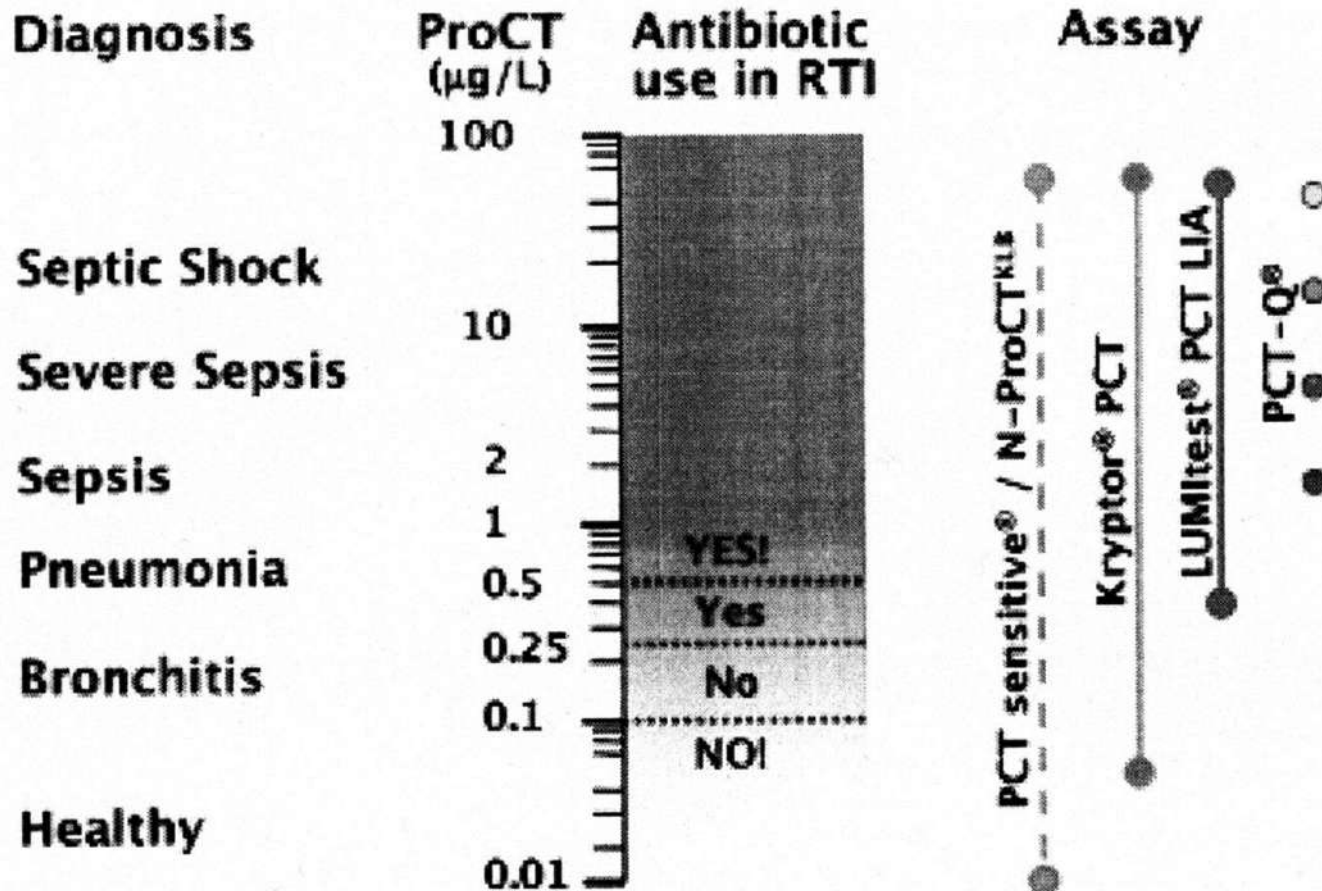
Farklı Klinik Tablolarda PCT değerleri

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, ağır travma, yanıklar	0.5–2.0
▶ Ciddi bakteriyel infeksiyonlar, sepsis, MODS	>2 (10–100)

Prokalsitonin(PCT)

- ▶ Prokalsitonin, CRP den daha pahalı
- ▶ İnfeksiyon dışı durumlarda da artabilir
- ▶ Travmalar, yanıklar, major cerrahi girişimlerde; uzamış dolaşım yetmezliğinde PCT seviyeleri yükselebilir ancak sepsisteki kadar yüksek değerlere ulaşmaz.
- ▶ Graft-versus-host hastalığı, addison krizi, sıtma ve ağır sistemik mantar enfeksiyonları ve tiroidin medüller karsinomu PCT seviyelerini yükseltebilir.

Prokalsitonin(PCT)



PNÖMONİDE PROKALSİTONİN

- ▶ $< 0,1$ mcg/L: Bakteriyel enfeksiyon yok, antibiyotik verme
- ▶ $0,1-0,25$ mcg/L: Bakteriyel enfeksiyonun zayıf olasılık, antibiyotik verilmeyebilir
- ▶ $0,25-0,5$ mcg/L: Bakteriyel enfeksiyon kuvvetli olasılık, antibiyotik verilir
- ▶ $> 0,5$ mcg/L: Bakteriyel enfeksiyon çok güçlü olasılık, antibiyotik kesinlikle verilmeli

***PCT kullanılması ile antibiyotik verilme süresi ve reçete oranları azaltılabilir.**

Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians

Anurag Markanday^{1,2,3}

¹Division of Infectious Diseases, Fraser Health Authority, ²Department of Medicine, Abbotsford Regional Hospital and Cancer Center, Abbotsford, British Columbia, and ³Clinical Assistant Professor, University of British Columbia, Canada

Prokalsitonin(PCT)

İNFEKSİYONDA TANISAL VE PROGNOTİK DEĞERİ

- Meta–analiz: Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda –kaynaktan bağımsız

Bakteriyel –Viral

CRP; Duyarlılık %86, Spesifite %70

PCT; Duyarlılık %92, Spesifite %73

Bakteriyel –Enfeksiyon dışı

CRP; Duyarlılık %75, Spesifite %67

PCT; Duyarlılık %88, Spesifite %81

SimonL. ClinInfectDis2004; 39;206–17

Prokalsitonin(PCT)

- ▶ Pulmoner tromboembolizmi olan 10 ve pnömonisi olan 30 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada pulmoner embolizmi olan hastalarda CRP seviyesinin yüksek, prokalsitonin düzeylerinin ise normal olduğu bulunmuştur.

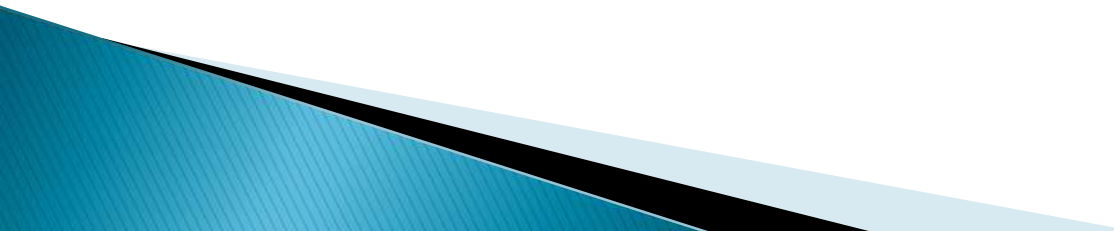
LimperM, KruifMD, et al. Thediagnostic role of procalcitonin and other biomarkersin discriminating infections from non-infectious fever; J Infect. 2010 Jun;60(6):409–16. Epub2010 Mar 27. Review.

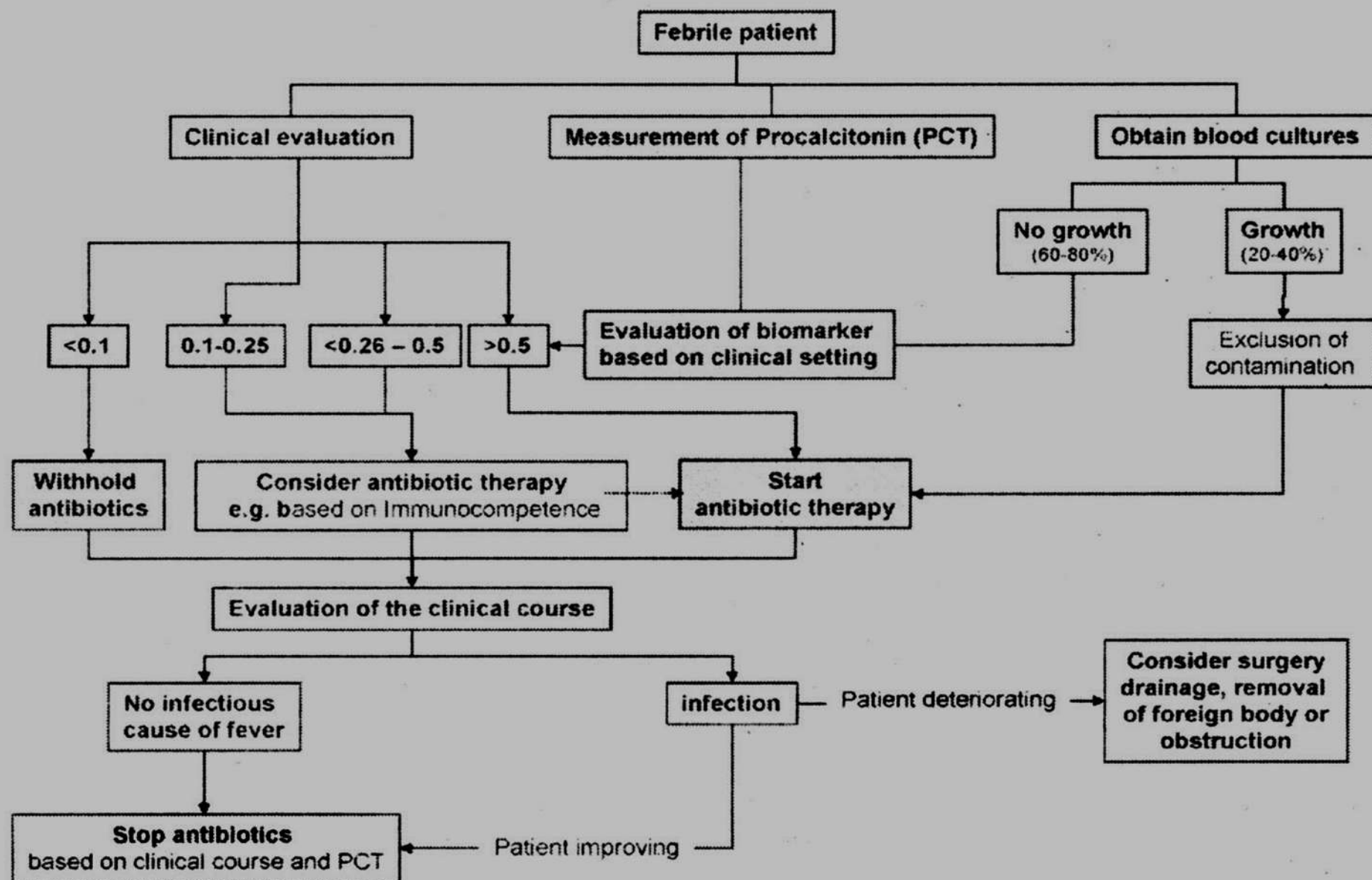
PCT: İNFEKSİYONDA TANISAL VE PROGNOTİK DEĞERİ

- . İnflamatuvar Yanıtın Erken Göstergesi; erken yükselir, NPD daha iyi
- . ViP; Tamamlayıcı Tanı Kriteri, Prognostik Parametre
- . İnfektif Endokarditte:Bağımsız Prediktör

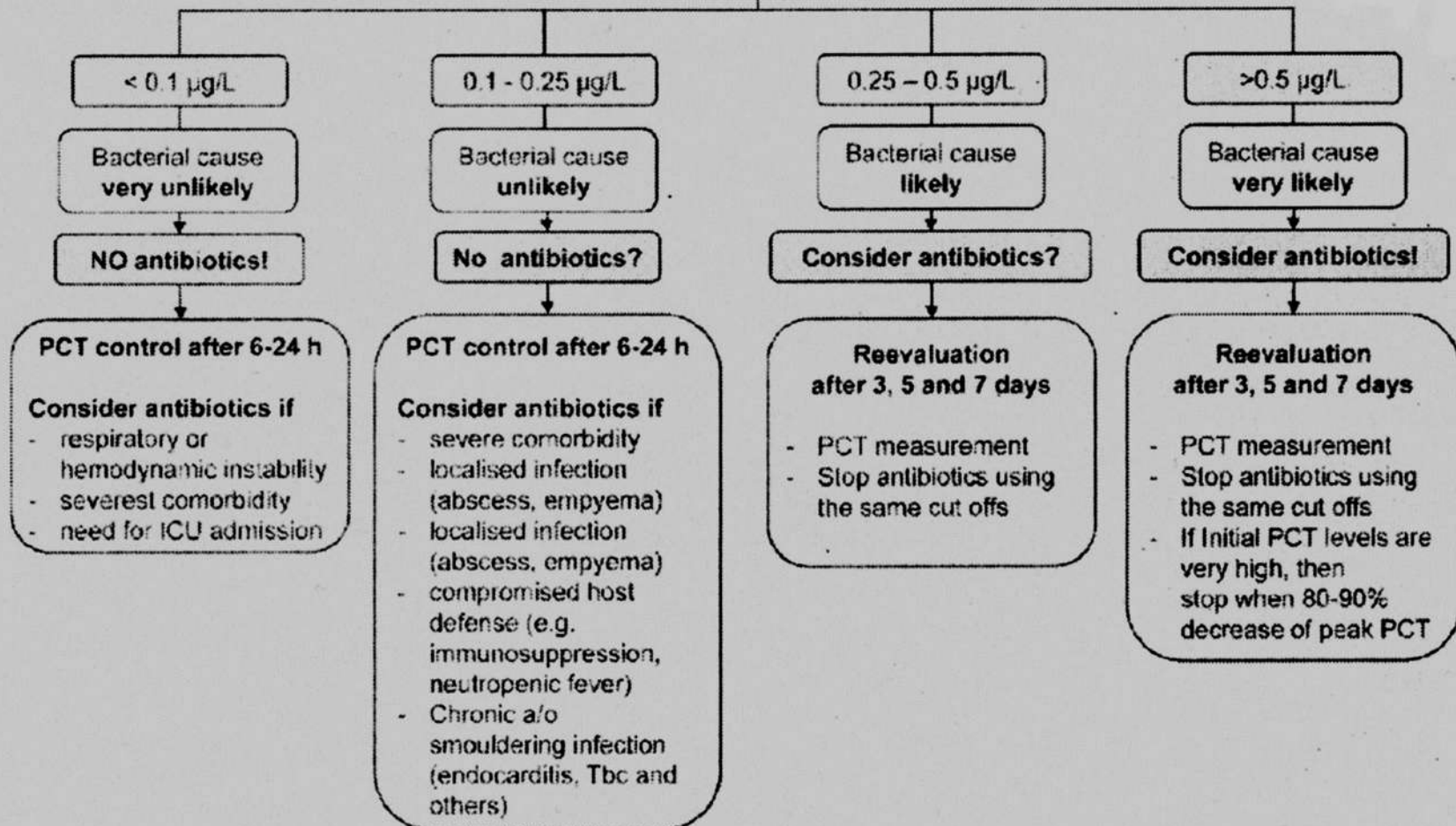
Bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda antibakteriyel tedavinin başlanmasından sonra geçen 24 saat içinde prokalsitonin düzeyinde %30'dan fazla düşme olması uygun antibiyotiğin başlanmış olduğunu ve enfeksiyonun kontrol altına alınmış olduğunu gösterir.

PCT –KULLANIM ALANLARI

- Sepsis
 - Nedeni bilinmeyen ateş
 - SYİ
 - Menenjit
 - Endokardit
 - Pankreatit
 - Otoimmün hastalıklar
 - Postoperatif dönem
 - İmmunsuprese hasta
 - Transplantasyon
- 



Procalcitonin (PCT)-guided Antibiotic Treatment



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 β , in familial Mediterranean fever, therapeutic infusions of TNF α 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]

Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians

Anurag Markanday^{1,2,3}

Table 1. Acute Phase Reactants

ESR	Extremely elevated ESR (>100 mm/hour)-high specificity for infection, malignancy, or arteritis. Rises within 24–48 hours of the onset of inflammation and falls back slowly with resolution.
CRP	Begins to rise after 12–24 hours and peaks within 2–3 days. Low levels of CRP elevation with values between 2 and 10 mg/L measured by a “high sensitivity CRP” assay seen in noninfectious “metabolic inflammatory” states such as cardiac ischemia, uremia, or smoking.
PCT	Detectable within 3–4 hours and peaks within 6–24 hours. Elevated levels not seen in other noninfectious inflammatory conditions such as polymyalgia, inflammatory bowel disease, polyarteritis nodosa, systemic lupus erythematosus, gout, and temporal arteritis. More sensitive and specific than CRP for distinguishing bacterial from noninfectious causes of inflammation
Others	Apolipoproteins: SAA proteins Coagulation Pathway: Fibrinogen, Protein S, Plasminogen Complement System: C3, C4, C9, Factor B, C1 inhibitor Antiproteases: Alpha-1 antitrypsin, Alpha-1 acid glycoprotein Proteins: Haptoglobin, Hemopexin, Hepcidin, Ferritin, Ceruloplasmin Cytokines: IL-1, IL-6, tumor necrosis factor-alpha

Table 3. Acute Phase Reactants in Specific Infections

Clinical Infection	Acute-phase reactant (ESR-mm/hour, CRP-mg/L, PCT-ng/mL)
Cellulitis and Erysipelas Necrotizing Skin and Soft Tissue Infections (NSSTIs)	CRP >70 and ESR >50 have a higher predictive value for the duration of hospital stay, which is an indirect index of severity [14, 15]. CRP >150 may suggest a higher likelihood of NSSTI [16]. PCT ratio of more than 1.14 between postoperative day 1 and day 2 after surgical debridement associated with favorable clinical recovery [18].
Osteomyelitis Spondylodiscitis Prosthetic Joint Infection	CRP >32 and ESR >70 helpful in distinguishing osteomyelitis from cellulitis in diabetic foot infections [19, 50]. CRP, PCT decrease rapidly with treatment. Fall in previously elevated ESR is a marker for response to treatment [20, 50]. Both ESR (median value 60) and CRP have high sensitivity for diagnosis of pyogenic spondylodiscitis. Decreasing values (25–50%) in the first 4 weeks of treatment suggest favorable prognosis [22, 23]. CRP may remain elevated for up to 6 weeks and ESR for up to 26 weeks after prosthetic joint surgery. Serum IL-6, CRP, and ESR have the best diagnostic value. Likelihood of infection very low if both ESR and CRP are normal. Procalcitonin has a low sensitivity [26, 27].
Meningitis Neurosurgical infections	Serum and cerebrospinal PCT levels likely have a high diagnostic accuracy in bacterial meningitis [44, 45]. CSF lactate at a cutoff of 35 mg/dL has a high negative likelihood ratio for distinguishing bacterial from viral meningitis [51]. Serum PCT levels of >0.15 have a high diagnostic value for bacterial infections after neurosurgical procedures [46, 47].
Infective Endocarditis	An initial value of PCT >0.5 is predictor for poor outcome. High levels of CRP (>122) after first week of treatment and slow decline are indicators of poor outcome [48, 49].
Pyelonephritis in children	PCT level >0.5 is associated with high likelihood of pyelonephritis and renal scars in pediatric patients with urinary tract infection [52].

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; CSF, cerebrospinal fluid; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IL, interleukin; PCT, procalcitonin.

ESR VE CRP

- ▶ Etyoloji belirlemede; sensitivite ve spesifite sorunu
- ▶ Olasılığın en yüksek ve en düşük olduğu durumlarda kullanışlı
- ▶ ESR ve CRP farklılıkları en çok kronik inflamatuvar durumlarda
- ▶ PCT pahalı ama erken ve prognostik
- ▶ Çoklu ko-morbidite ve eşlik eden inflamatuvar durumlar; kombine, akılcı kullanım
- ▶ AKILCI KULLANIM; ŞÜPHELENİLEN KLİNİK DURUM İÇİN , TEST KISITLILIKLARI, DİNAMİKLERİ

YENİ BİYOMARKERLAR

Table 3 Promising new biomarkers of infection

Biomarker	Biological, structural and/or pathophysiological characteristics	Available data
sTREM-1	Surface receptor of mature polymorphonuclear and monocytes up-regulated when exposed to bacterial and fungal pathogens	Diagnostic value for pneumonia and meningitis and prognostic value in sepsis (3)
suPAR/ CD87	Constitutive cellular receptor in endothelium and leucocyte up-regulated during inflammatory and immune response	Prognostic value in sepsis. Possible useful for antibiotic management in sepsis (3)
ProADM	Adrenomedullin precursor (mediator of cell proliferation and hormone regulation) with increased secretion during immune response to bacterial and viral infection	Prognostic value in pneumonia (3)
Presepsin	Glycoprotein receptor of monocytes/macrophages	Diagnostic and prognostic value in sepsis (3)
PTX3	Protein produced by various cells (monocytes, neutrophils and endothelial cells) in response to proinflammatory cytokines and bacterial products; acts as part of the innate immune system by activating the classical and lectin complement pathways; closely related to CRP as both are members of the pentraxin family	Candidate prognostic marker in sepsis (50,51)

sTREM-1, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; suPAR, soluble urokinase-type plasminogen receptor; ProADM, proadrenomedullin; PTX3, pentraxin-3; CRP, C-reactive protein.

TEŞEKKÜRLER