



Yoğun Bakım Literatüründen Seçmeler

Akut Septik Şokta Plazma Prokalsitonini ve C-Reaktif Protein: Klinik ve Biyolojik Korelasyon

Plasma Procalcitonin and C-Reactive Protein in Acute Septic Shock: Clinical and Biological Correlates

**Claeys R, Vincken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, Gorus K.
Crit Care Med 2002;30:757-62**

Sepsis ve sekelleri yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında mortaliteye yol açan nedenlerdendir. Sepsisin uygun tedavisi erken ve doğru tanı ile sağlanmaktadır ve mortalite ve morbiditenin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Sepsisin doğru tanısı geniş spektrumlu antibiyotikler ve vazoaaktif ilaçlarla gereksiz tedaviyi de önleyecektir. Sistemik inflamasyon ile ilgili spesifik serum belirleyicileri septik görünen fakat infeksiyon bulgusu olmayan hastalardan sistemik infeksiyonu olan hastaları ayırt etmek için gereklidir. C-reaktif protein (CRP) ölçümü bu amaç için ideal görünmemektedir çünkü postoperatif durumlarda, otoimmün ve romatolojik hastalıklar ve miyokard infarktüsü gibi noninfeksiyöz durumlarda da CRP'de belirgin bir artış olduğu tanımlanmıştır. Daha da ötesi minör ya da lokalize infeksiyonlarda da CRP düzeylerinin artmış bulunmasıdır.

Prokalsitonin son zamanlarda infeksiyona sistemik inflamatuvar cevabın potansiyel bir belirleyicisi olarak önerilmektedir. Birçok klinik çalışmada klinik bakteremi ve sepsiste pro-

kalsitonin düzeylerinin sistemik viral veya lokalize bakteriyel infeksiyonda olduğundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Prokalsitonin aynı zamanda infeksiyonların, yüksek düzeyde inflamatuvar ancak infeksiyöz olmayan pankreatit, kardiyojenik şok, ciddi lupus, adrenal yetmezlik ve akut transplant rejeksiyonu gibi durumlardan ayırt edilmesinde yarar sağlar.

Ancak sepsis veya septik şoklu hastaların beklenen yaşam süresinde prokalsitoninin prognostik değeri ve CRP ve beyaz küre sayısı gibi diğer inflamatuvar parametrelerle prokalsitoninin ilişkisi ile ilgili doküman sayısı yetersizdir. Ayrıca prokalsitoninin sepsisin homeostazisinde kalsiyum dağılımındaki muhtemel rolü, bir tartışma konusu olarak kalmıştır.

Bu yüzden akut septik şok tanısı olan bir grup hastada prospektif bir çalışma planlanmıştır.

AMAÇ

1. Plazma prokalsitonin düzeyleri ile diğer infeksiyon "marker"ları (CRP, beyaz küre), serum iyonize kalsiyum düzeyleri ve hasta prognozu arasındaki ilişkinin belirlenmesi.

Çeviren ve Yorumlayan: Dr. Gül Ruhsar YILMAZ

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Sıhhiye-ANKARA

2. Prokalsitonin ve CRP düzeyleri ile sağlanan diagnostik ve prognostik bilgilerin karşılaştırılması.

YÖNTEM

Çalışma Şekli

Prospektif.

Hastalar

Şubat 1996-Nisan 2000 tarihleri arasında klinik başlangıcının dördüncü saati içinde septik şok tanısı konmuş 53 hasta (13-93 yaşları arasında, ortalama yaş 66; 35 erkek, 18 kadın) çalışmaya alınmıştır. Septik şok konsensus kılavuzlarına göre tanımlanmıştır. Çalışmaya alınmadan önceki üç hafta içinde yapılan majör torakoabdominal ve vasküler cerrahi, immünsüpresyonla ilişkili durumlar ve kabulden sonraki ilk 24 saat içinde ölüm veya geri dönüşsüz bir medikal durum düşünülmesi çalışma dışında bırakma kriterleri olarak belirlenmiştir. Kalsiyum ve prokalsitonin düzeyleri arasındaki korelasyonun analizi, hipokalsemi ile ilişkili kalıtsal hastalığı olan hastalar, kronik renal yetmezlikli hastalar, klinik olarak akut pankreatit tanısı konmuş ya da akut pankreatitten şüphelenilen hastalar veya her iki durumun birarada olduğu hastalar hem analize dahil edilerek hem de çıkarıldıktan sonra yapılmıştır.

Tüm hastalarda radyal ve pulmoner arter kateterleri mevcut olduğu ve eğer gerekiyorsa mekanik ventilasyon desteği uygulandığı bildirilmiştir. Hastalara; kristalloid ve kolloidlerle sıvı, kardiyak indeksin 4 L/min.m² devamlılığı için dobutamin ve ortalama arteriyel basıncın > 65 mmHg düzeyinde sürdürülmesi için dopamin ve/veya norepinefrini içeren rutin resüsitasyon tedavisi uygulanmıştır. Mikrobiyolojik analizler için örneklerin alınmasından sonra, daha sonra kültür sonuçlarına göre düzenlenen geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmıştır.

Klinik ve Fonksiyonel İncelemeler

“Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE)” II skoru başlangıçtaki hastalığın ciddiyetini belirlemede kullanılmıştır. Hasta dosyalarından kronik renal yetmezlik öyküsü incelenmiştir. “Survival” hastaneden hayatta ayrılma ya da tüm önceki günlük aktivitelerini yerine getirebilme olarak tanımlanmıştır.

Kan Örnekleri ve Biyokimyasal İncelemeler

YBÜ’ye kabulde ve 24 ve 48. saatlerde, 23 hastada ise 120. saatte kan örnekleri alınmıştır. Total kalsiyum ve total protein konsantrasyonları kolorimetrik yöntemlerle, prokalsitonin immünoluminometrik yöntemle ve CRP enzim immünassay yöntemiyle ölçülmüştür. Prokalsitonin ve CRP için “cut-off” düzeyleri sırasıyla 0.5 µg/L ve 10 mg/L olarak alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede Ki-kare, “Fisher’s exact test”, “Mann-Whitney U test” ya da “Friedman” veya “Wilkinson” test kullanılmış ve çok değişkenli analiz yapılmıştır.

BULGULAR

Septik Şok Tanısı Olan Hastaların Klinik, Demografik ve Biyolojik Temel Özellikleri

Pnömoni en sık (37/53) altta yatan neden olarak belirlenmiş, bunu ürosepsis ve peritonitin takip ettiği rapor edilmiştir. Yalnız veya diğer patojenlerle kombine olarak en sık (%58) gram-negatif bakterilerin etken olduğu belirlenmiştir. Hastaların %83’ünde bir veya birden fazla infeksiyöz ajan izole ya da identifiye edilmiştir. Kalan dokuz hastada mikroorganizma izole edilememiş fakat bu hastaların tümünde ya klinik olarak ya da otopsiyle infeksiyöz odak belirlenmiştir. Eksitus olan hastaların yaşayanlara göre daha ileri yaşta oldukları (p< 0.001) ve APACHE II skorlarının daha yüksek olduğu (p< 0.02) bulunmuş ancak septik şokun altta yatan etyolojisi, cinsiyet, akut pankreatit prevalansı, kronik renal yetmezlik, prokalsitonin, CRP, beyaz küre ve kalsiyum düzeyleri ile ilgili, gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır.

Plazma Prokalsitonin ve CRP Düzeylerinin Klinik ve Biyolojik Korelasyonu

Kabuldeki değerlere göre yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçlarında prokalsitonin düzeylerinin CRP konsantrasyonuyla (p= 0.001) ve APACHE II skoru ile (tek değişkenli analizde p= 0.02, çok değişkenli analizde p= 0.05) önemli derecede korelasyon gösterdiği fakat kalsiyum, cinsiyet, hayatta kalma ve gram-negatif infeksiyonla korelasyonun olmadığı saptanmıştır. Karşıt olarak CRP düzeyleri sadece prokalsitonin ile önemli derecede korele bulunmuştur. Akut pankreatit veya

kronik renal yetmezlikli hasta verileri çıkarılarak analiz yapıldığında da benzer sonuçlar saptanmıştır.

Septik Şok Süresince Plazma Prokalsitonin ve CRP Düzeylerinin İncelenmesi

Tüm hastalarda tanıdan sonraki 48 saat içinde artmış CRP konsantrasyonu olduğu saptanmıştır. Prokalsitonin düzeyleri "cut-off" değerinden tanıda %92 hastada, 24 saat sonra %100 hastada, 48 saat sonra ise %92 hastada yüksek bulunmuştur. Yaşayan ve eksitus olanlar arasında yüksek prokalsitonin düzeyinin prevalansı ile ilgili bir farklılık saptanmamıştır. Yirmüç hasta kabulden sonraki 120 saate kadar izlenmiş, tümünde kabulden sonraki ilk 48 saat süresince prokalsitonin düzeyleri yüksek bulunmuş ve 120. saatte %78'inde yüksek kalmıştır. Aynı grupta CRP düzeyleri sürekli "cut-off" değerlerinin üzerinde saptanmıştır.

Takip süresince incelendiği noktalarda CRP ve prokalsitonin düzeyleri yaşayan ve eksitus olan hastalar arasında farklılık göstermemiştir. Ancak yaşayanlarda 48. saatteki prokalsitonin düzeyleri kabuldeki değerlerden ($p < 0.003$) veya 24. saatteki değerlerden ($p < 0.001$) genel olarak daha düşük bulunmuştur. Yüzyirminci saatte izlenen hastalarda kabuldeki değerlerle karşılaştırıldığında hem yaşayan ($p = 0.002$) hem de eksitus olan ($p = 0.01$) grupta prokalsitonin düzeylerinde bir azalma gözlenmiştir. Prokalsitonin düzeylerinin 48. saatteki azalması yaşayanlarda eksitus olanlardan daha sık bulunmuştur ($p < 0.05$, OR: 4.4). Yüzyirminci saatte prokalsitonin azalma sıklığı yaşayan ve eksitus olan hastalarda benzer bulunmuştur.

CRP kabulden sonraki 24. saatte eksitus olanlarda ($p = 0.08$) ve yaşayanlarda ($p = 0.052$) benzer bulunmuştur. İlk 24 saatte CRP düzeyindeki artış, kötü prognozu tahmin etmede faydalı olamamıştır. Kırksekizinci saatte CRP düzeyleri arasında da farklılık saptanmamıştır. Ancak 120. saatte yaşayanlarda kabuldeki değerden önemli derecede düşük bulunmuştur.

YORUM

Erişkin septik şokta beklenen yaşam süresinin tahmin edilmesinde plazma prokalsitonin

düzeylerinin prognostik değerleri hala tartışmalıdır. Bu nedenle 53 septik şok tanısı olan hastada prospektif bir çalışma planlanmıştır. Sonuç olarak kabuldeki prokalsitonin ve CRP düzeyleri akut septik şokun duyarlı belirleyicileridirler ancak prognoz tahmin edilmesinde yetersizdirler. Başlangıç prokalsitonin düzeyleri, CRP düzeyleriyle ve daha az derecede olmak üzere APACHE II skorlarıyla korele bulunmuştur, ancak kalsiyum ile korelasyon saptanmamıştır. Tanının 48. saati içinde prokalsitonin düzeylerinde yaşayanlarda eksitus olanlara göre azalma daha sık görülmüştür ki bu durum, prognoz tahmininde prokalsitonin düzeylerinin monitörizasyonunun, tek bir ölçümden daha iyi olduğunu göstermektedir. Benzer bulgular 120. saatte CRP için de saptanmıştır. Böylece CRP ile karşılaştırıldığında prokalsitonin düzeyleri septik şokun başlangıçtaki ciddiyeti ile daha fazla ilişkili bulunmuştur. Prokalsitonin konsantrasyonundaki zamana bağlı değişiklik hayatta kalma şansı ile ilgili erken bir belirleme sağlayabilir. Prokalsitonin düzeyleri ve iyonize kalsiyum arasında korelasyonun olmaması, septik şokta hipokalsemi ve prokalsitonin düzeyleri arasındaki nedensel bir ilişkiye karşı bir kanıttır.

KAYNAKLAR

1. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000;26:146-7.
2. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, et al. Procalcitonin-a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997;25:329-34.
3. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, et al. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:1814-8.
4. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
5. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.