



Sepsis Tanısında Kullanılan Biyolojik Belirteçler



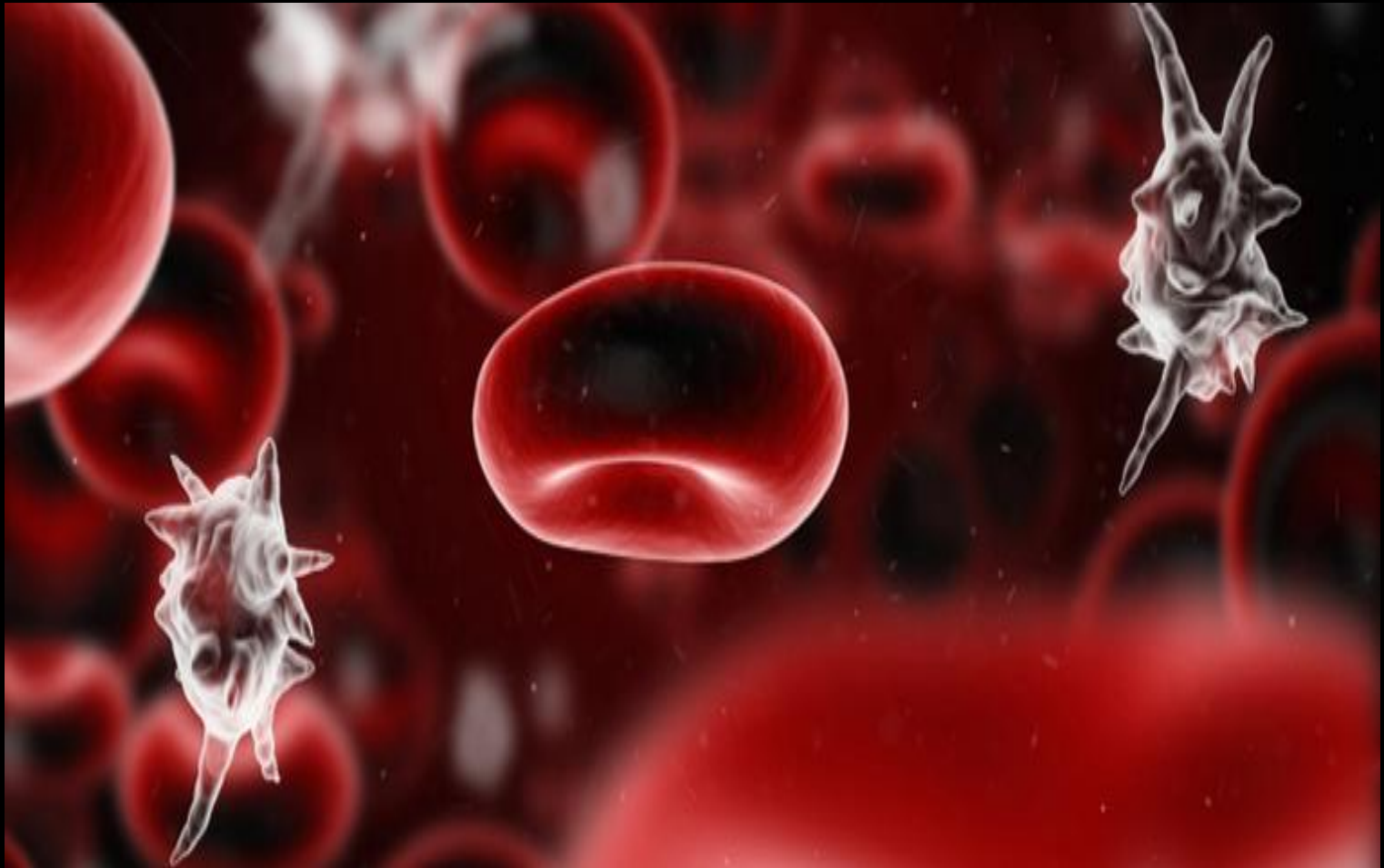
Doç. Dr. Kaya Süer

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

13.06.2015 URLA

Sunum Planı

- Giriş
- Tanımlar
- Biyolojik Belirteç
- CRP
- Prokalsitonin
- Diğer belirteçler
- Özet

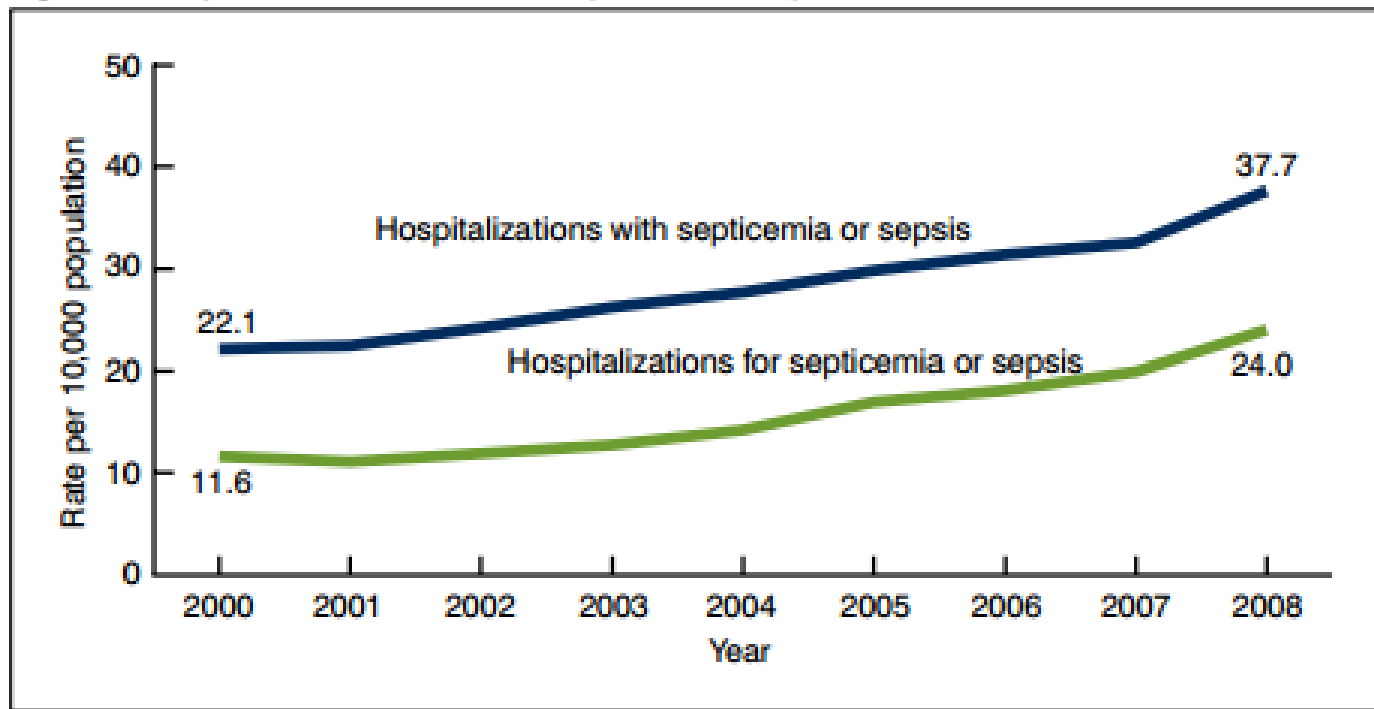


Giriş

- Sepsis hayatı tehdit eden, infeksiyöz sürece sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanabilen klinik bir durumdur
- Her septik hasta sürece farklı tepkiler verebilmektedir
- Tanısı ve tedavisi zordur
 - Sepsisin erken tanınması, acil tedavi başlanması ve hızlı karar verebilmek şart
 - Çoklu organ yetmezliği
 - Şok
 - Mortalite
- Sepsis; aşular, antibiyotikler ve tıpdaki gelişmelere rağmen enfeksiyondan ölümlere neden olmaya devam etmektedir

Hospitalization rates for septicemia or sepsis more than doubled from 2000 through 2008.

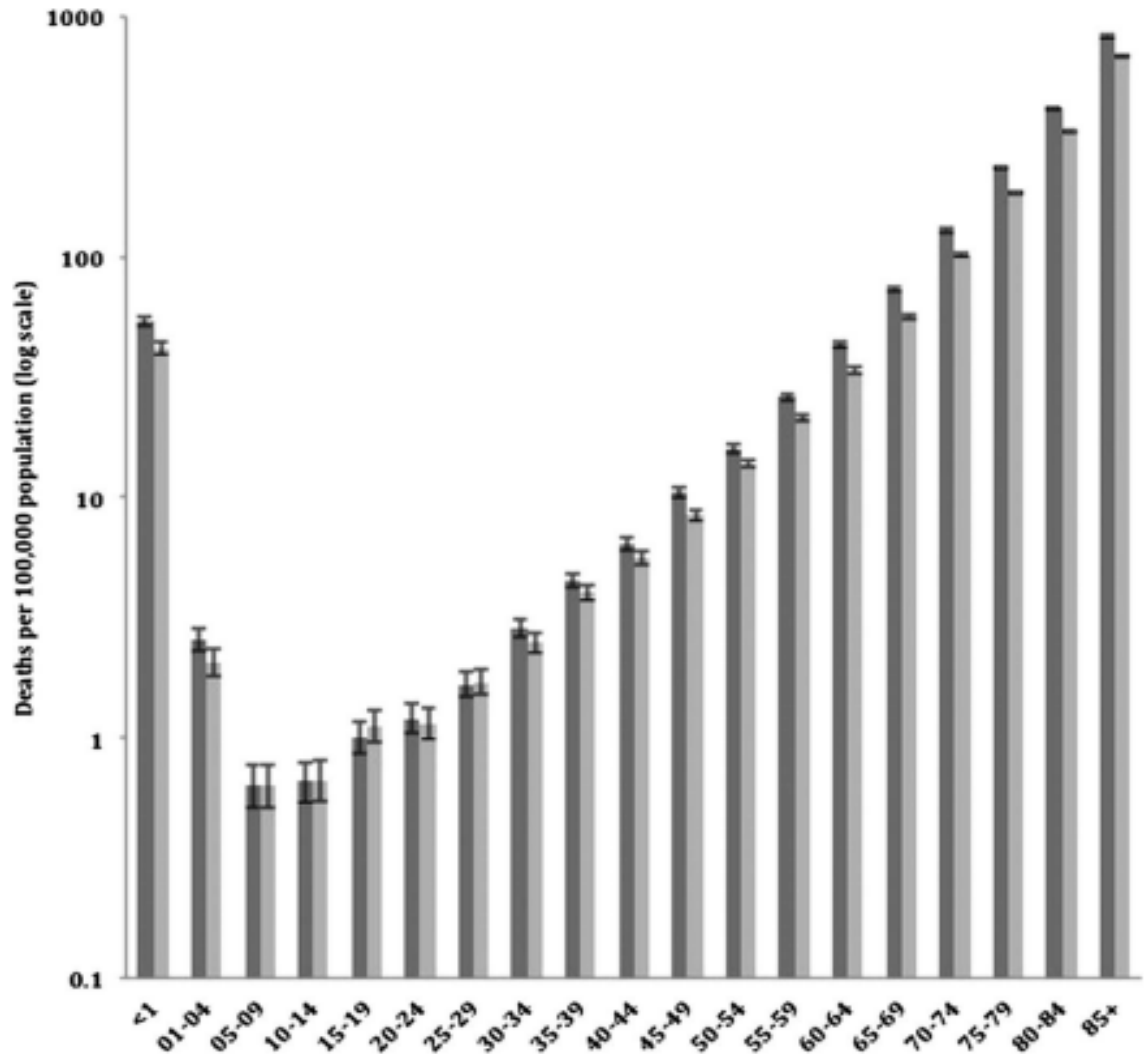
Figure 1. Hospitalizations for and with septicemia or sepsis



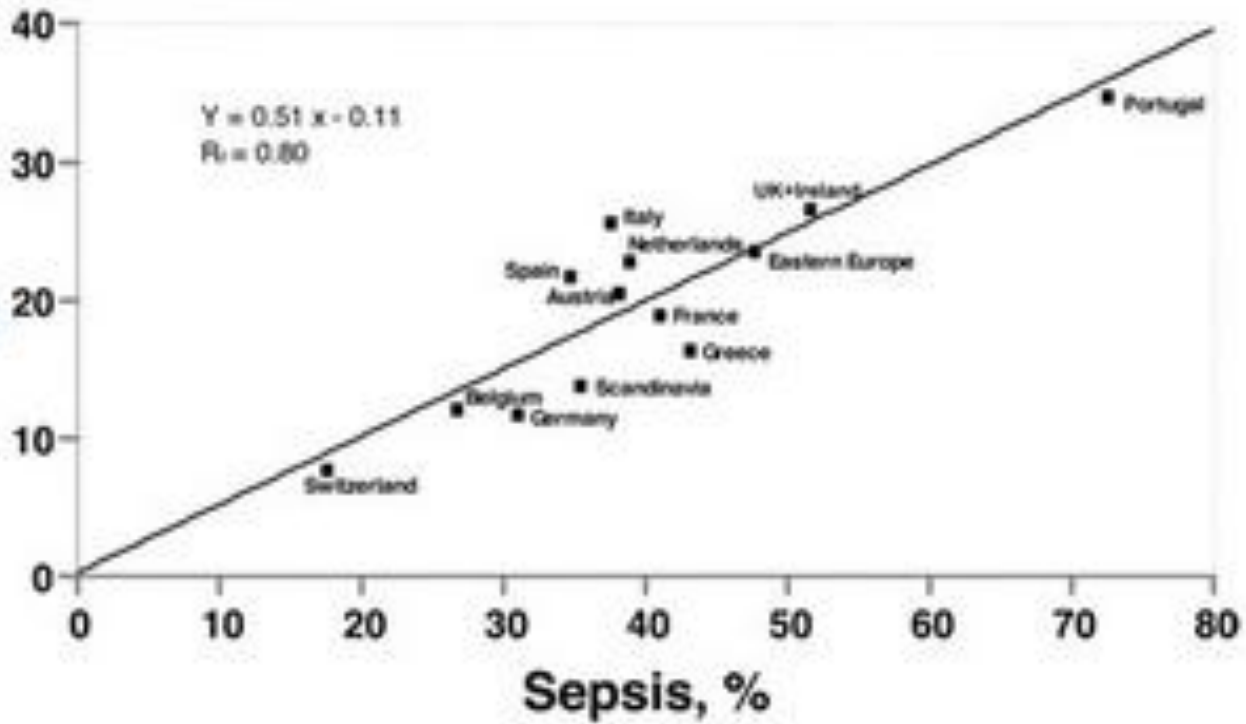
NOTE: Significant linear trend from 2000 through 2008 for both categories.

SOURCE: CDC/NCHS, National Hospital Discharge Survey, 2000–2008.

Figure 2 Age-specific death rates for males, dark grey, and females, light grey, of deaths definitely associated with sepsis, England, 2001–2010, with 95% CI for the rate.



Mortality, %



Tanımlar

- Kan veya diğer vücut sıvılarında bulunan, doğru bir biçimde ölçülen ve biyolojik veya patolojik süreçleri ya da tedaviye farmakolojik yanıtların değerlendirilmesini sağlayan moleküllerdir
- Sepsis tanısında kullanılan biyobelirteçler de sistemik inflamasyonun infeksiyöz nedenlerini diğer inflamatuvar durumlardan ayırt etmeye yardımcı olan, tanı konulmasında ve tedaviye yanıtta yararlanan moleküllerdir

Biyobelirteçlerin Kullanımı

- Tarama
- Tanı
- Risk gruplaması
- İzlem
- Klinik sonuç yerine

İdeal Sepsis Biyobelirteci

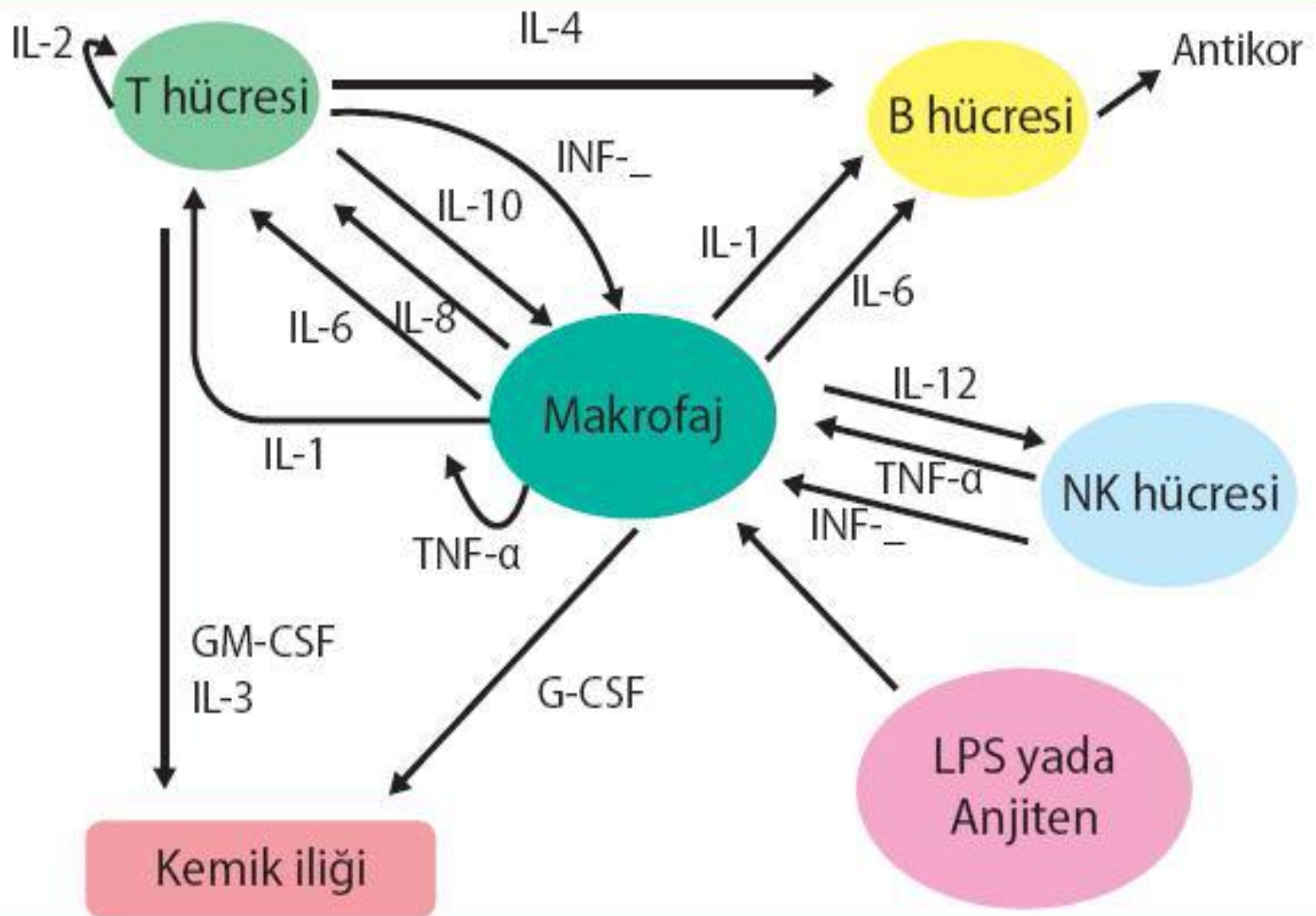
- Biyokimyasal olarak stabil
- Küçük kan hacmi
- Geniş örnekleme zamanı
- Hızlı, basit ve otomatize analiz yöntemi
- Laboratuvarlar arası karşılaştırılabilir
- Ucuz
- Eşik değeri iyi belirlenmiş
- Duyarlılık ve NTD \approx % 100
- Özgüllük ve PTD $>$ % 85
- Erken evrede belirleyici
- Patojeni ayırt edici (bakteriyel – viral)
- Antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi
- Tedaviye yanıt
- Prognozu öngören

Tanımlar

- Sepsis düşünölen hastalarda infeksiyon tanısı için
 - Biyolojik belirteçlerin potansiyel rolü tam olarak bilinmemektedir
 - Prokalsitonin düzeyleri ya da diğer biyolojik belirteçlerin sepsis veya yaygın enflamasyonla giden diğer patolojilerden ayırt edici bir özelliği ortaya konmamıştır

Tanımlar

- Sepsis patogeneğinde immun sistem etkilenmesi ve buna bağlı görölen etkiler söz konusu
 - Sitokinler/kemokinler
 - Hücresele
 - Reseptör
 - Koagulasyon
 - Endotel hasarı
 - Organ disfonksiyonu
 - Akut faz reaktanları



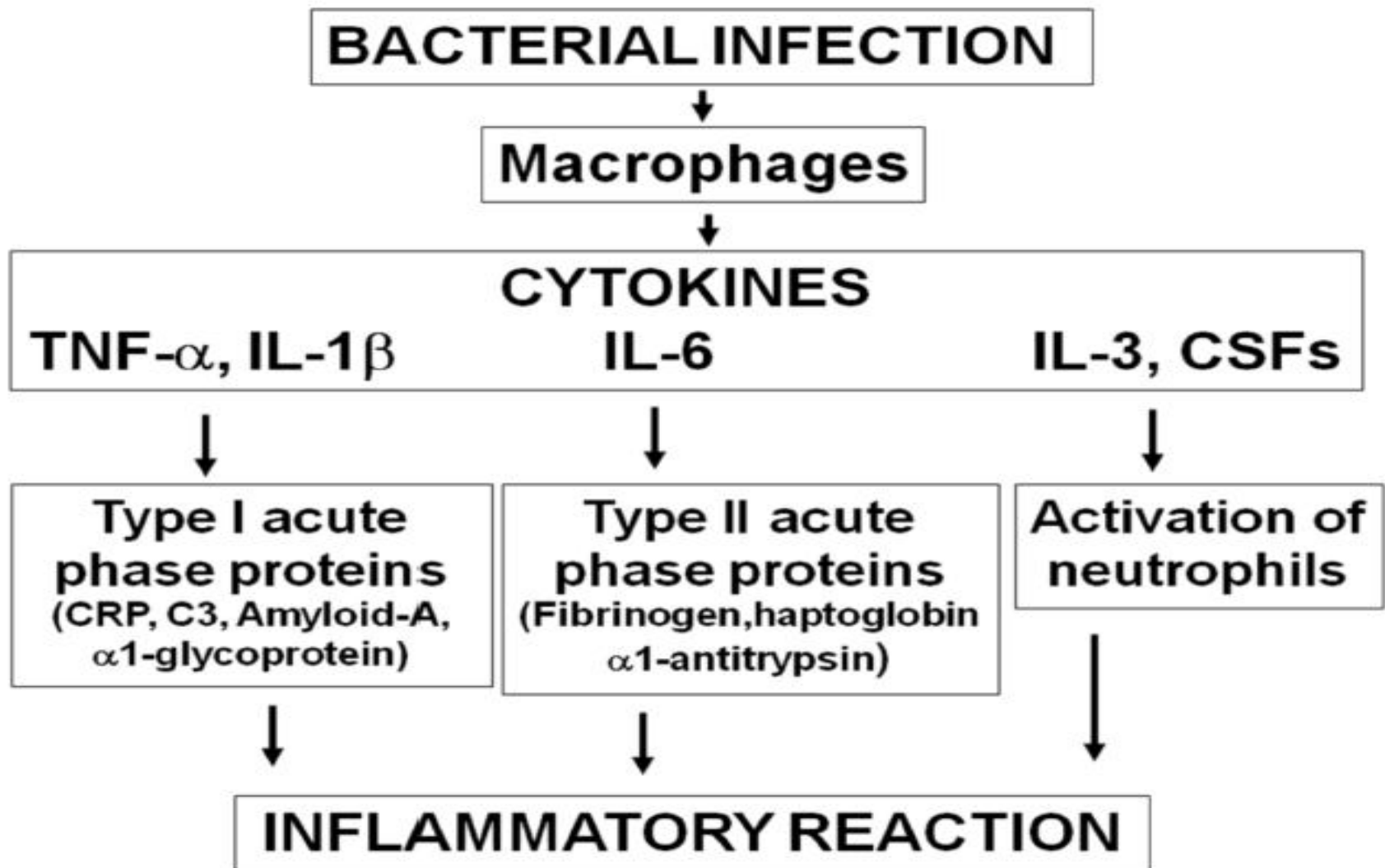


Figure 1. Inflammatory reaction during sepsis.

Sitokinler

TNF-a, IL-1, IL-6, IL-18,
IL-12, IL-15, MIF, HMGB-1



Nötrofil, lenfosit, endotel aktivasyonu, koagülasyon/kompleman sistemi aktivasyonu, adezyon molekülleri, prostaglandin, nitrik oksid sentetaz, akut faz proteinleri, ateş

Kemokinler

IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, MCP-3



İnflamatuvar hücrelerin mobilizasyonu ve aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu

Lipid Mediyatörler

Tromboksan A₂, PAF,
Prostaglandinler, Lökotrienler
Doku faktörü (TF)



Vasküler endotel ve ekstrinsek koagülasyon yolunun aktivasyonu, vazokonstriksiyon/vazodilatasyon

Oksijen Radikalleri

Süperoksid ve hidroksil radikaller NO



Antimikrobik etki, vazokonstriksiyon/vazodilatasyon

Şekil 1: Sepsis patogenezindeki mediyatörler.³

Tanımlar

- Biyobelirteçler
 - Sepsis olasılığının belirlenmesi
 - Prognozun deperlendirilmesi
 - Spesifik tedaviden alınan yanıtın değerlendirilmesi
- Sepsiste biyobelirteçlerin klinik ve deneysel çalışmaların araştırıldığı bir çalışmada
 - anahtar kelime "sepsis" ve "biyomarker"
 - PubMed veritabanında
 - 3370 referans
 - 178 farklı biyolojik belirteç
 - 34 biyobelirteç sepsiste kullanılabilir
 - 5'inde spesifite ve sensitivite $\geq 90\%$

Tanımlar

- | | | |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 1 aPTT | 12 G-CSF | 24 Osteopontin |
| 2 CD11b*** | 13 Gelsolin | 25 PAI-1 |
| 3 CD25 | 14 IL-1 | 26 Pentraxin 3 |
| 4 CD64*** | 15 IL-8 | 27 Peptidoglycan |
| 5 Complement (C3, C4, C5a) | 16 IL-10 | 28 pFN |
| 6 EA complex | 17 IL-12 *** | 29 PLA2-II (soluble)*** |
| 7 ELAM-1 | 18 IL-18 | 30 Serum lysozym |
| 8 Endocan | 19 IP-10*** | 30 Serum lysozym |
| 9 E selectin | 20 Laminin | 31 ST2 |
| 10 Fibrin degradation products | 21 LBP | 32 Surfactant protein (A, B, C, D) |
| 11 Gas6 | 22 MCP-1 | 33 TREM-1 |
| | 23 NO, nitrate, nitrite | 34 Troponin |

Tanımlar

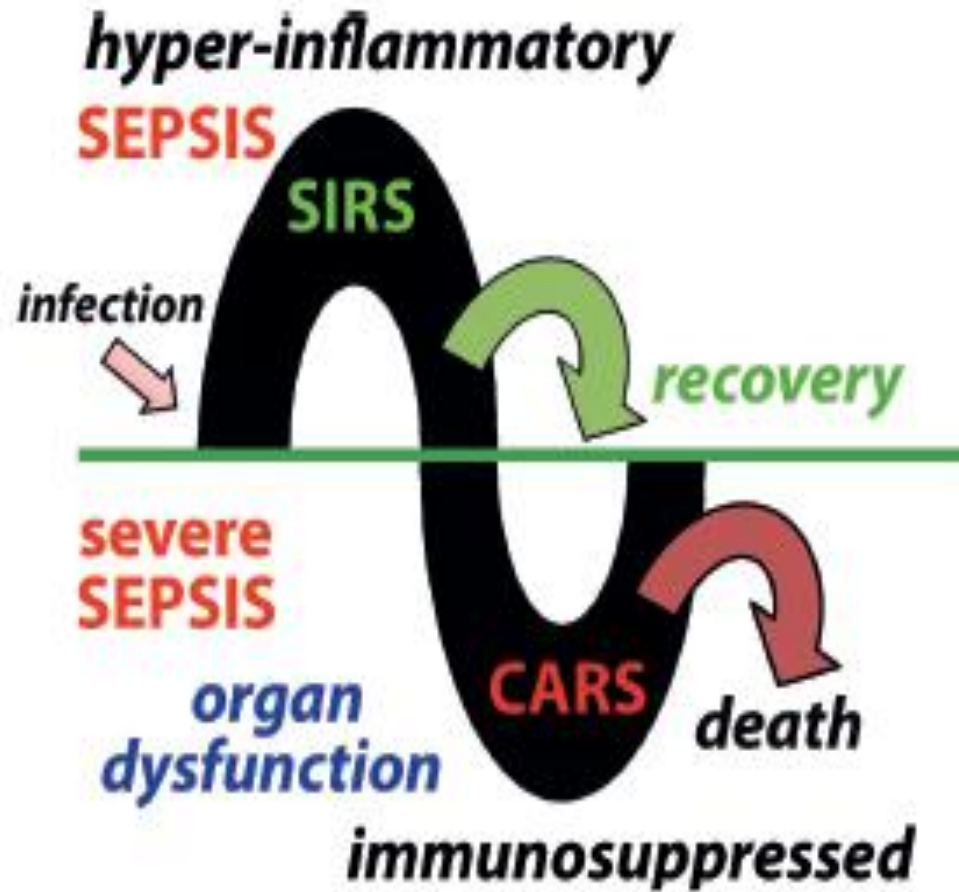
- **CD 11b:** Sepsisli yenidoğanlarda daha yüksek değerler
- **CD 64:** Viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında düşük spesifite ve sensitivite
- **IL 12:** Pediatrik hastalarda sepsis tanısı
- **IP 10:** Yenidoğan sepsisinde erken tanı
- **PLA 2:** Bakteriemiik olan ve olmayan enfeksiyonların arasında ayırım

Tanımlar

- Birçok biyo belirteç sepsiste kullanım için değerlendirilmiştir
- Öncelikle sepsiste prognostik belirteç olarak, klinik olarak test edilmiş; nispeten az sayıda teşhis için kullanılmıştır
- Rutin olarak klinik uygulamada kullanılacak yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip biyobelirteç yoktur
- PCT ve CRP en yaygın olarak kullanılan kabul edilmiş, ancak bunlar bile diğer inflamatuvar durumlardan sepsisi ayırt etmekte sınırlı bulunmuştur

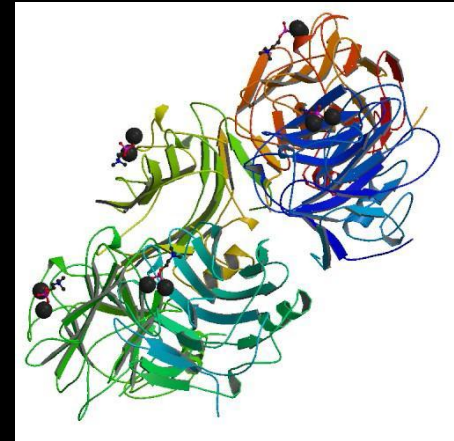
Tanımlar

- Sepsis Tanısında
 - Mikrobiyolojik örnekler
 - Kültür (bakteriyel, fungal)
 - Gram boya
 - Viral antijenler
 - PCR, Kütle spektroskopisi, Mikrodiziler
 - Biyolojik belirteçler
 - Radyolojik incelemeler



Biyolojik Belirteçler/CRP

- CRP: 1930'lu yıllarda pnömokoksik pnomonili bir hastanın serumundan elde edilen ve pnömokokların C-polisakkaridlerini presipite eden bir protein olarak tanımlanmıştır
- KC' den salgılanıyor
- Uyarı halinde 4-6 saat içinde yükselir
- Yarılanma ömrü: 19 saat



Biyolojik Belirteçler/CRP

- CRP bir akut faz proteini, ancak enflamasyonla ilişkili çoğu durumda artmış saptanmaktadır
 - Romatizmal artrit
 - Crohn hastalığı
 - Akut miyokard enfarktüs
 - Pankreatit

Biyolojik Belirteçler/CRP

- 112 GYB hastasında enfeksiyon ilişkisi
- CRP > 8.7 mg/dl
 - % 93.4 duyarlılık
 - % 86.1 özgüllük
- CRP > 8.7 mg/dl ve ateş > 38.2°C
 - kombinasyonunda enfeksiyon için özgüllük % 100

Biyolojik Belirteçler/CRP

- Sepsis tanısında CRP kullanımını inceleyen yazılarda sınır değeri net olarak verilmemiştir
- 5-10mg/dl ve üzeri değerlerde tanıda
 - %68-98.5 arasında duyarlılık
 - %40-78 arasında özgüllük
- Bu nedenle güvenli bir parametre olarak kabul edilmemektedir

Biyolojik Belirteçler/PKT

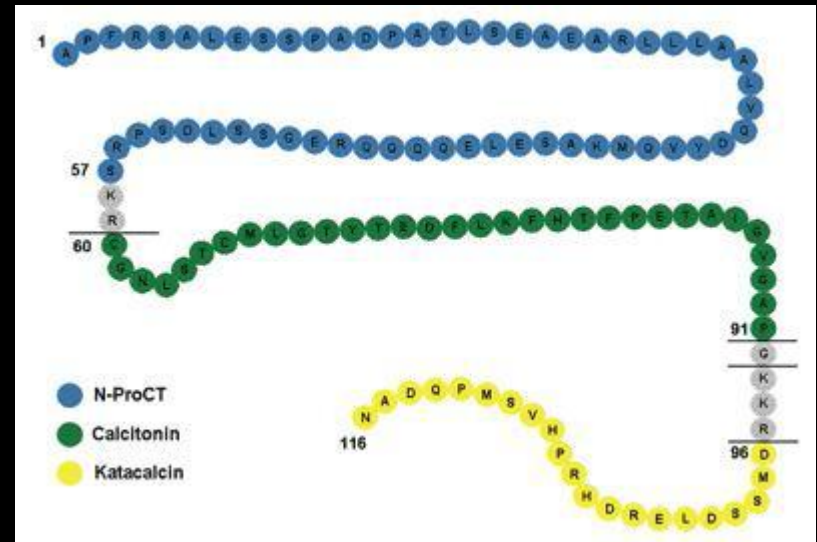
- Prokalsitonin, tiroid C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin propeptididir
- İnfeksiyon durumunda tiroid dışı kaynaklardan da salgılanmaktadır
 - Bakterilerin uyarısı ile mononükleer hücrelerden
 - TNF- α ve IL-6 uyarısı ile KC'de sentezlenir

Biyolojik Belirteçler/PKT

- Uyarıdan 3-4 saat sonra artmaya başlar
- 6 saatte pik değere ulaşır
- Yarılanma ömrü 25-30 saattir
- Renal yetmezlikte yarılanma ömrü uzar

Biyolojik Belirteçler/PKT

- CRP' de olduğu gibi PKT düzeyleri diğer inflamatuvar olaylarda da yükselir
 - Pankreatit
 - AMI
 - KVC sonrası
 - Travma
 - Maligniteler
 - Yanık



Biyolojik Belirteçler/PKT

- Sağlıklı kişide PKT normal değeri <0.1 ng/ml
- İnfeksiyon sırasında bu değer >0.5 ng/ml
- PKT değerleri
 - Septik şoktaki hastalarda ortalama 72-135 ng/ml
 - Kardiyojenik şokta ise ortalama 1.4 ng/ml

Biyolojik Belirteçler/PKT

- Yüksek PKT değerleri mortalite ile doğru orantılı bulunmuştur
- GYB'de sepsisli hastalarda
 - PKT \leq 0.85 ng/ml mortalite oranı % 25.6
 - PKT $>$ 0.85 ng/ml mortalite oranı % 45.3

Biyolojik Belirteçler/PKT

- PKT düzeyinin takibi yapılan bir çalışmada
- PKT 72 saat içinde % 50'den fazla düşüş gösterirse
 - mortalite oranı % 12.2
- PKT 72 saat içinde % 50'den az düşüş gösterirse
 - mortalite oranı % 29.8

Biyolojik Belirteçler/PKT

- PKT ile ilgili meta analizlerde farklılıklar ???
- PKT sepsis tanı kılavuzlarında ve yoğun bakım ünitelerinde klinik pratikte dahil edilmelidir

Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2006

- Kritik bakım ortamlarında PKT testinin yaygın kullanımını için destek vermek vermeyin

Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2007

Biyolojik Belirteçler/Sitokinler

- Sepsiste yükseldiği gösterilenler
 - IL-6
 - IL-8
 - TNF
- Ancak diğer enflamatuvar durumlarda da yükseliyorlar

Biyolojik Belirteçler/Sitokinler

- 17 sitokin beraber çalışmış
 - IL-1 β , -2, -4, -5, -6, -7, -8, -10, -12, -13, -17, IFN- γ , G-CSF, MCP-1, MIP-1, TNF- α
- Erken dönem mortalite de
 - IL-1 β , -4, -6, -8, MCP-1, G-CSF
- Sadece MCP-1, prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiş

Kombine Paneller veya Skorlama

- Klinik bulgular, sepsis kriterleri ve biyolojik belirteçlerin kombinasyonu ile yapılan değerlendirmeler sonucunda;
 - Tanı
 - Tedavi kılavuzu
 - Prognoz

Kombine Paneller veya Skorlama

- Infection Probability Score
- Ateş, kalp hızı, solunum hızı, lökosit sayısı
- CRP konsantrasyonları
- SOFA skoru
- Infection Probability Score değeri 14 ise
 - İnfeksiyon için pozitif prediktif değer %53.6
 - Negatif prediktif değer %89.5
 - Hastalarda 14'den az bir skor saptanırsa infeksiyon riski % 10

Özet

- Sepsisin tanı, takip ve tedavisinde ideal tek bir biyolojik belirteç yoktur
- Bunların çoğu kritik hastaların tanınmasında ve böylece en kısa süreçte tedavilerinin başlanması açısından faydalıdır

Özet

- Ancak, yüksek negatif tahmin değerlerine sahip olmaları durumunda standart tanı yöntemlerinin yanında seçilmiş biyobelirteçlerden yararlanılması **antibiyotik kullanımını olumlu yönde etkileyebilir**
- **SEPSİS TANISINDA HALEN EN DEĞERLİ BULGU HASTANIN KLİNİK DURUMUDUR!**

