



CRP: Akılcı kullanımı
Prof Dr Ali MERT
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları AD
(5-2022) (27-Mayıs Cuma saat 8) (20 dk)

CRP yüksekliğinin toplumdaki anlamı

- **Hocam doktorum kanımda enfeksiyon olduğunu ve**
- **Bir enfeksiyon Dr'unun görmesi gerektiini söyledi; acilmiş**

Sunum planı

1-CRP'nin keşfi ve ismi

2-CRP'nin sentezi

3-CRP'nin normal değerleri ve kinetiği

4-CRP'nin fonksiyonları

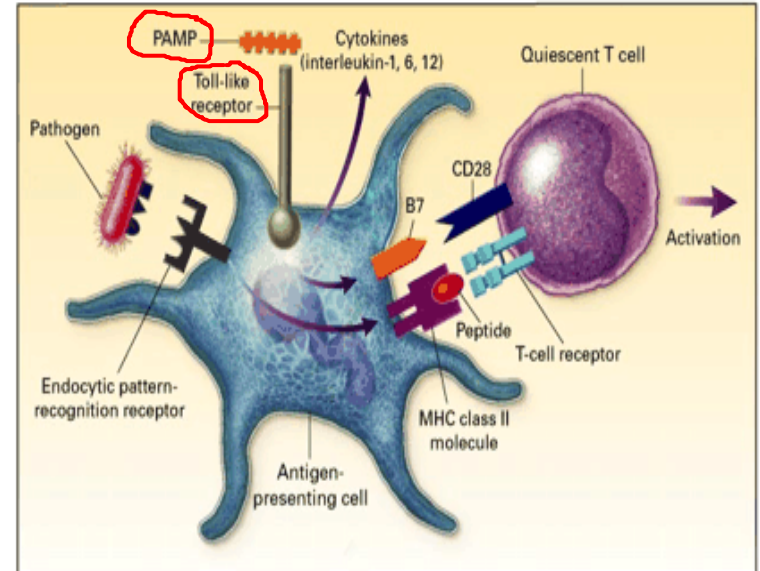
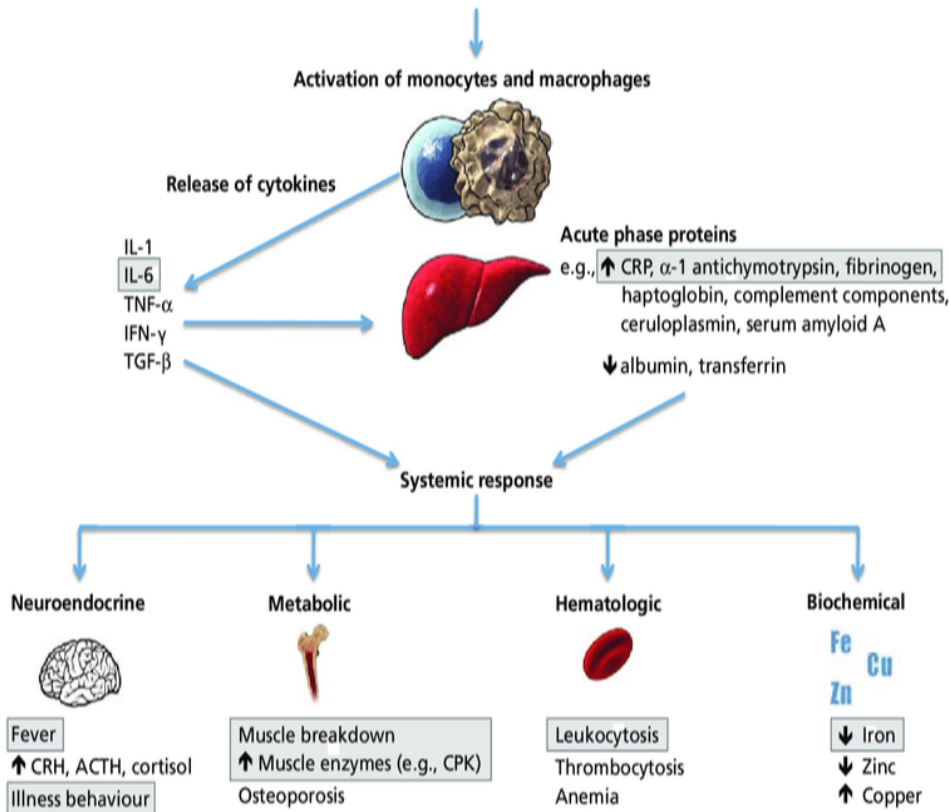
5-CRP nin klinikte kullanımı

CRP'nin keşfi ve ismi

- 1930 da keşfedilmiş bir serum proteindir
- İlk kez pnömokok pnömonili hasta serumunda saptanmıştır
- Pnömokok'un polisakkarit (C-polisakkarit) kapsülü ile reaksiyona girdiği (yani presipite ettiği) için bu ismi almıştır

Bir akut faz proteini olan CRP'nin sentezi

Enflamatuvar stimulus (LPS gibi)



LPS (bakteriyal endotoksin) bir PAMP'dir (Pathogen-Associated Molecular Pattern)

PAMP'ın monosit-makrofaj'da bağlandığı Reseptörün ismi ise PRR'dir (Pattern Recognition Receptor)
Toll-like receptor bir PRR'dir

CRP: Normal değerleri

- CRP 3-10 mg/L (0.3-1 mg/dL)
- Sağlıklı erişkinlerde CRP yüksekliği dağılımı (yaşlanmayla artar)

	≤3 mg/L	3-10 mg/L	≥10 mg/L
Erişkinler	%60	%30	%10

UpToDate 2022

- Metabolik enflamasyon(Düşük düzeyli enflamasyon) (CRP 3-10 mg/L)
MS, Obezite ve Aterosklerotik KVH
- Non-metabolik enflamasyon(CRP ≥10 mg/L) (enfeksiyöz/non-enfeksiyöz)
 - a-Hafif: 10-50 (ESH: 20-50 mm/s)
 - b-Orta: 50-100 (ESH: 50-100 mm/s)
 - c-Ciddi: >100 (ESH: >100 mm/s): Kesinlikle etiyoloji saptanır

CRP ve serum amiloid A (SAA) >1000 artabilir

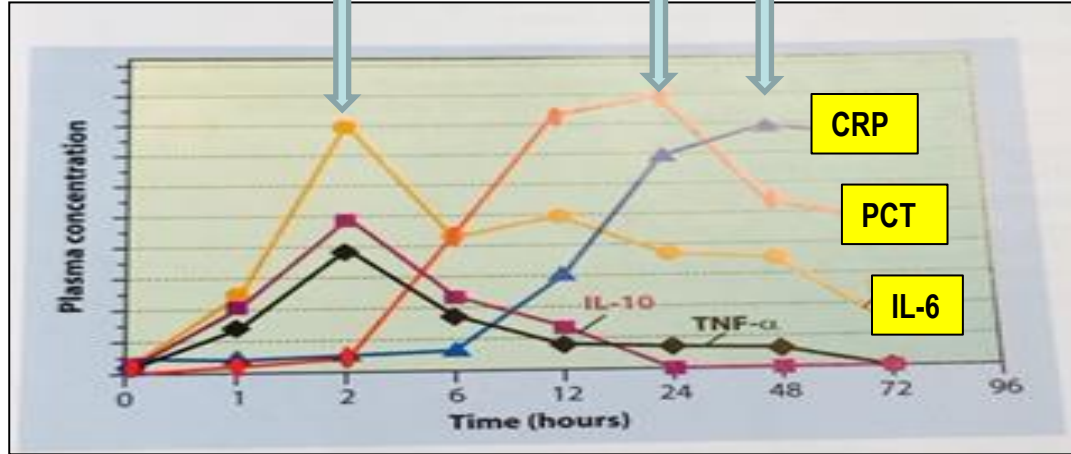
Sitokinlerin, PCT'nin ve CRP'nin kinetiği

2. saatte

3 sitokin doruk düzeyde:
IL-6 > IL-10 > TNF-alfa

24. Saatte PCT doruk düzeyde

48. Saatte CRP doruk düzeyde



- PCT: 6. s yükselmiye başlar ve 24. s de tepe değerine ulaşır
Uygun AB'le her 24.s de %20 azalır
- CRP: 12. s yükselmiye başlar ve 48. s de tepe değerine ulaşır
- Klinikte PCT ve CRP istendiğinde bu süreçlere dikkat edilmelidir
- IL-6 ve sitokinler: İmmünsüpresyondan etkilenir

CRP'nin fonksiyonları

- Doğal immün sistemin bir bileşenidir
- Pentraksin ailesi içinde yer alır
- Pentraksin ailesinin 2 önemli üyesi CRP ve SAAP'dır
- Pentraksin bir 'Pattern Recognition Receptor' (PRR)'dür

Pattern Recognition Receptor (PRR)'ler

1-Serumda serbest dolaşanlar:

Pentraksinler (CRP, SAAP)

Antimikrobiyal peptidler (AMP)

Lektinler (Mannoz Bağlıyan Protein)(MBP/MBL): Kc den sitokinerle sentezlenir

C1q

2-Monosit-makrofa membranında bulunanlar (TLR'ler)

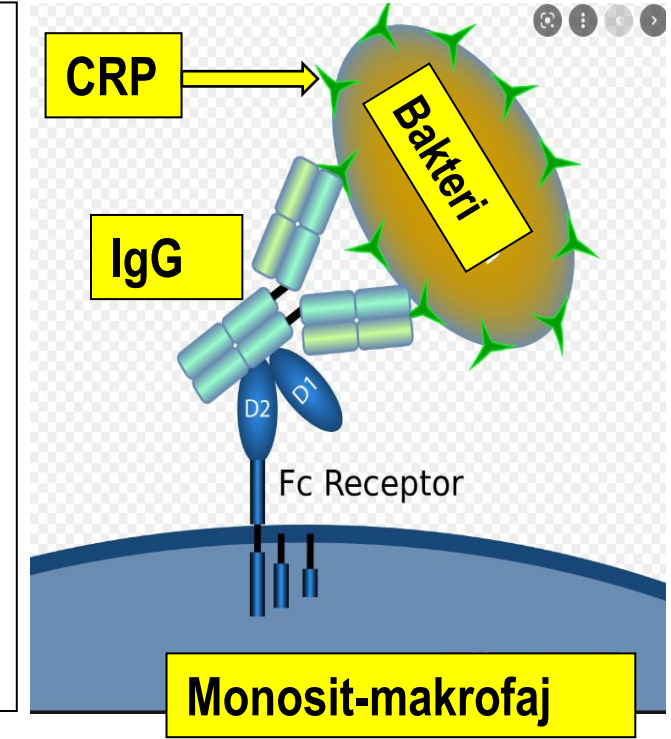
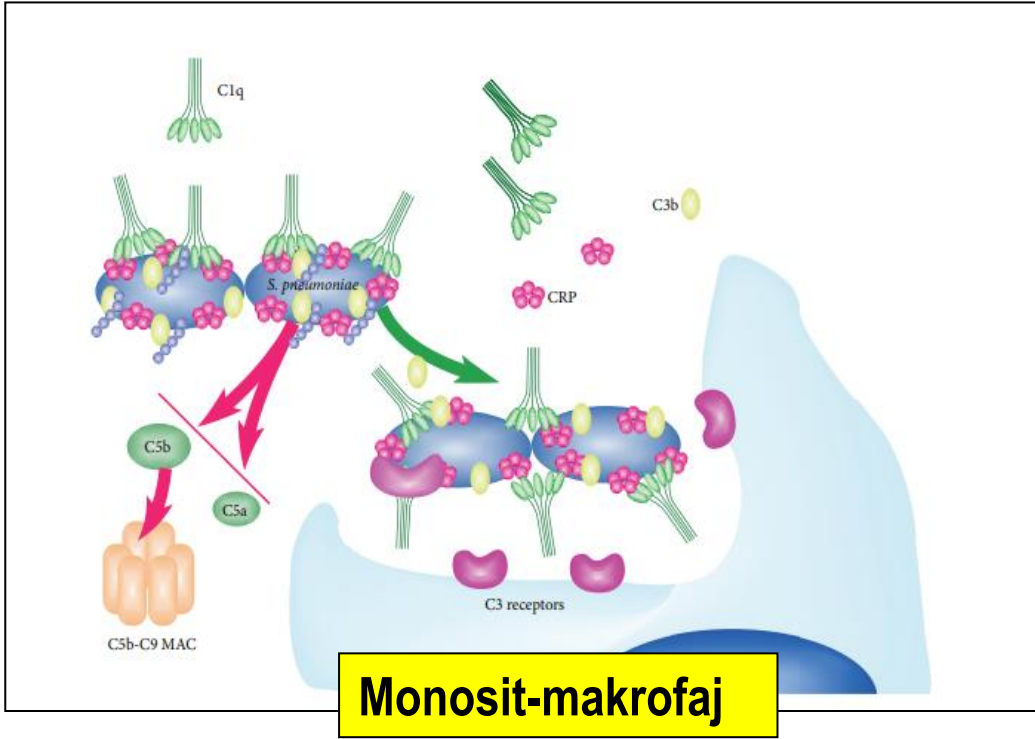
TLR 1,2,4,5,6: Bakteriyal antijenleri tanırlar

TLR 3,7,8,9 : Viral antijenleri tanırlar

Pentraxins		
C-reactive protein (CRP)	Bacterial carbohydrate	Activation of classical pathway of complement with microbial lysis and opsonization
Pentraxin 3 (PTX3)		

CRP kompleksi ile kompleman kaskadının aktivasyonu

- CRP; inaktif olan C1q'yü aktiveştirir
- CRP; kendisiyle birlikte aktiveştirdiği C1q ve C3b'yi bakterilere bağlar
- Bakterilere bağlanmış olan C3b; monosit-makrofajlarda bulunan C3 R'ne bağlanır
- Böylece bakterilerin opsinasyonuna katkı sağlar



CRP'nin klinikte kullanımı

- 1-Enflamasyonun (enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz) tanısında**
- 2-Enflamasyonun ağırlığının belirlenmesinde**
- 3-Prognoz belirlenmesinde**
- 4-Tedaviye yanıt değerlendirmesinde**

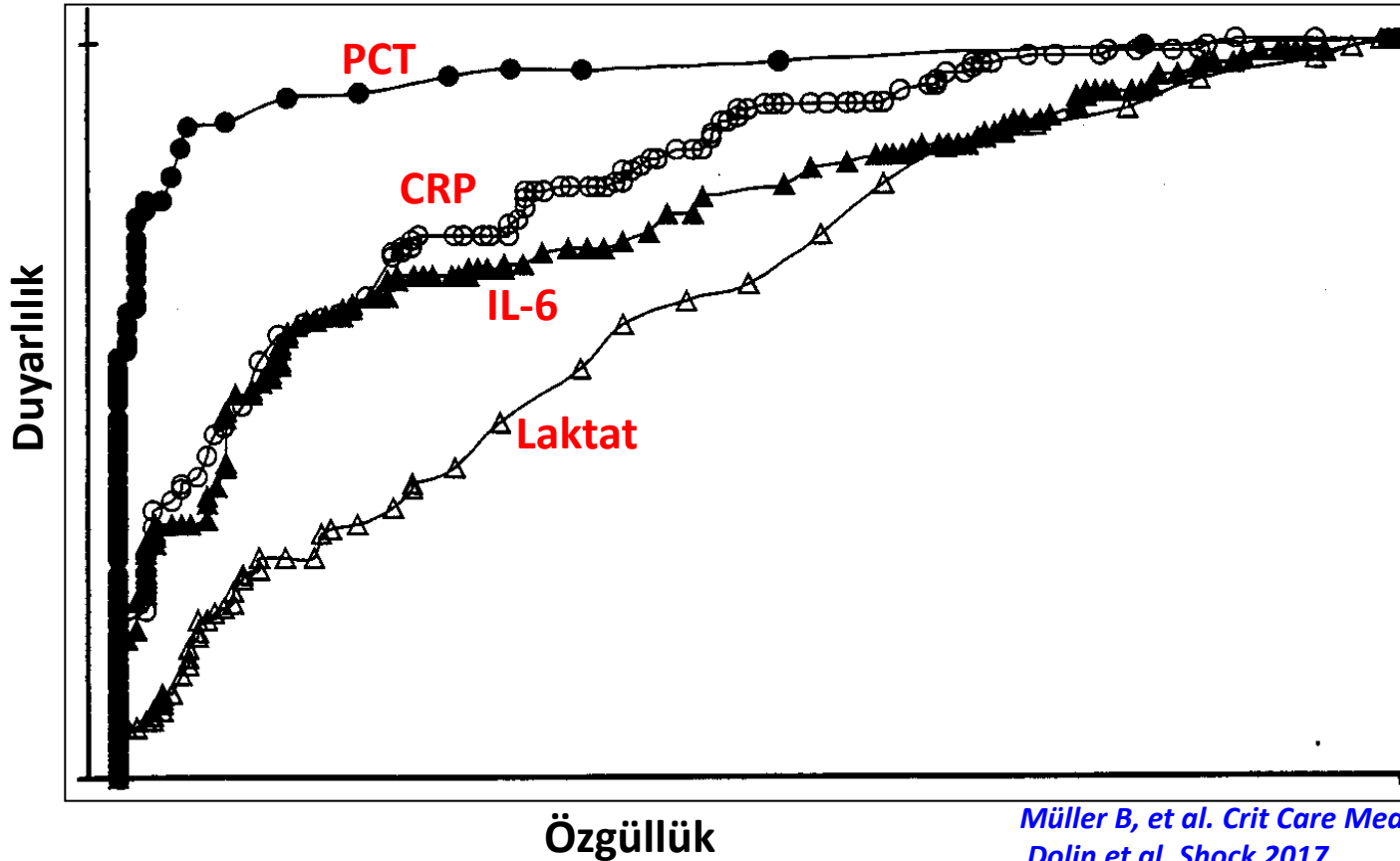
- Tek başına kullanmıyoruz**
- Hastanın kliniği ve diğer göstergelerle birlikte değerlendiriyoruz**
- Tüm bunlara karşın hekimin klinik kanaati çok önemlidir**

CRP ve ESH ilişkisi

- Akut bakteriyal enfeksiyonlarda Lökosit, PCT ve CRP'yi kullanırız ESH ise kullanmayız
- ESH yüksekliğine CRP yükselmesi eşlik etmiyorsa
- MM ve Sistemik otoimmün hastalıklar (SLE) düşünülür
- ESH: AFY'nın dolaylı göstergesidir Özellikle fibrinojen yükselmesiyle ilişkilidir İmmünglobulinlerden ve Eritrosit hacminden, şeklinden ve sayısından etkilenir

Sepsis'de Lökosit, PCT, CRP ve laktat ilişkisi

- 1-Lökosit: \uparrow N \downarrow (Klinik ağırlığı ile korele) (ilk artan)
- 2-IL-6, PCT, CRP ve Laktat klinik ağırlığı ile paralel gider
- 3-IL-6 yı akut bakteriyel enfeksiyonlarda rutinde kullanmıyoruz



Sepsisde;

Bir biyolojik göstergeden beklentilerimiz neler olabilir?

- **Klinik tanıya katkı sağlamalı**
- **Ayırıcı tanıda işe yaramalı**
 - **Enfeksiyöz vs non-enfeksiyöz etiyoloji ayrımı**
 - **Bakteriyal vs viral enfeksiyon ayrımı**
- **Hastalığın ağırlığı ile korele olmalı**
- **Tedavinin etkinliği ile korele olmalı**
- **Tedaviyi erken kesmede yol gösterici olmalı**
- **Prognozu belirlemede işe yaramalı**
- **Yarılanma ömrü klinik kullanım için uygun olmalı**
- **Hızlı , güvenilir ve ucuz olmalı**
- **Duyarlılığı ve Özgüllüğü yüksek olmalı**

**Sepsis ve Pnömoni de PCT'e dayalı AB tedavisi:
 AB kullanım süresini anlamlı olarak kısaltmıştır (7 vs 10 gün)
 Yalnız hastanede kalma süresi, nüks ve 28. gün moratalitesi aynı
 Hospitalize hastalarda CRP 'ye dayalı AB tedavisinin
 Etkinliği ve güvenirliliği için daha çok çalışmalara gereksinim vardır**

Study or Subgroup	Procalcitonin			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
1.1.1 In sepsis									
Annane 2013	4	2.2	30	4.34	1.38	28	5.8%	-0.18 [-0.70, 0.33]	
Deliberato 2013	12.81	9.78	42	14.07	11.92	39	6.2%	-0.11 [-0.55, 0.32]	
Jeon 2019	7.64	2.14	11	17.43	11.64	26	4.7%	-0.97 [-1.71, -0.22]	
Kyriazopoulou 2021	5.82	1.65	125	11.97	7.48	125	7.0%	-1.13 [-1.40, -0.86]	
Nobre 2008	9.44	9.48	39	11.37	9.29	40	6.2%	-0.21 [-0.66, 0.23]	

Antibiotics duration guided by biomarkers in hospitalized adult patients; a systematic review and meta-analysis

Dina Elnajdy & Faris El-Dahiyat

Montassier 2019	10.95	5.45	142	10.02	5.5	143	7.1%	0.17 [-0.06, 0.40]	
Ogasawara 2014	5.69	2.57	48	8	2.97	48	6.3%	-0.83 [-1.24, -0.41]	
Schuetz 2009	4.67	5.19	671	8.67	3.71	688	7.4%	-0.89 [-1.00, -0.78]	
Stolz 2009	11.91	8.14	51	18.32	12.59	50	6.4%	-0.60 [-1.00, -0.20]	
ZMazlan 2021	10.28	2.68	43	11.52	3.06	42	6.3%	-0.43 [-0.86, 0.00]	
Subtotal (95% CI)			1265			1276	59.8%	-0.51 [-0.87, -0.15]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.27; Chi ² = 118.52, df = 8 (P < 0.00001); I ² = 93%									
Test for overall effect: Z = 2.76 (P = 0.006)									
Total (95% CI)			1571			1592	100.0%	-0.59 [-0.85, -0.33]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.24; Chi ² = 151.63, df = 15 (P < 0.00001); I ² = 90%									
Test for overall effect: Z = 4.40 (P < 0.0001)									
Test for subgroup differences: Chi ² = 0.52, df = 1 (P = 0.47), I ² = 0%									

Hospitalize TEP'lerde etiyolojik ayırmada PCT'nin yeri

- Viral ve tipik bakteriyal etiyolojiyi ayırabilen PCT eşik değeri yoktur
- Tipik bakteriyal TEP'lilerin %25 inde PCT değeri <0.25 ng/mL
- Viral pnömonilerde median PCT değeri: 0.09 ng/ mL; IQR <0.05-0.54 ng/mL
- Tipik bakteriyal pnömonilerde PCT değeri: 2.5 ng/mL; IQR 0.29–12.2 ng/mL

Tipik bakteriyal pnömoni ile viral ve atipik pnömoniyeye ayırmada;
PCT >0.5 ng/mL NPD %90

Table 2. Diagnostic Test Characteristics of Procalcitonin at Selected Cut-points

Procalcitonin Cut-point	Test Characteristic	Discrimination of Bacterial (Typicals and Atypicals) From Viral CAP, % (95% CI)	Discrimination of Typical Bacterial From Viral and Atypical CAP, % (95% CI)	Discrimination of Bacterial (Typicals and Atypicals) From All Nonbacterial CAP (Including Unknowns), % (95% CI)
≥0.1 ng/mL	Sensitivity	80.9 (75.3–85.7)	87.6 (81.6–92.1)	80.9 (75.3–85.7)
	Specificity	51.6 (46.6–56.5)	49.3 (44.8–54.0)	46.2 (43.7–48.8)
	PPV	49.1 (44.0–54.2)	38.3 (33.5–43.4)	19.2 (16.8–21.7)
	NPV	82.4 (71.2–86.9)	91.7 (87.7–94.9)	93.9 (91.9–95.5)
≥0.25 ng/mL	Sensitivity	66.9 (60.6–72.9)	76.9 (69.8–83.0)	66.9 (60.6–72.9)
	Specificity	66.5 (61.7–71.1)	64.9 (60.4–69.2)	63.0 (60.5–65.4)
	PPV	53.2 (47.4–58.9)	43.8 (38.0–49.6)	22.2 (19.2–25.4)
	NPV	77.6 (72.8–81.9)	88.7 (85.0–91.9)	92.4 (90.6–93.9)
≥0.5 ng/mL	Sensitivity	58.5 (51.9–64.8)	69.8 (62.3–76.6)	58.5 (51.9–64.8)
	Specificity	72.9 (68.3–77.1)	72.5 (68.2–76.4)	72.1 (69.8–74.4)
	PPV	55.4 (49.0–61.7)	47.4 (41.0–53.8)	24.8 (21.3–28.6)
	NPV	75.3 (70.7–79.4)	87.1 (83.4–90.3)	91.7 (90.0–93.2)

Abbreviations: CAP, community-acquired pneumonia; CI, confidence interval; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

İmmünnormal hastalarda AB tedavi süreleri

Klinik tablo	Tedavi süresi
Bakteriyemi (non-komplike / kaynak kontrolü yapılmış)	Etken ve kaynağa bağlı <10 gün vs >10 gün: Fark yok
Akut OM Ankomplike akut spondilodiskit	6-8 hf 6 hf 12 hf kadar etkili
Septik artrit (S.aureus ve GNB)	21 gün (Klinik ve biomarker normalleşmesi)
TEP (PCT ile tedavi süresi belirlenebilir)	PCT %80 düzelinceye kadar veya 0.25 ng/mL
HEP/VİP	Tedavi süresi biomarkerlarla belirlenebilir 8 gün 15 gün kadar etkili

**Sonuç olarak; Akut bakteriyal enfeksiyonlarda AB tedavi süreleri:
Çok sayıda değişkene bağlı olsa da en az 8 majör değişken vardır**

1-Enfeksiyon odağı (PN vs Pnömoni)

2-Konak faktörleri: İmmüdüşkönlük ve nötropeni

3-İdantifiye edilen etken (KNS vs S.aureus)

4-Kullanılan AB'ğin FK/FD özelliği:

GNB enfeksiyonlarında BL-AB'lere duyarlı ise ilk tercihtir

5-Kaynak kontrolü

6-Bakteriyeminin komplike olup olmaması (S.aureus da İE, Kandidemide retinit)

7-Enfeksiyonun klinik ağırlığı: Bakteriyemi, Sepsis, Septik şok

8-Konağın inflamatuvar yanıt ciddiyeti: PCT ve CRP seviyesi

- Çok değişkenli olması nedeniyle kesin bir tedavi süresi önerilemez
- Tedavi süreleri bireyselleştirilmelidir
- En azından;
Hastanın kliniği satabil olana kadar ve
Biyomarkırlar normalleşinceye kadar sürdürülmelidir



Doğal olan herşey güzeldir
Çünkü onda asıl görülmesi gereken
görür ve hissedersin
İlginiz için teşekkürler



**Olgu 1: 30YE() (Başvuru:3-2022) (PN: 9200045) (Medipol Hastanesi)
Tanı Akut pankreatit**

Başvurduğu gün çıkan verileri	Değer
▪ Amilaz, N<53U/L	410
▪ Lipaz	620
▪ TG	6000 mg/dL
▪ Lökosit	20.000 (PNL %80, 16.000)
▪ CRP, mg/L	230
▪ PCT, ng/mL	0.26
▪ Kr ve d-dimer	N

Olgu 2: 17YE() (Başvuru:7-2021) (PN:9109009) (Medipol Hastanesi)
Tanı: İMN

- 10 gündür ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, bel ve sol ayak bileğinde ağrı
- Bilateral servikal ve supraklavikular LAP'ler ($\leq 3 \times 2$ cm) / Traube kapalı
- KBB muayenesi: Orofarenks mukozası normal görünümde

Başvurduğu gün çıkan verileri	Değer
▪ ALT / TB	60 / N
▪ Lökosit	7500 (MNH 6500)
▪ CRP, mg/L	X3 (kriptik tonsillit olsaydı daha yüksek olurdu)
▪ EBV VCA IgM	(+)
▪ Mono test	(+)
▪ USG	HSM (195 vs 162 mm)

Olgu 3: 17YE() (Başvuru:1-2019) (PN:6298418) (Medipol Hastanesi)
Tanı: İMN

- 7 gündür antibiyotiklere karşı geçemiyen boğaz ağrısı ve hafif ateş
- Bilateral servikal ve submandibular LAP'ler ($\leq 2 \times 2$ cm) / Traube kapalı
- KBB muayenesi: Bilateral grade 3 kriptik tonsilliti mevcut

Başvurduğu gün çıkan verileri	Değer
▪ AST / ALT / TB	62 / 120 / N
▪ Lökosit	13.500 (MNH 8500)
▪ CRP, mg/L	X15 (kriptik tonsillit var)
▪ PCT	0.13
▪ EBV VCA IgM	(+)
▪ Mono test	(+)
▪ USG	HSM (150 vs 132 mm)
▪ Boyun USG	Boyunda LAP'ler ($\leq 40 \times 15$ mm)

Olgu 4: 19YE() (Başvuru:3-2022) (PN:9223640) (Medipol Hastanesi)
Tanı: İMN

- 7 gündür boğaz ağrısı ve halsizlik
- Sol aksiller LAP'ler ($\leq 2 \times 2$ cm) / Traube kapalı
- KBB muayenesi: Farinks hiperemik

1-3-2022	1-3-2022	15-3-2022
▪ AST / ALT / TB	62 / 120 / N	
▪ Hgb	14	14
▪ Lökosit	13.000 (MNH 11000)	6700
▪ Plt	114.000	204.000
▪ CRP, mg/L	N	
▪ ESH	14	
▪ EBV VCA IgM	(+) 23 (N<0.5)	
▪ EBV VCA IgG	(+) 19 (N<0.75)	
▪ Mono test		
▪ USG	SM (150)	
▪ Aksiller USG	(($\leq 30 \times 20$ mm))	

Sol aksilla, lenf nodu, eksizyonel biyopsi: Parakortikal hiperplazi, immünoblast artışı, lenfositlerde EBER (+): EBV lenfadeniti ile uyumlu

Olgu 4: 31YK) (Başvuru:10-2021) (PN:8839770) (Medipol Hastanesi)
Tanı: P.vivax sıtması

- **1 aydır ateş**
- **SM (4 cm)**

Başvurduğu gün çıkan verileri	Değer
▪ AST / ALT / TB	N / 60/ N
▪ Hemogram (pansitopeni)	8 / 2000 / 77.000
▪ CRP, mg/L	X16
▪ PCT	1.7
▪ Karın USG	HSM (160 vs 180 mm)

**Olgu 4: 18YE) (Başvuru:1-2021) (PN:8058559) (Medipol Hastanesi)
Tanı: P.falciparum sıtması**

- **7 gündür ateş, baş ağrısı, bulantı ve kusma**

Başvurduğu gün çıkan verileri	Değer
▪ AST / ALT / TB	50 / 66 / 1.6
▪ Hemogram	10 / 5200 / 40.000
▪ CRP, mg/L	X20
▪ PCT	10
▪ Karın USG	HSM görülmedi

Olgu: 23YE

- 1 ay Nijerya'da kalıp Türkiye'ye dönen hastada
- Döndüğü gün başlayan ateşi 2 haftadır devam ediyormuş
- Son bir gündür sarılık, halsizlik ve bilinç bulanıklığı gelişmesi nedeniyle başvurdu
- Nijerya'da seyahat ilişkili hastalıklar için profilaksi almamış
- Genel durum kötü, koopere değil, uykuya meyilli, ajite
- İkterik, soluk görünümlü, karın gergin, SM (8 cm)
- Nbz 128, SS 40, TA 120/70, ateş 40°C

- Pansitopeni (Hg 7, WBC 3400, Plt 48.000) ve CRP x60
- ABY → Üre 77, Kr 2.2, Na 128
- AST 125, ALT 79, LDH x4, TB 6
- AKG: pH 7.46, pO2 88, pCO2 23, SO2 %98, HCO3 19, BE -6.5
- Fe N, TDBK N, Ferritin 2000, Haptoglobin <N, Ret %7

Hastanın izlenmesi: 23 YE

- Sıtma sepsisi tanısıyla 7 gün YBÜ izlendi
- **Arthemeter IM**
- Hasta entübasyona gerek kalmadan oksijen desteği ile takip edildi.
- 5Ü ES+2 adet tromboferez takıldı
- Ateşi gerileyen, genel durumu düzelen hasta kliniğimize alındı

	Trofozoit
0.gün	% 80
2.gün	% 40
3.gün	% 7
7.gün	(-)
21. gün	(-)

	WBC	Hgb	PLT X10 ³	Üre	Kr	ALT	AST	T. BİL	D. BİL	LDH	Alb	CRP	ESR
26.01	3400	7	48	77	2.2	125	79	6.2	4.9	804	2.1	X60	31
28.01	7110	7.4	51	100	2	81	160	4.9	3.7	1153	2.2		
30.01	8110	8.4	86	72	1.16	84	107	4.2	3	773	2.5		
01.02	7880	7.7	146	42	0.3	107	97	1.94	1.14	79	3		
09.02	4250	7.7	239	44	0.93	26	19	1.7	0.98	380	4.2	N	39
24.02	7000	12	220	29	0.8	49	25	0.9		125	5	N	12

Olgu: 65 YK (İstanbul Bakırköy'de oturuyor)

- **Son 4 aydır ateş (<40C), bol gece terlemesi, ciddi iştahsızlık, kilo kaybı (10 kg), halsizlik, miyalji, artralji ve bel ağrısı (perişan etmiş)**
- **Bu sürede 8 kez Dr'a başvurmuş (Üniversite, Özel Klinikler); sayısız AB'ler kullanmış**
- **Psikiyatrist depresyon tedavisi vermiş**
- **Genel durumu bitkin, hasta görünümlü ve sistem muayeneleri doğal**
- **Hg 10, WBC 10.000 (%60 PNL), Plt N, ESH 70, CRP (X20), AST 64, AP x3, GGTx2**

Olgu : 47K (Başvuru:5-2009) (Bruselloz:19-5-2009) (CTF)

Tanı: Bruselloz

- 3 aydır halsizlik,iştahsızlık, kilo kaybı, yaygın vücut ağrıları ve bel ağrısı
- 3 haftadır gece terlemesi ve 1 haftadır ateş
- SM: 4 cm

Verileri	Değer
▪ KFT	N / N / N / N
▪ Hemogram	13 / 3500 / 180.000
▪ CRP, mg/L (3-2009 / 8-2009)	N / N / N / N
▪ ESH	N / N / N / N
▪ RB / Wright	(+) / 1/620 (+)
▪ Karın USG	SM (155 mm) ve Dlk da hipoekoik lezyonlar (8 mm)
▪ Karın BT (kontrastlı)	SM ve Dlk da hipodens lezyonlar (~1 cm)
▪ PET/BT	Dlk da hipermetabolik lezyonlar
▪ Kc, tru-cut Bx	Granüloamatöz hepatit (nekrozsuz granülomlar)
▪ Kc İİAB örneği:	EZN (-) / LJ besiyeri ve MGİT: Üreme yok
▪ PPD	(-)

Miliyer TB'lu hastaların CRP ve ESH sonuçları (n=263)

Mortaliteyi arttıran bağımsız risk faktörleri:

Yaş, albümin düzeyi, miliyer patern varlığı, mental değişiklik ve Hgb

	Olgu sayısı	%
ESR, mm/h		
<20	30	11,4
20-100	193	74
>100	40	15
CRP (n=190)		
Normal	10	6
Normal to 6 times increase	50,	20
6-12 times increase	45	24
>12 times increase	85	45

Mert et al. Medicine 2017

Herpes ensefalitli hastaların CRP sonuçları (n=106)

CRP (NUS X) Mean \pm SD (aralık) 4 \pm 6 (1-40)

Tanı öncesi geçen süre ve MR da beyin tutulumunun yaygınlığı kötü prognoz göstergesi olarak bulunmuştur (OR = 1.24 ve 37)

Sili U, Kaya A, Mert A, et al. J Clin Virol 2014

Listeria memenjitli hastaların ESH ve CRP sonuçları (n=100)
Mortaliteyi arttıran risk faktörü olarak bulunmamıştır
Mortaliteyi arttıran bağımsız risk faktörleri;
Tedavide gecikme, bakteriyemi ve konvülziyon

ESH, mean (aralık)	60 mm/s
CRP, mean (aralık)	112 mg/L (5-530)

Arslan F, Mert A, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015

FEN hastalarında CRP ve PCT düzeyleri (n=400)

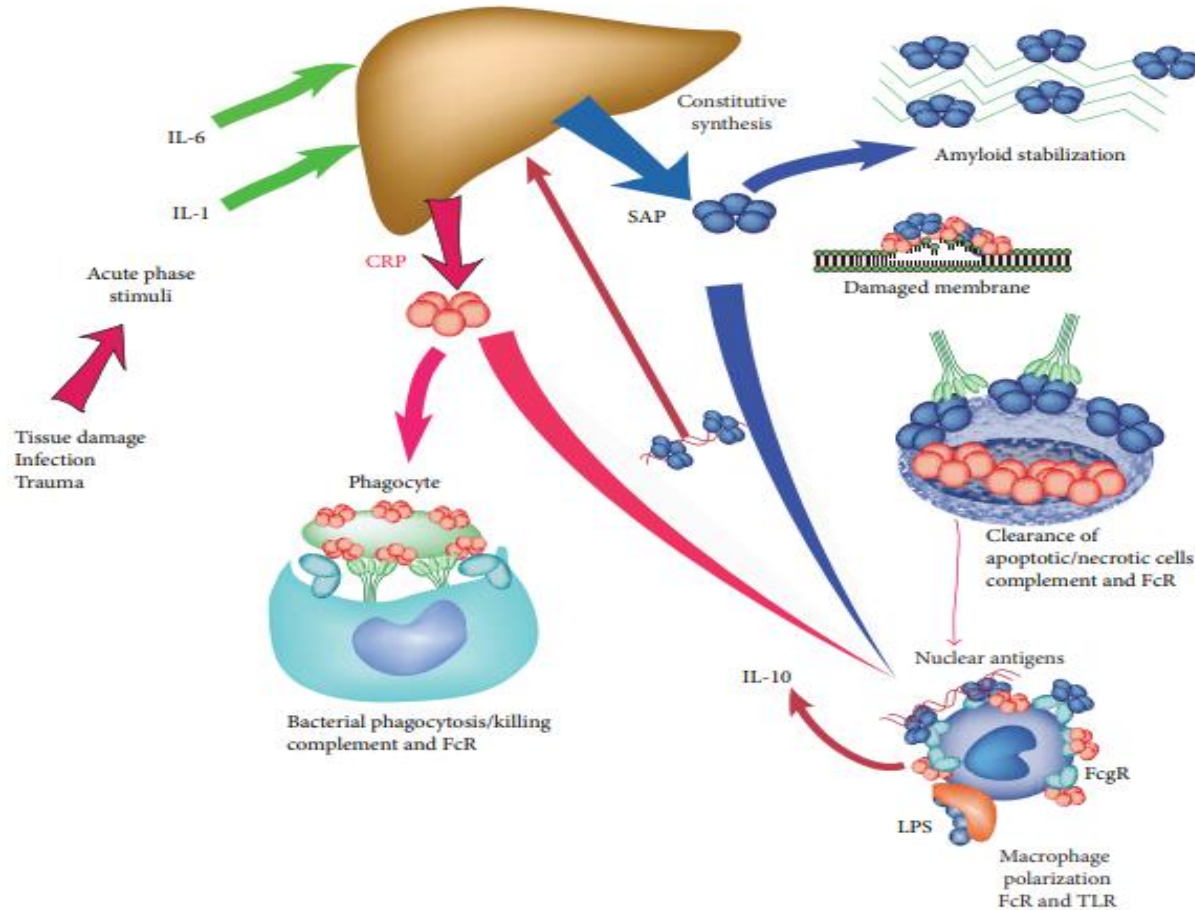
Table 4. CRP-PRC values

	at the time of the attack	at 24 hours	at 48 hours
CRP, mg/L (range)	87(0.02-159)	134(0.8-496)	145(0.7-536)
Procalcitonin, ng/mL(range)	1.89(0.02-425)	3.59(0.03-232)	3.35(0.027-100)

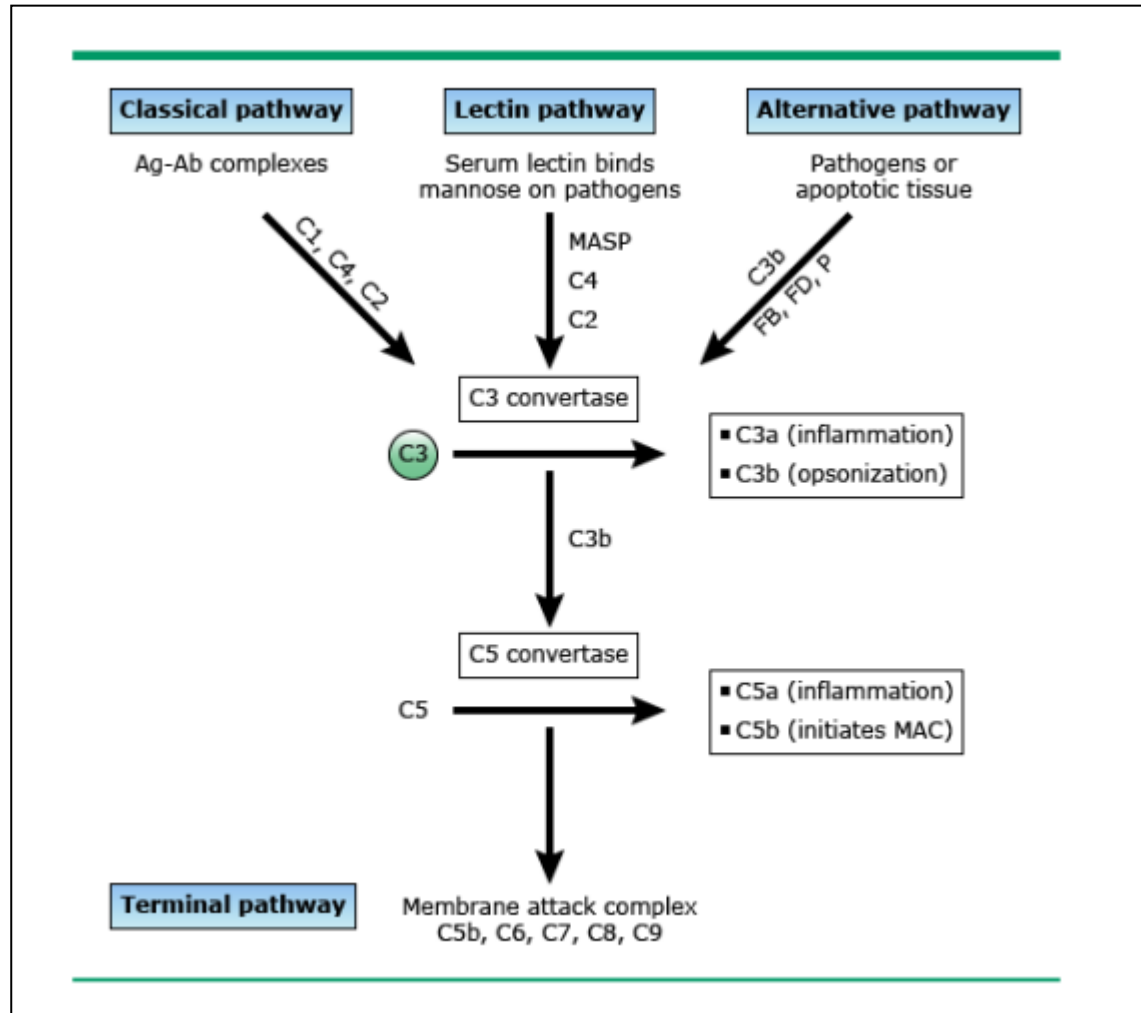
Kompleman sisteminin aktivasyonu

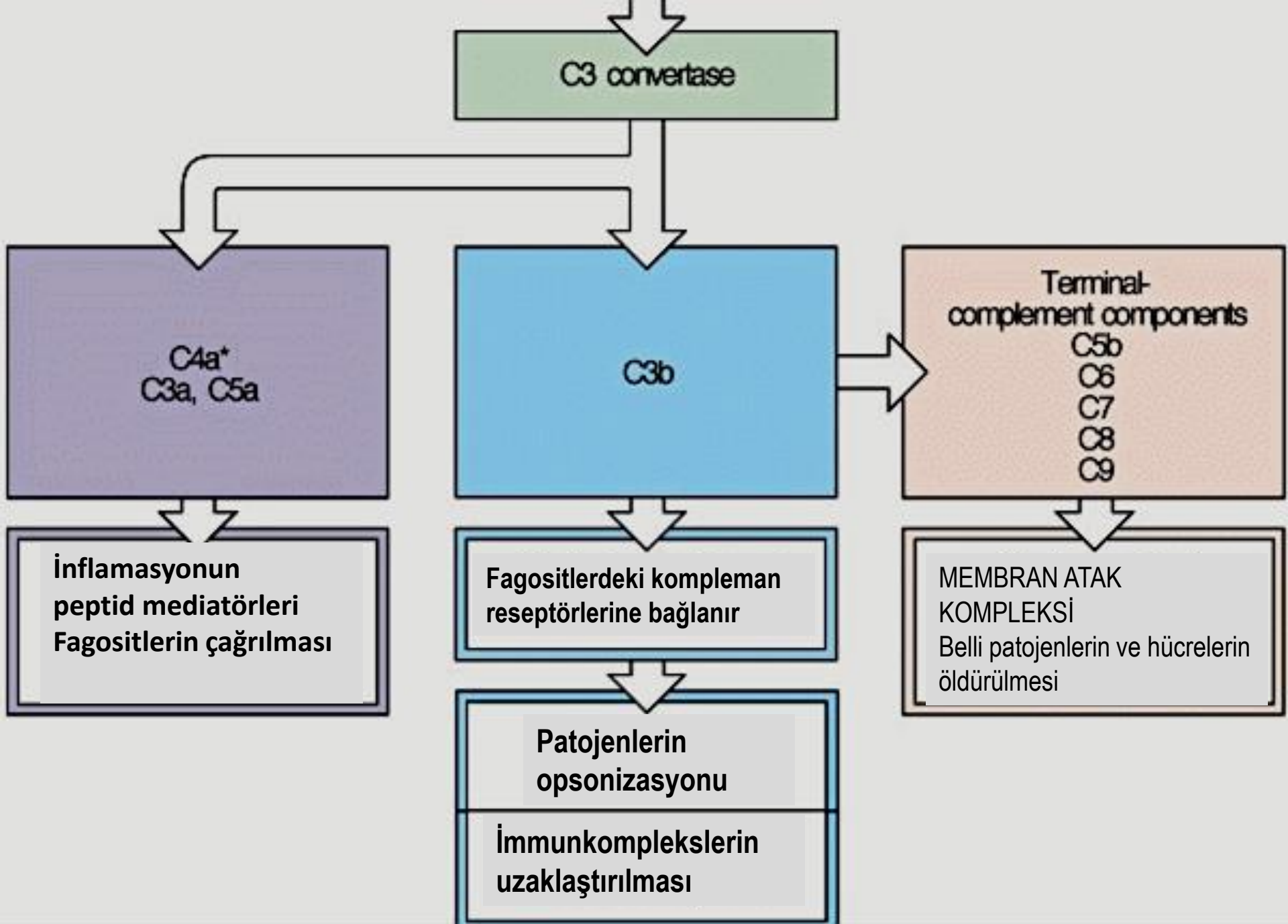
- Doğal immün sistemin bir bileşenidir ve Kc den sentezlenir
- Plasmada inaktif olarak dolaşırlar ve 3 yolla aktive olur
- Klasik yolun aktivasyonu antijen-antikor kompleksi ile olur
- Alternatif yol ise doğrudan endotoksin (LPS)'lerle aktive olur
- Lektin yolu ise mannoz(bakterilerin glikoproteinlerinde bulunur)'la aktive olur
- Her 3 yolda sonuçta C3b (bir opsonin)'yi aktifleştirir
- Fagositik hücre membranında C3b R'leri vardır ve bakterinin opsonizasyonunu sağlar
- C5 aktive olursa membran atak kompleksi aktive olur ve bakteri erir
- CRP bakterilerle ligandlar aracılığı ile etkileşime girer (S.pneumoniae).
- CRP C1q molekülü ile etkileşir ve C1 aktivasyonu başlar.

CRP ve SAP doğrudan opsoninler olarak ve kompleman aktivasyon aracılığı ile doğal immün yanıtta katkı sağlar. Her ikisi de ligandlara (hücre ölümü ve doku hasarında oluşan) bağlanarak opsonizasyona ve temizlenmeye yol açar

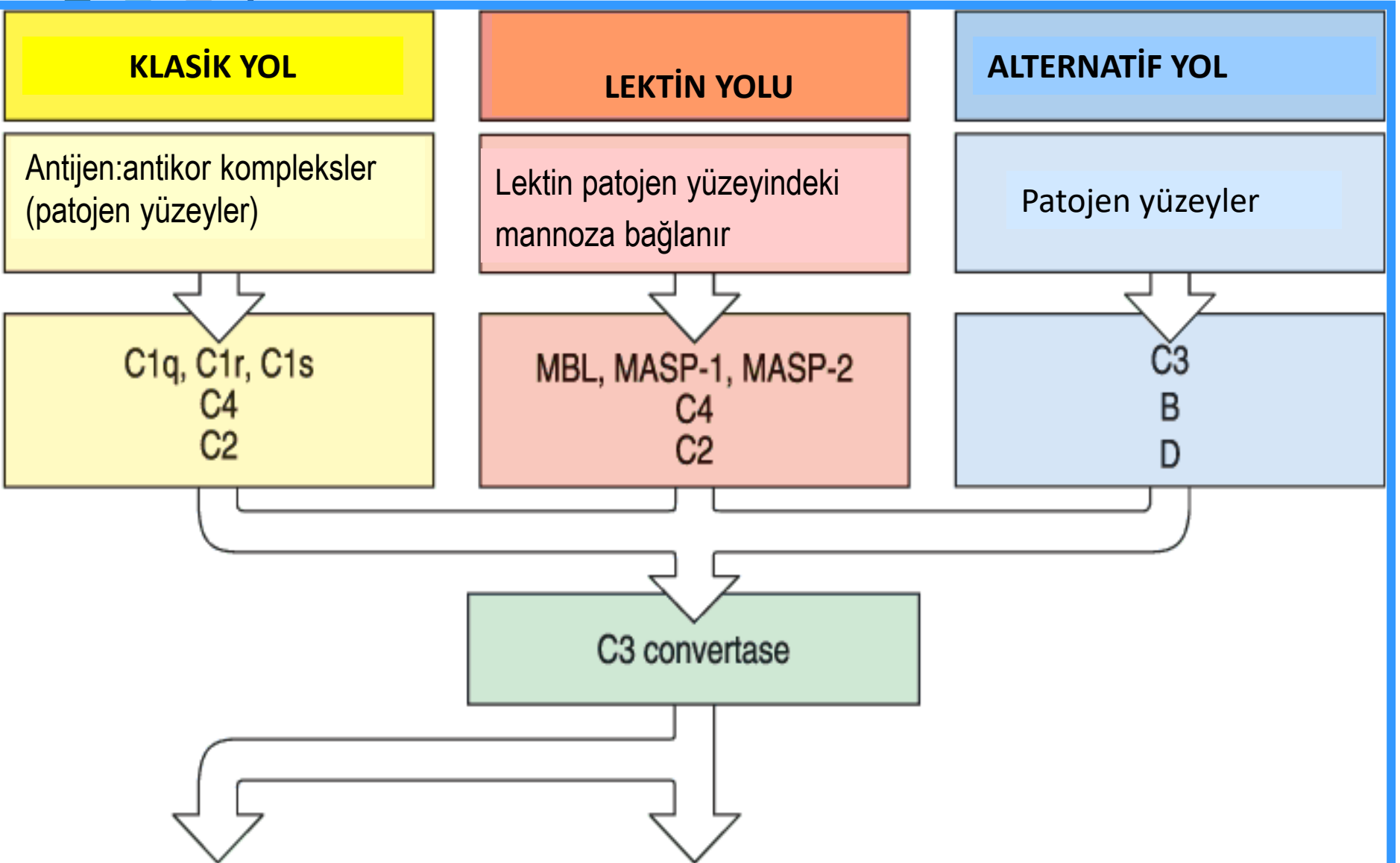


Kompleman kaskadının aktivasyonu



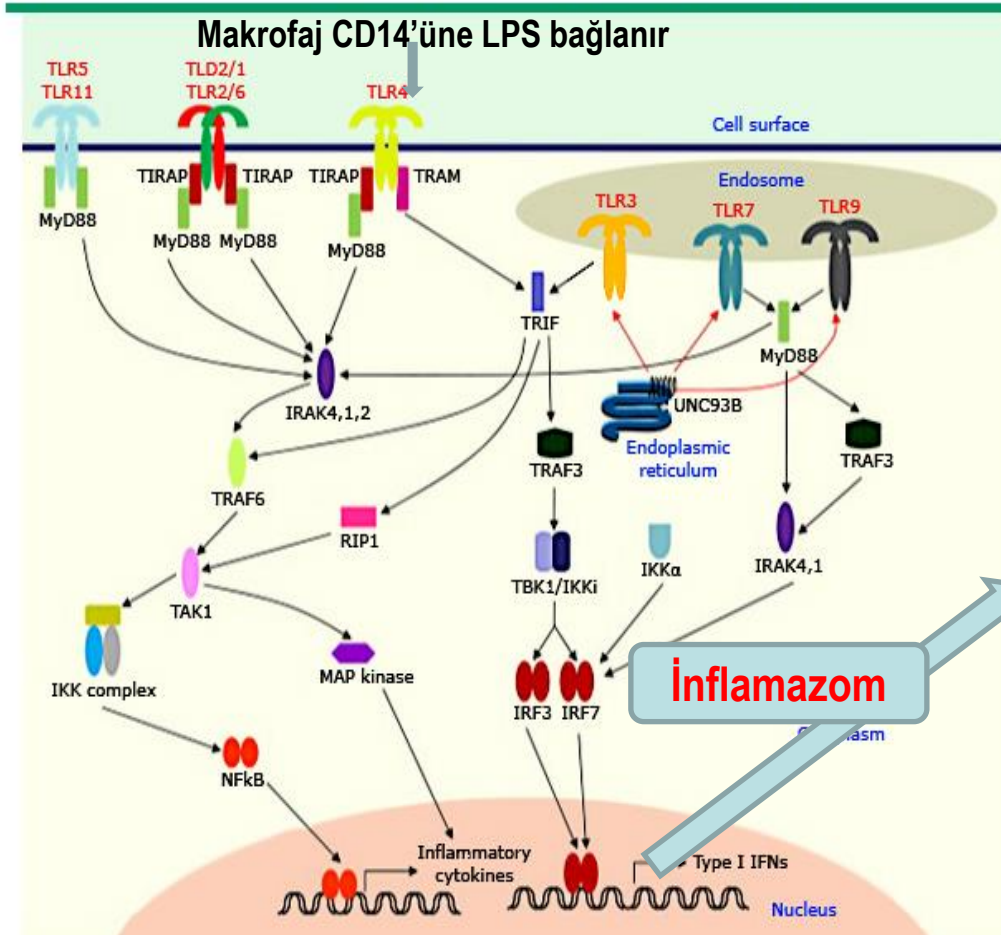


Kompleman Aktivasyon Yolları



Sepsis patogenezi → Doğal (innate) immün sistem rol oynar

Toll-like receptors: Organization and signaling pathways



GNÇ (LPS)'lar için TLR4

GPK'lar için TLR1/2

Virüsler için TLR7/8

MAP: Mitojenle aktifleşmiş protein

Sepsis patogenezi: 2 fazlı

I-Erken faz

Proenflamatuvar sitokinler

İL-1β, TNF-α ve IL-6

II-Geç faz

Antienflamatuvar sitokinler

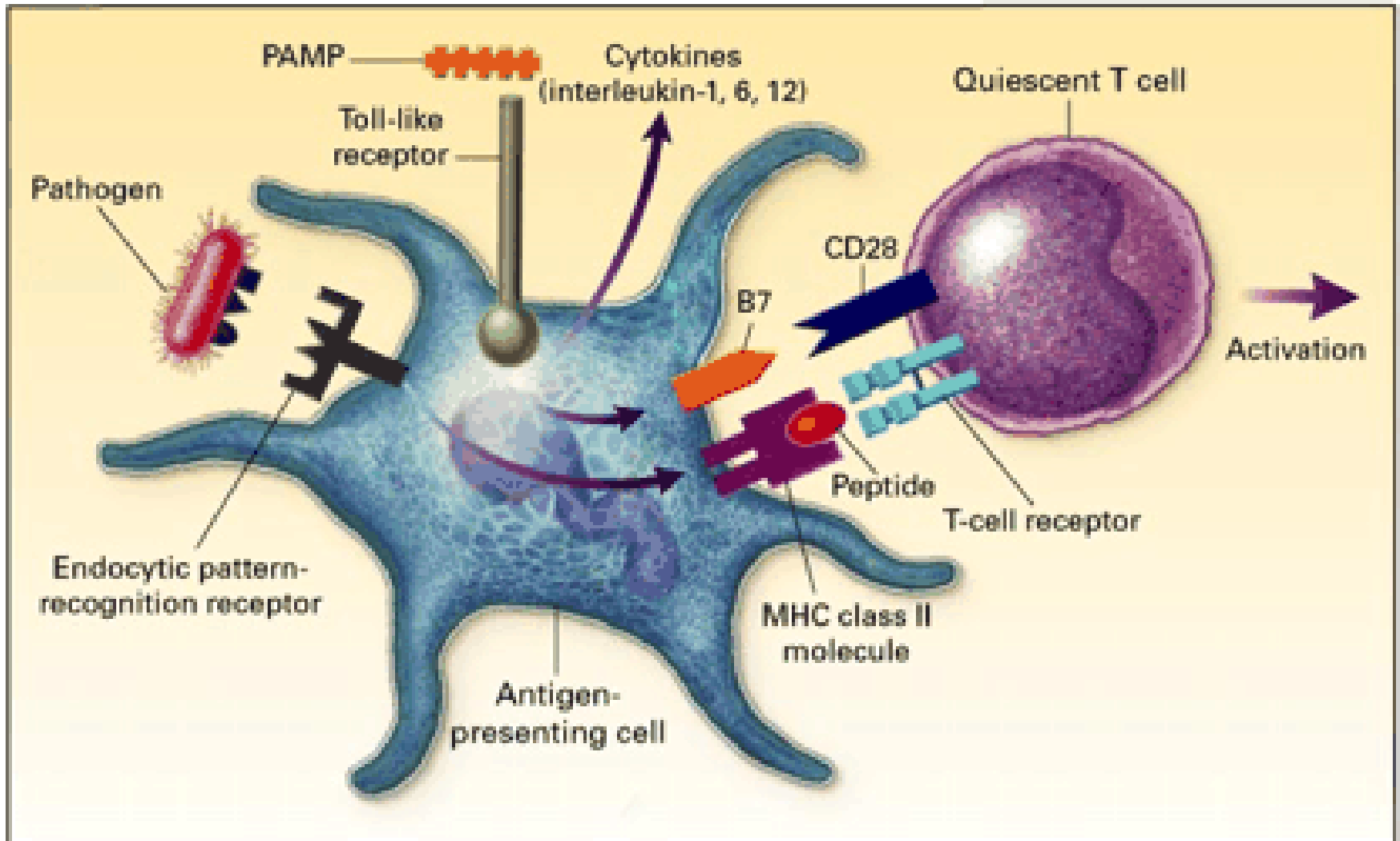
En önemlisi İL-10

(TLR stimülasyonundan 2 saat sonra oluşmaya başlar)

TLR (Toll-like receptors)'ler ökaryotik hücrelerin membran yüzeyinde bulunan mikrobiyal antijenleri tanıyan reseptörler. Bu reseptörler mikrobiyal antijenleri tanırlar ve yanıt verirler. Reseptörler için ligand mikropların yapılarıdır. Oluşan immün yanıt innate (doğal) immün yanıttır (nonspesifik immün yanıt). Bu lenfosit aracılığıyla olan "adaptive" immün yanıtın tersidir. TLR'ler adaptif immün sistemden bağımsız olarak koruyucu fonksiyonları başlatır. Ayrıca spesifik immün yanıtın gelişmesinde önemli mekanizmaları da modüle eder. TLR'ler proinflamatuvar sitokinleri regüle eden genleri uyarmaktadır. CD14, TLR spesifik ligandlardan olan lipoteikoik asitlerin TLR2'ye ve LPS'lerin TLR4'e bağlanmasını sağlayarak TLR2 ve TLR4 aktivasyonunu kolaylaştırır

Inflamazomlar eksojen ve endojen uyanarlara cevap olarak oluşan inflamasyonun anahtar indükleyicilerdir çünkü proinflamatuvar sitokinlerin işlenmesi ve salgılanması sürecini düzenlerler.

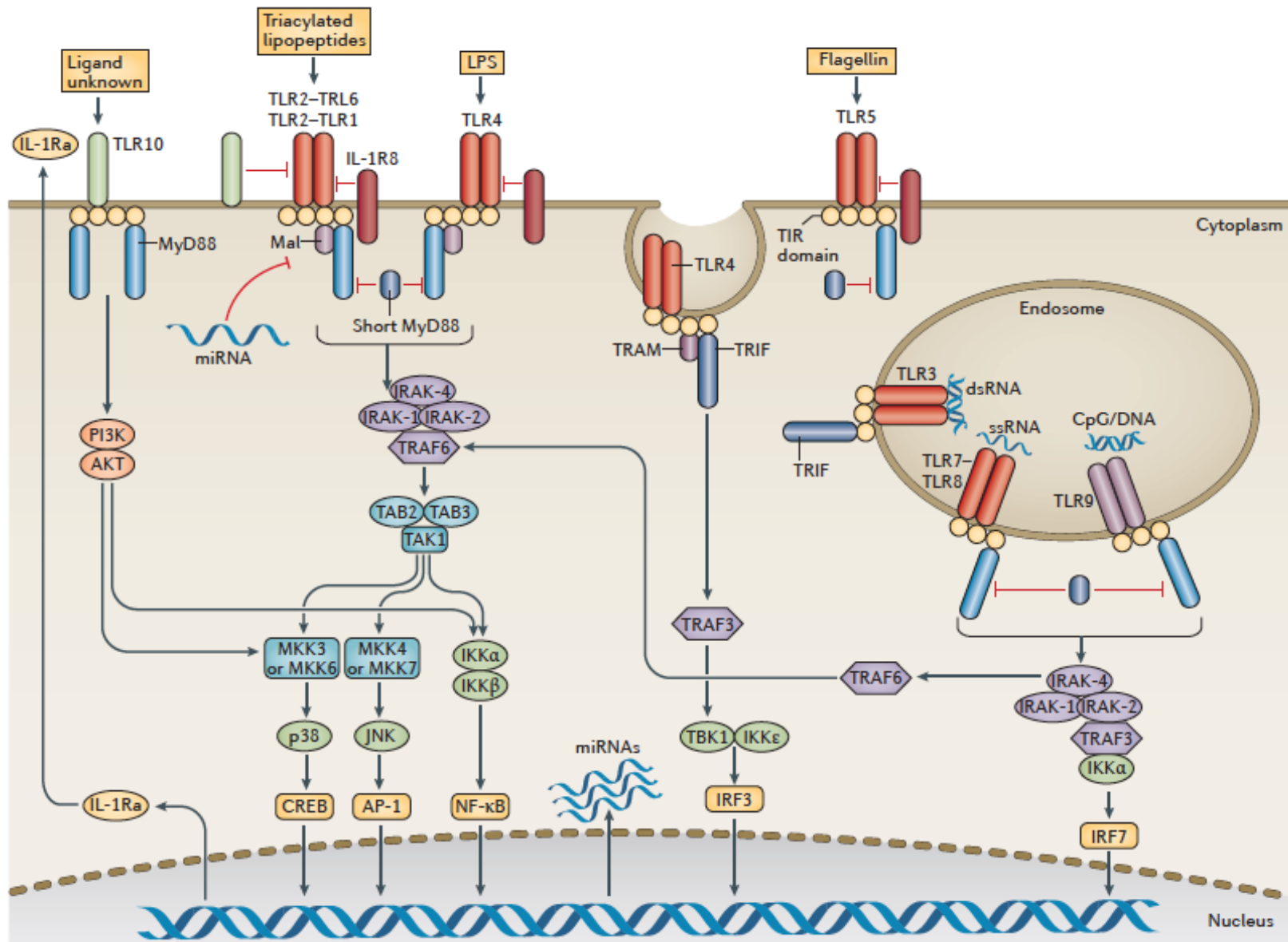
PAMP (Pathogen-associated molecular pattern)= Bakteriyal endotoksin (LPS) bir PAMP'dir
Pattern recognition receptor (PRR)= Toll-like receptor bir PRR'dir



İnflamasyon

- **Doku yanıtı**
 - **Doku bütünlüğünde değişiklik**
 - Travma
 - İskemi
 - **Doku yapısında değişiklik**
 - Neoplazi
 - **Yabancı/zararlı saldırısı**
 - İnfeksiyon
 - Toksinler
 - **Dokunun yabancı olarak algılanması**
 - Otoimmünite

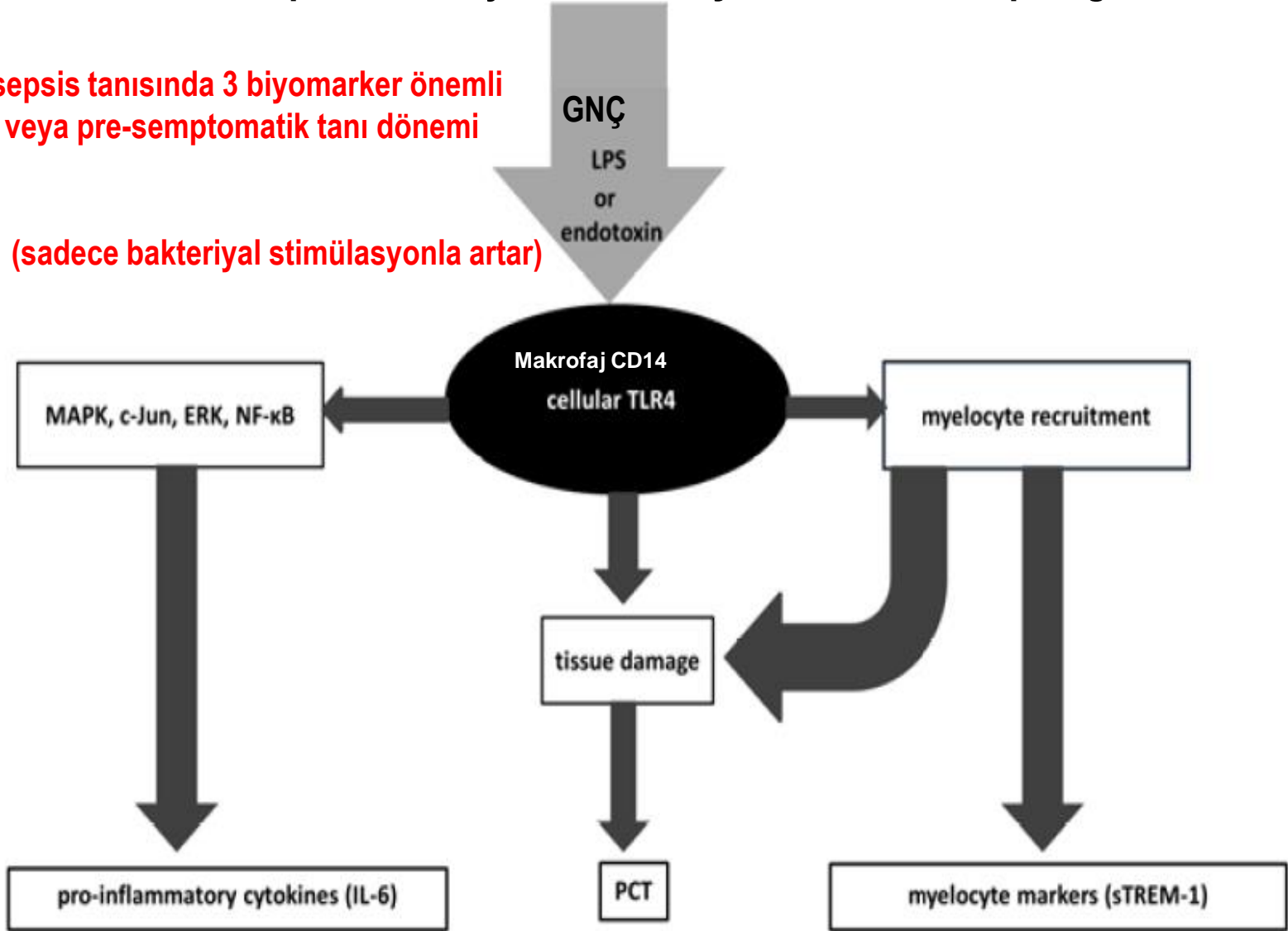
Yabancıyı Tanımak – Toll Benzeri Reseptörler



Sepsis 2 fazlıdır; 1) Erken faz (proinflamatuvar faz), 2) Geç faz (anti-eflamatuvar faz)

Sepsis de 3 biyomarkerin aşırı üretilmesinin patogenezi

Erken faz sepsis tanısında 3 biyomarker önemli
Pre-emptif veya pre-septomatik tanı dönemi
1-IL-6
2-PCT
3-sTREM-1 (sadece bakteriyel stimülasyonla artar)



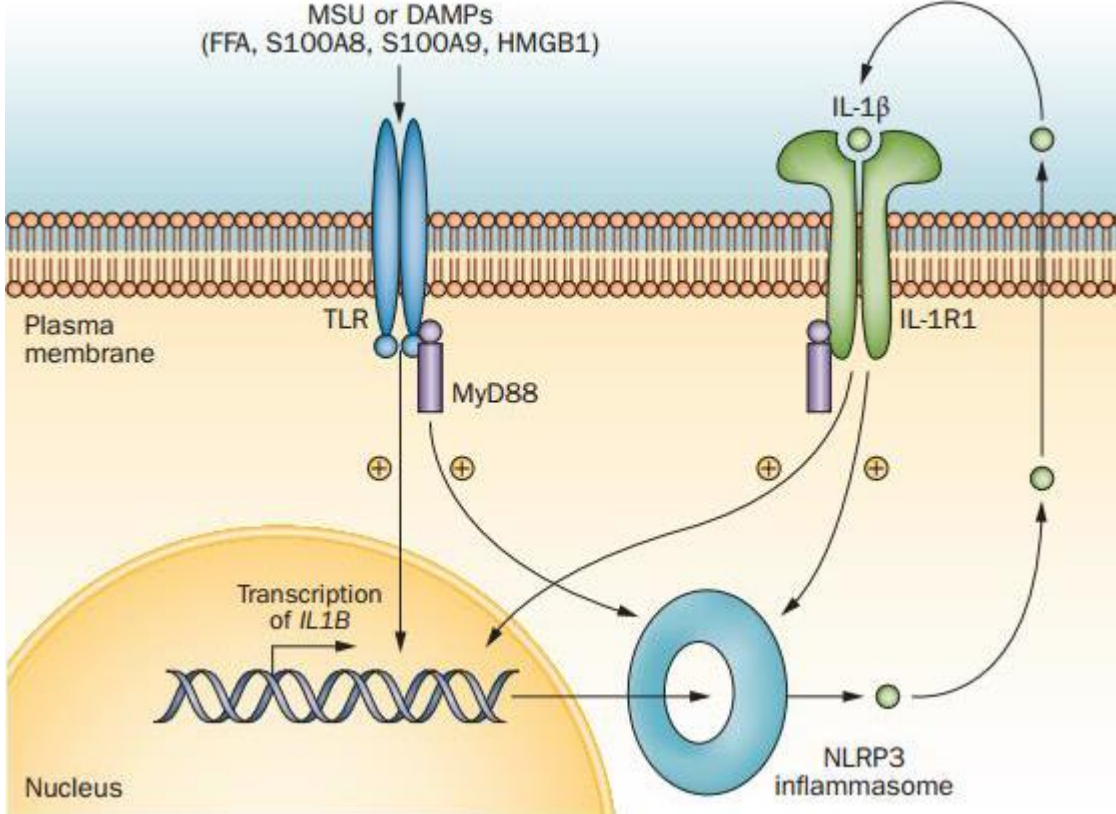
Sepsiste en erken yükselen sitokin İL-6 dır (≥10 NUS)
PCT ve CRP den önce yükselir

Dolin et al. Shock 2017

Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1
Nötrofil ve monositlerin yüzeyinden salınır

İnflamazomlar

- 1-Eksojen ve endojen uyarılara cevap olarak oluşan inflamasyonun anahtar indükleyicilerdir
- 2-Çünkü proinflamatuvar sitokinlerin işlenmesi ve salgılanması sürecini düzenlerler



TLR ligantlarının NLRP inflamazom' unun aktivasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (TLR ligantlarının çoğu bakteriyel kökenlidir; LPS, peptidoglikan)

Kaynağı bilinmiyen ateşli hastalarda ciddi bakteriyal enfeksiyonu saptamada PCT ve CRP nin tanısal değeri : A Systematic Review and Meta-analysis

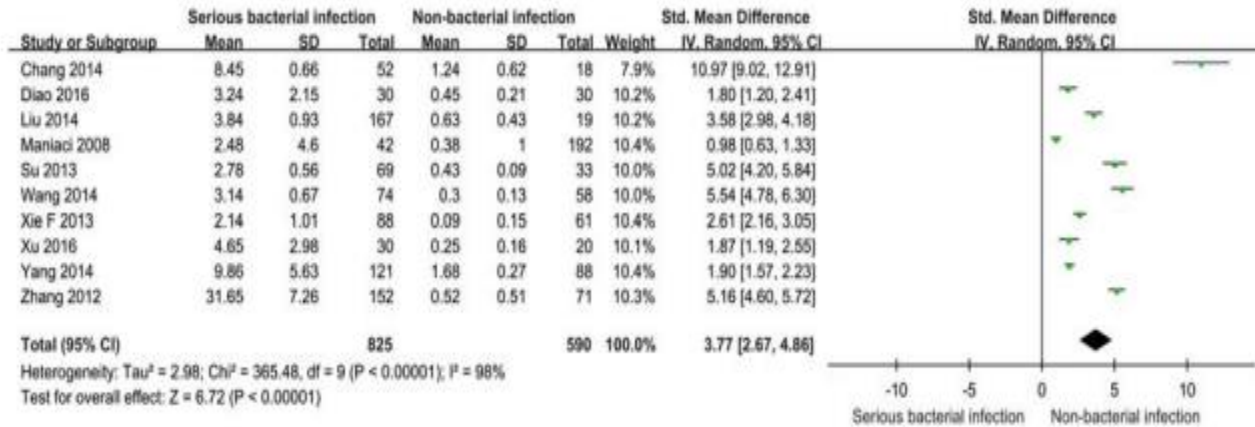


FIGURE 2. A forest plot for the comparison of procalcitonin concentration between the serious bacterial infection group and the nonbacterial infection group.

SMD: Standard mean difference

PCT için, meta-analysis ciddi bakteriyal enfeksiyon grubu ile nonbakteriyal grub arasında istatistiksel fark göstermiştir groups (SMD, 3.77; 95% CI, 2.67, 4.86; P < 0.00001; P for heterogeneity

Kan Akımı Enfeksiyonlarında PCT ve CRP nin değeri

1296 KAE (hemokültür pozitif): GNB KAE 712 (54.9%) , GBB KAE 525 (40.5%) ve 59 (%4.6) Fungal KAE.

PCT değerleri GNB KAE'larında GPB KAE ve Fungal KAE'larına göre anlamlı molarak yüksek bulunmuştue (26.1 ± 14.2 ng/mL) vs (6.9 ± 4.5) ve (3.3 ± 2.4). CRP değerlerinde fark bulunmamıştır .

Bassetti M, et al. J Infect Public Health 2020;13:40-45.

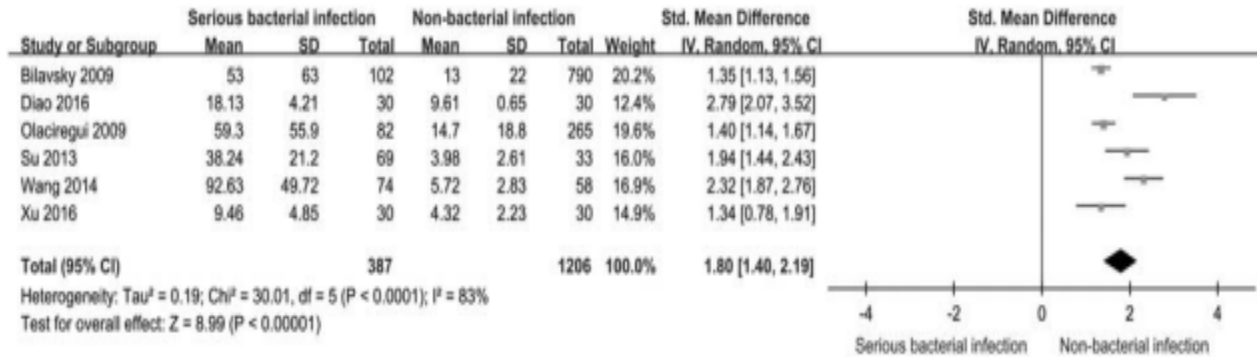


FIGURE 3. A forest plot for the comparison of C-reactive protein concentration between the serious bacterial infection group and the nonbacterial infection group.

CRP konsantrasyonu için yapılan meta-analizde ciddi bakteriyel enfeksiyon grubu ile nonbakteriyel grub arasında istatistiksel fark görülmemiştir

Akut faz proteinleri (AFP): Enflamasyon döneminde \geq %25 artmaktadır
CRP, serum amiloid A (SAA), fibrinojen (ESH yükseltir), alfa-1 antitripsin,
haptogloblin, IL-1 R anatagonisti, hepsidin, ferritin, PCT,
Negatif AFP: Albumin, transferin,
Proenflamatuvar sitokinler: IL-6 (ana sitokin), IL-1 beta, TNF-alfa ve İFN-gama
Proinflamatuvar ve anti-enflamatuvar özellikleri vardır
Bu sitokinler albümin sentzini baskırlar
IL-6 nın dolaylı (surrugate) göstergesidir
CRP Kc den sentezlenen bi proteindir
Kompleman sistemini aktive eder ve Fc R'lerine bağlanır
Yaşlanmayla ve VKI nin artmasıyla artar
Yarılanma ömrü 18 gün
48 s de doruk noktaya ulşır
KBY de enflamasyon olmadan da yükselir

CRP

1-Hem proinflammatory hem de antiebnflamatuvar etkileri vardır

2-Bakterilerin tanınmasını ve eliminasyonunu, nekrotik ve apoptotik hücrelerin klirensini arttırmaktadır

3-Komplemen sistemini aktive eder

4-Monositlerden enflamatuvar sitokin salınımını, doku faktör ve

IL-6

Proinflammatory effects of CRP include
activation of the complement system

and the induction in monocytes of
inflammatory cytokines and tissue

factor, IL-6 R dökülmesini sağlar

Fc R leri ile fagositik hücrelere bağlanır

ve bakterilerin eliminasyonunu sağlar

SAA proteini apolipoproeindir ve

kolesterol sentezini etkiler (HDL düşer).

Enflamasyonda en duyarlı AFP nidir

Hepsidin Kc den sentzlenen

AFP'nidirbarsakdan Fe Emilimini azaltır

makrofajlardan Fe salınımını engeller

Obezite: Hem CRP hem de ESH

yükselebilir; yağ dokusu tarafından

salgılanan IL-6 ile olmaktadır

- CRP: >1 mg/dL (10 mg/L) klinik olarak önemli enflamasyon göstergesidir
- CRP: 0.3-1 mg/dL (3-10 mg/L) düşük-dereceli enflamasyon göstergesidir (metabolik nedenlerden).
Klasik enflamasyon göstergesi değildir ve metabolik stresle ilişkilidir
- SLE: Tip I interferonlara bağlı olarak CRP baskılanmıştır
- SLE li hastalarda aşırı tip 1 IFN üretilir ve hepatositlerde CRP sentezini engler
- Seroziti omıyan SLE lilerde >60 mg/L CRP bakteriyal enfeksiyon göstergesidir
- Pentraxin ailesinin in 2 önemli bileşeni: CRP ve SAA
- CRP TLR aktivasyonuna yanıt olarak salgılanır
- CRP ilk PRR'dür ve ismini pnömokokkun C-palisakkaridi ile reaksiyona girmesinden alır
- Doğal immün sistemde yer alır
- C1q ile hızla bağlanır ve kompleman sistemini aktive eder
- Böylece fagositik klirensi arttırmaktadır
- Fagosit üzerinde bulunan IgG Fc-gama R'lerine bağlanır
- TLR'ler: Doğal immün sistem (monosit, makrofaj, dentritik hücre, nötrofil) hücrelerinin memebranında bulunan PRR'lerdir
- TLR'ler PAMP ve DAMP'ları tanırlar
- TLR sinyalizasyonu ile proinflamatuvar sitokin genleri aktive olur.
- 10 tane TLR iyi tanınmıştır
- TLR-4; LPS'ye spesifiktir
- 10 TLR'nin 5'i (3,4,7,8 ve 9) Tip-1 IFN'leri (IFN alfa, beta ve lamda) tetikler ve antiviral immünite için temel oluştururu.
-

TABLE 1: Comparison of the properties of the pentraxins: C-reactive protein (CRP) and serum amyloid P (SAP).

	C-reactive protein (CRP)	Serum amyloid P (SAP)
Fc receptor binding	Yes	Yes
Calcium-dependent ligand binding	Yes	Yes
Complement activation through C1q	Yes	Yes
Ligands	Phosphocholine snRNP (Sm, RNP) Histones Apoptotic cells Oxidized LDL	Phosphoethanolamine DNA, chromatin Heparin Apoptotic cells Amyloid fibrils
Major synthetic site	Liver	Liver
Inducers	IL-6 (acute phase reactant)	Constitutive
Structure	Cyclic pentamer 115,135 Da Each subunit 23,027 Da 206 amino acids	Cyclic pentamer 127,310 Da Each subunit 25,462 Da 204 amino acids
Glycosylation	No	Yes
Chromosomal location	1q23.2	1q23.2

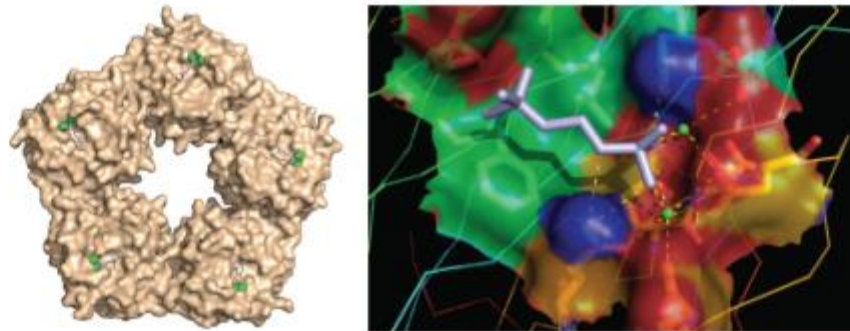


FIGURE 1: Surface view of the ligand binding (B) face of C-reactive protein. Each protomer contains a binding site, which is shown occupied by 2 calcium (green) and 1 PC molecule (blue). On the magnified view on the right the major interactions with bound calcium ions and specific amino acids can be seen more clearly. The structure is taken from structure file PDB ID: 1B09 from the NCBI.

TABLE 2: Overview of pentraxin receptors.

Receptor	Cells		Other ligands	Functions
Fc γ RI (CD64)	Monocytes, macrophages, DC, inducible on PMN	Activating	High affinity for IgG	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity Phagocytosis
Fc γ RIIA/C (CD32A/C)	Monocytes, macrophages, DC neutrophils, platelets	Activating	IgG	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity Phagocytosis Platelet activation
Fc γ RIIB (CD32B)	B lymphocytes, macrophages, DC	Inhibitory	IgG	Regulation of responses through immunoreceptors
Fc γ RIIIA (CD16A)	Macrophages, some monocytes, NK cells	Activating	IgG	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity Phagocytosis
Fc γ RIIIB (CD16B)	PMNs	GPI-linked	IgG	Immune complex binding Activation of Fc γ RIIA
Fc α RI (CD89)	Monocytes, macrophages, DC neutrophils, platelets	Activating/inhibitory	IgA	Phagocytosis Regulation of responses through other receptors

Sekrete edilen ve dolaşan PRR'ler

PRR	Recognize	Functions
Antimicrobial peptides		
Defensins	Microbial membranes	Microbial cell lysis Opsonization Chemoattraction Link to adaptive immunity
Cathelicidin (LL-37)		
Collectins		
Clq	Microbe-fixed antibody Microbial and DAMPs membranes	Complement activation, opsonization, efferocytosis [¶] , embryonic tissue development
MBL	Microbial mannan	Complement activation, microbial lysis, and opsonization
Surfactant proteins A and D	Microbial membranes	Opsonization, lysis of bacteria and fungi, efferocytosis [¶]
Lectins		
MBL	Microbial carbohydrates	Activation of lectin pathway of complement with microbial lysis and opsonization
Ficolins 1, 2, 3		
Galectins		
Pentraxins		
C-reactive protein (CRP)	Bacterial carbohydrate	Activation of classical pathway of complement with microbial lysis and opsonization
Pentraxin 3 (PTX3)		

Efferocytosis: Apoptotik hücrelerin fagositozla yok edilmesidir

PCT: Sunum planı

I-Sepsiste bir biyomarker den beklentilerimiz?

II-PCT: Yapısı / Sentezi / Biyolojik etkileri / Kinetiği

III-PCT yüksekliğine yol açan enfeksiyöz nedenler

IV-Ciddi bakteriyal enfeksiyonlarda PCT'ne dayalı tedavi

Kanıt temeli (evidence base) var mı?→ alışmalar

1-Sepsis

2-Sepsis yapan TEP/HEP/VİP

V-Rehberlerde yeri

VI-PCT'e dayalı tedavi fiyat-etkin mi?

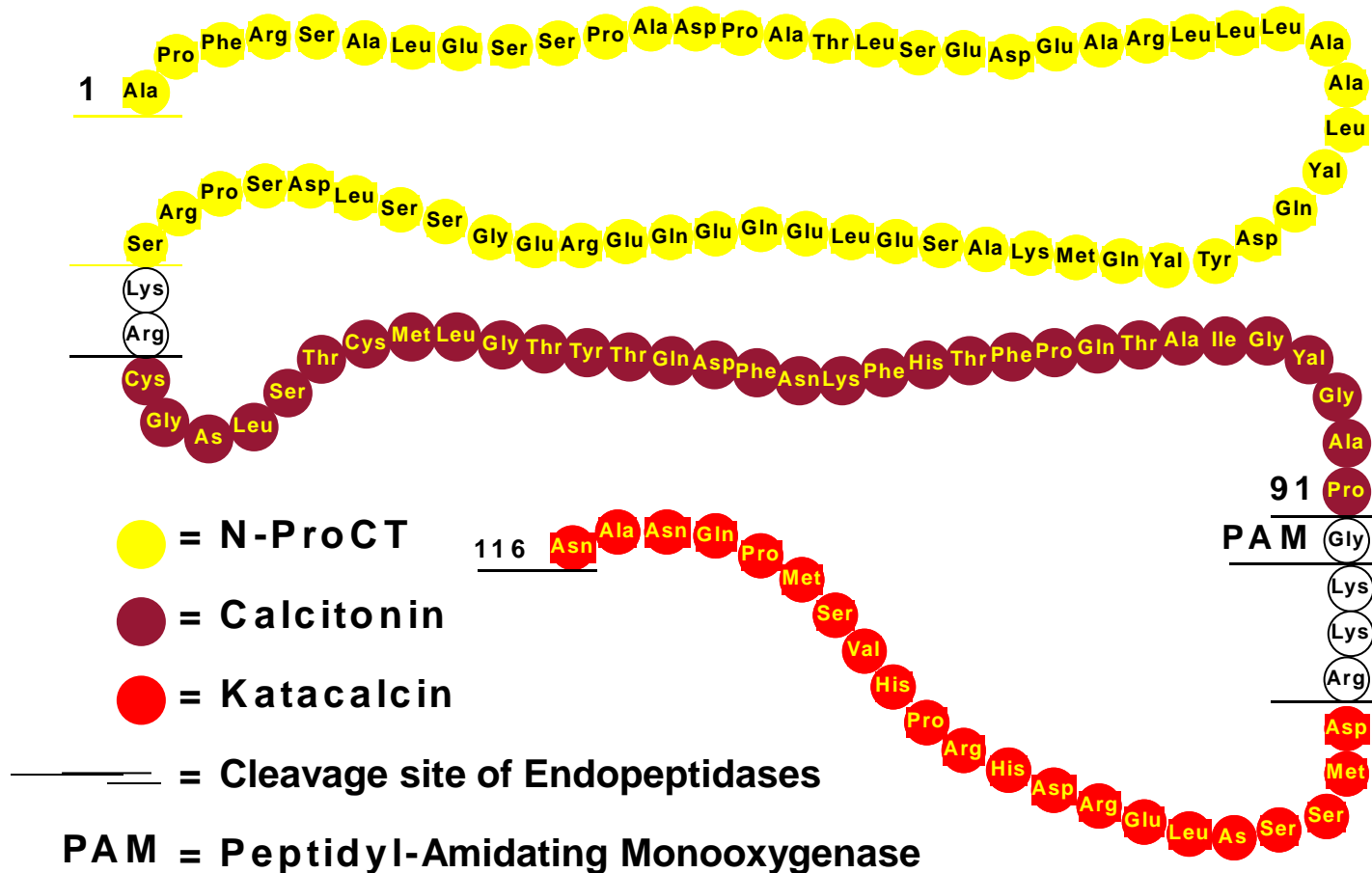
Direnç oranını dūřurüyor mu?

VII-PCT yüksekliğine yol açan non-enfeksiyöz nedenler

PCT (hormon): Yapısı

- **PCT; sepsisle ilişkili bir protein olarak ilk kez 1993 de tanımlanmıştır**
- **Son 10 yıldır gittikçe artan sıklıkta kullanılmaktadır**
- **116 amino asitli solübl bir plazma proteindir**
- **Kalsitonin hormonunun prekürsörüdür**
- **Her ikisinin de genleri aynıdır (kromozom 11 de CALC-I geni)**
- **Fakat uyarıcıları farklıdır**
- **Kalsitonin tirodin ve nöroendokrin TM'lerin C hücrelerinden salgılanır**
- **PCT yeterli bir uyarıdan (IL-1B/endotoksin) sonra 6 saat içinde salınır**
- **12-24 saatte doruk noktaya erişir ve yarılanma ömrü 24 saattir**
- **PCT immün yanıt modülatörüdür**
- **≥ 0.25 ng/mL bakteriyal enfeksiyon göstergesidir**
- **GNB sepsisinde GPB ve Fungal sespsiden daha fazla yükselir (26 vs 7 vs 3)**

PCT yapısı (biyokimyası): Bir peptid



CRP;
Sadece Kc den salgılanır

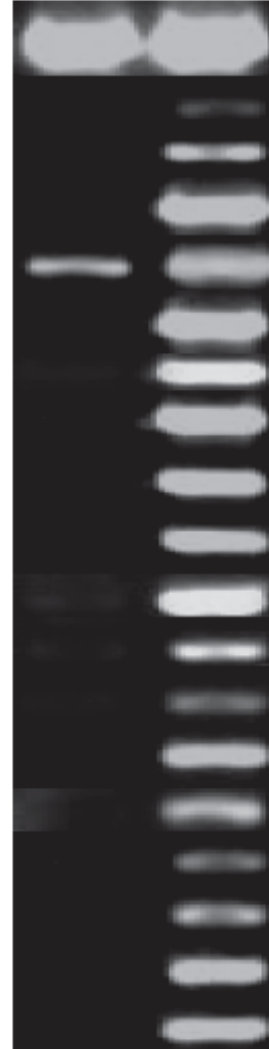
PCT: Sentezi

Infection

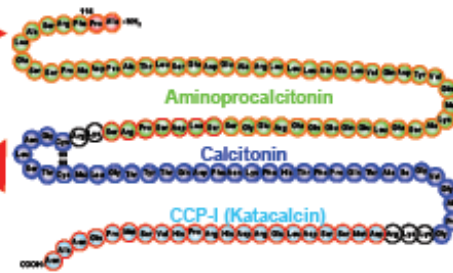


Thyroid
White Blood Cells
Perit. Macrophages
Spleen
Lung
Liver
Kidney
Adrenal
Brain
Spine
Pancreas
Stomach
Small Bowel
Colon
Heart
Muscle
Skin
Fat Tissue
Testis

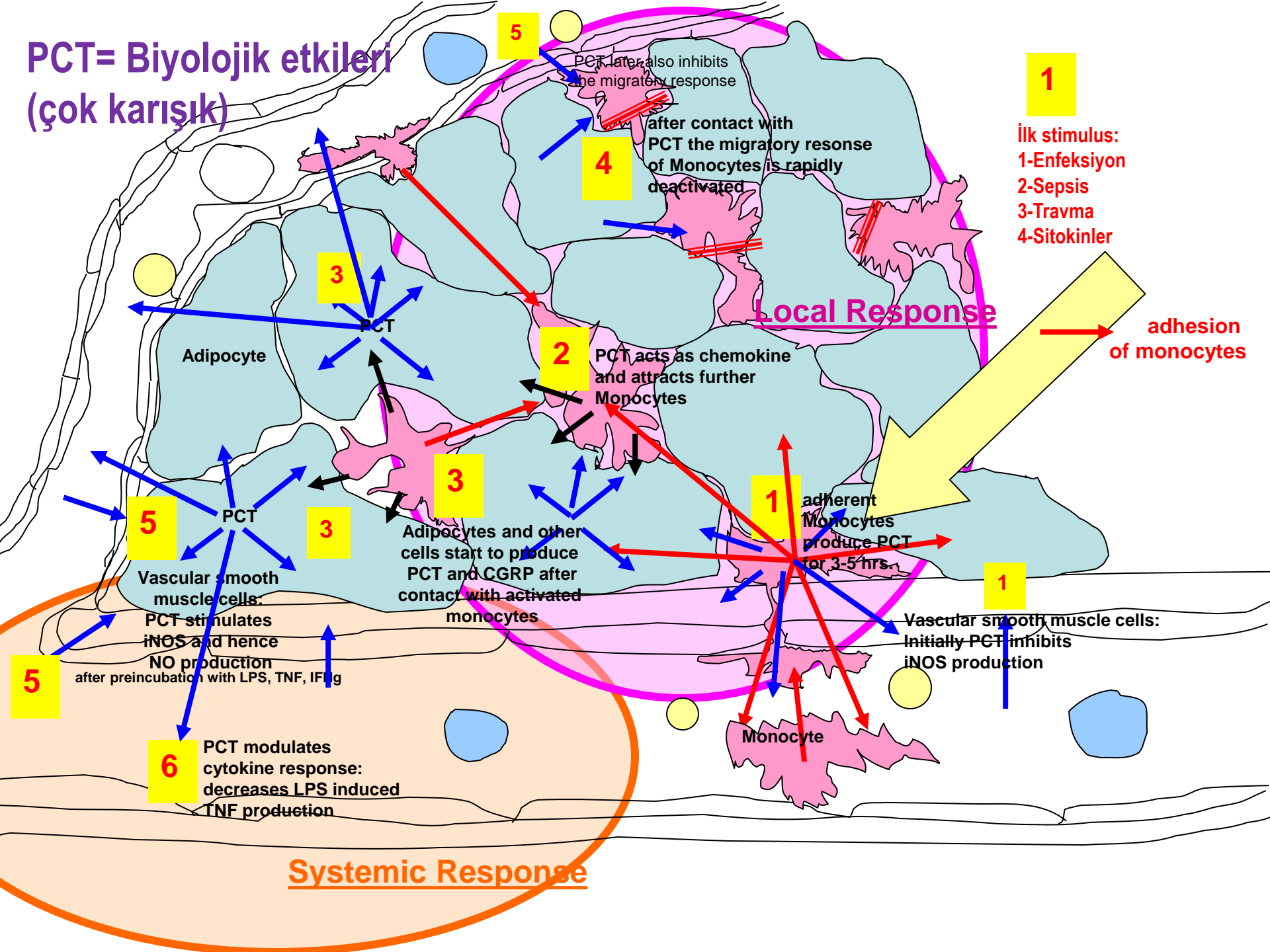
Control Sepsis



ProCT



PCT= Biyolojik etkileri (çok karışık)



PCT: Sunum planı

I-Sepsiste bir biyomarker den beklentilerimiz?

II-PCT: Yapısı / Sentezi / Biyolojik etkileri / Kinetiği

III-PCT yüksekliğine yol açan enfeksiyöz nedenler

IV-Ciddi bakteriyal enfeksiyonlarda PCT'ne dayalı tedavi

Kanıt temeli (evidence base) var mı?→ alışmalar

1-Sepsis

2-Sepsise yol açan TEP/HEP/VİP

V-Rehberlerde yeri

VI-PCT'e dayalı tedavi fiyat-etkin mi?

Direnç oranını dūřuruyor mu?

VII-PCT yüksekliğine yol açan non-enfeksiyöz nedenler

PCT yüksekliğine yol açan enfeksiyöz nedenler

- **Sepsise yol açan bakteriyal enfeksiyonlardır**
- **Bakteriyal enfeksiyon sepsise yol açmamışsa PCT yükselmez**
- **PCT ≥ 0.5 ng/ ml ise**
 - a-Bakteriyal enfeksiyon sepsis yapmış demektir**
 - b-Bu değerlerde PCT dayalı tedavi yapabiliriz**
- **Bu klinik tablolarda PCT ≥ 0.5 ng/ml ise**
- **Hospitalize et (kliniği ciddi demek veya ciddi olabilir demek)**
- **Bir saat içinde de hemokültürleri alıp ampirik AB tedavisi başla**
- **Çünkü PCT ≥ 0.5 ise ya bakteriyemi düzeyinde ya da sepsis var**

Sepsise yol açan bakteriyal enfeksiyonlar (odaklar) ve etiyoloji

Kaynağı (odağı) saptanan (~%50)	Etiyoloji (ana etken)
1-Akut PN (yaşlılarda en sık kaynak)	E coli
2-TEP	Pnömonokok
3-kKİE (yaşlanmayla artar; divertikülit)	E coli / Anaeroblar
4-kDYDE	GPK (S pyogenes ve S aureus)
5-Yapay cisimler (SVK/port/protez/greft)	1-GPK (KNS ve S. aureus) 2-GNÇ ve 3-Candida
Kaynağı (odağı) saptanamayan (~%50)	E coli (GİS den traslokasyonla) S. aureus (toplumda MSSA)

- Sepsis de hemokültür pozitiflik oranı ~%50 (Bu nedenle tanı kriterleri içinde yok)
- İE'de ise hemokültür pozitiflik oranı ~%90 (Bu nedenle tanı kriterleri içinde var)
- Kaynağı saptanamıyan TE sepsislerde; E coli (ana etken) ve MSSA 'ı kapsat

Enfeksiyon

Sepsis: Tanımı
Hızlı SOFA kriterleri

Septik şok

Hasta başı klinik sepsis tarama kriterleridir (klinik triat)

Tanı için: $\geq 2/3$

1-Bilinç değişikliği

2-Solunum sayısı $\geq 22/dk$ (SIRS'da ≥ 20 idi)

3-Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg

PCT ≥ 0.5 ng/ ml olur

2015 Sepsis Terminoloji Rehberi. JAMA 2016;315(8):801-810

Enfeksiyon

Sepsis: Tanımı
SOFA kriterleri

Septik şok

Tanı için: $\geq 2/6$

1-MSS: Glasgow koma skalası ≥ 15 (0)

2-KVS: OAB ≥ 70 (0)

3-Solunum: PaO₂/FiO₂ ≥ 400 (0) (<400, <300, <200, <100)

<200 ise solunum desteği başlar

4-Kuagülasyon: Trombosit ≥ 150 (0) (Plt <20 bin ise 4 puan)

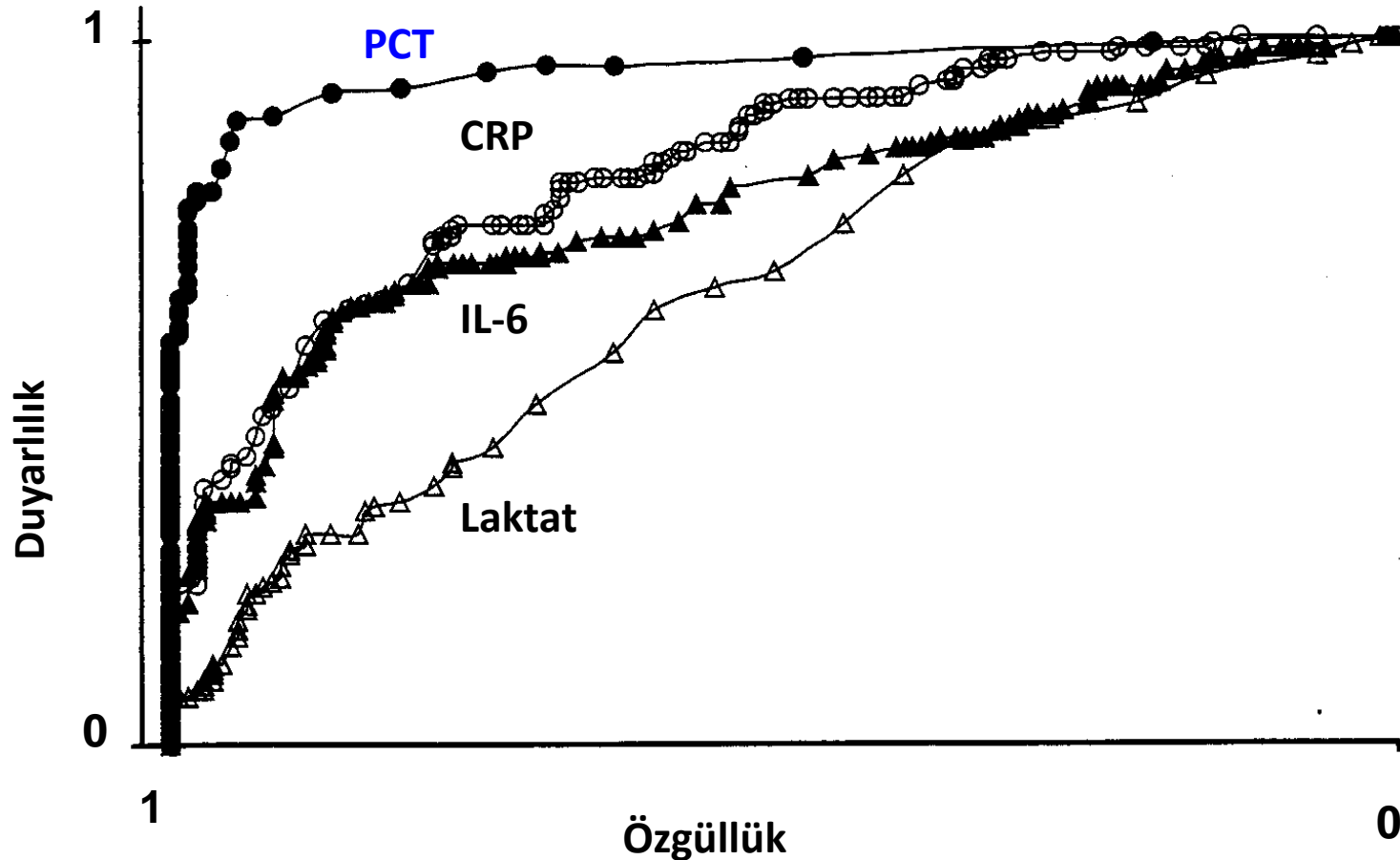
5-Kc: TB <1.2 (0) (TB >12 ise 4 puan)

6-Böbrek: Kr <1.2 (0) (Kr >5 ise 4 puan)

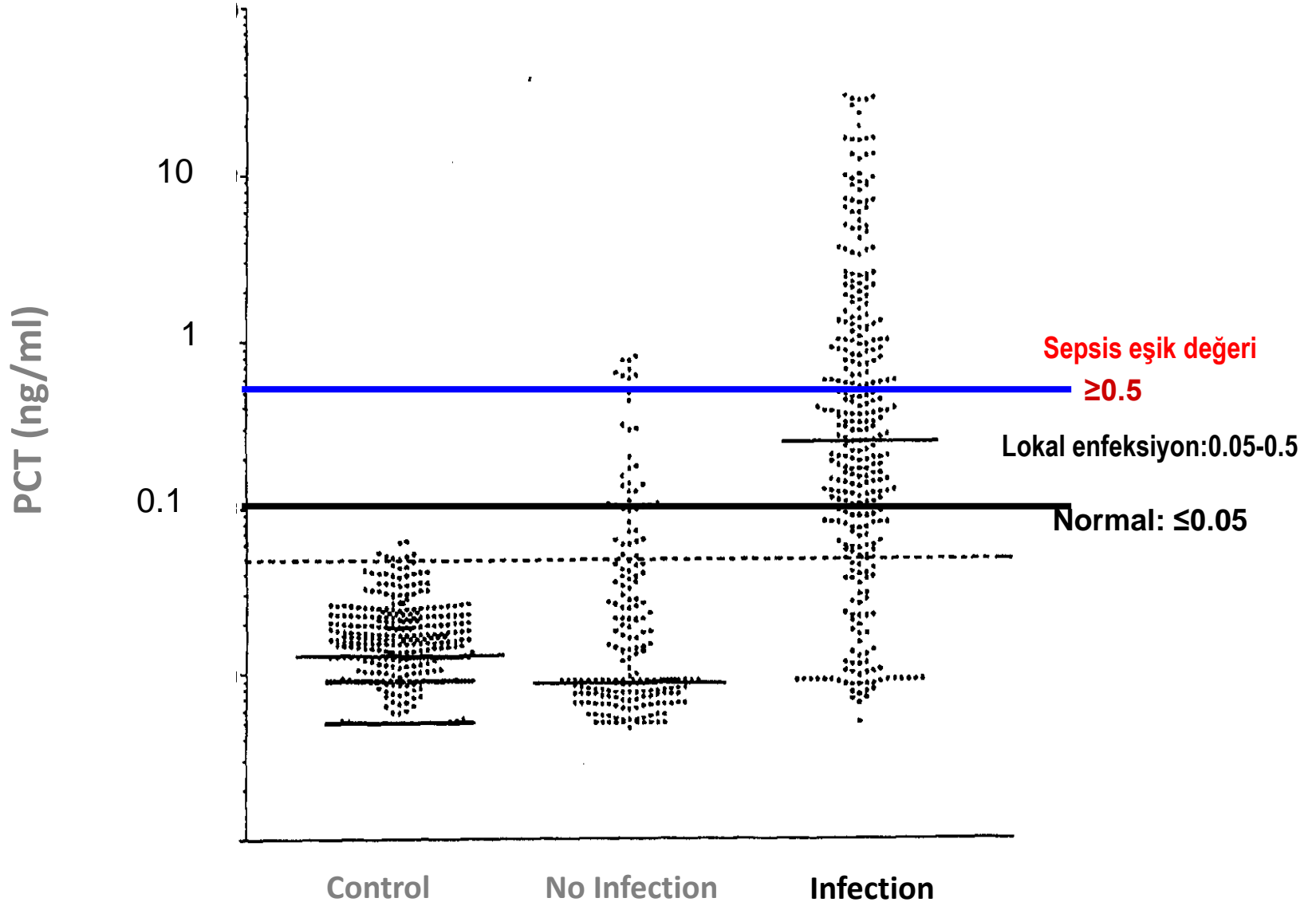
2015 Sepsis Terminoloji Rehberi. JAMA 2016;315(8):801-810

Sepsis / Septik şok: Biyomarkerlerin duyarlılığı ve özgüllüğü

Duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olan PCT'dir
PCT > CRP > IL-6 > Laktat

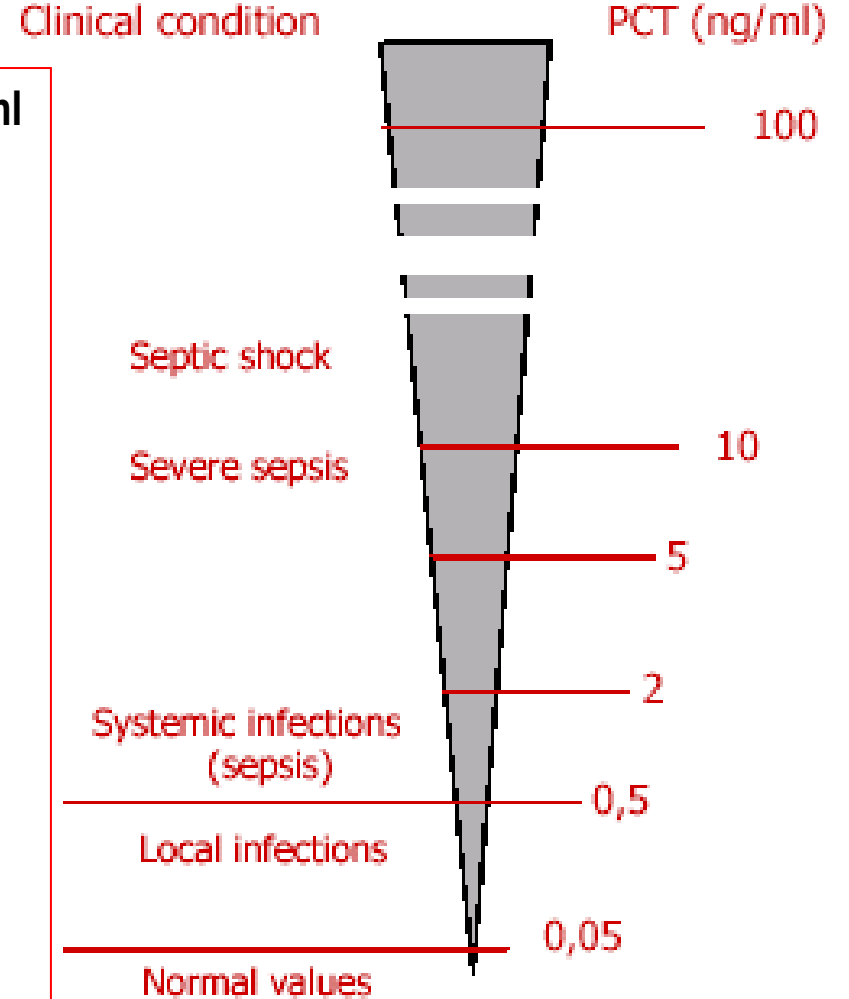


PCT düzeyleri (ng/mL)

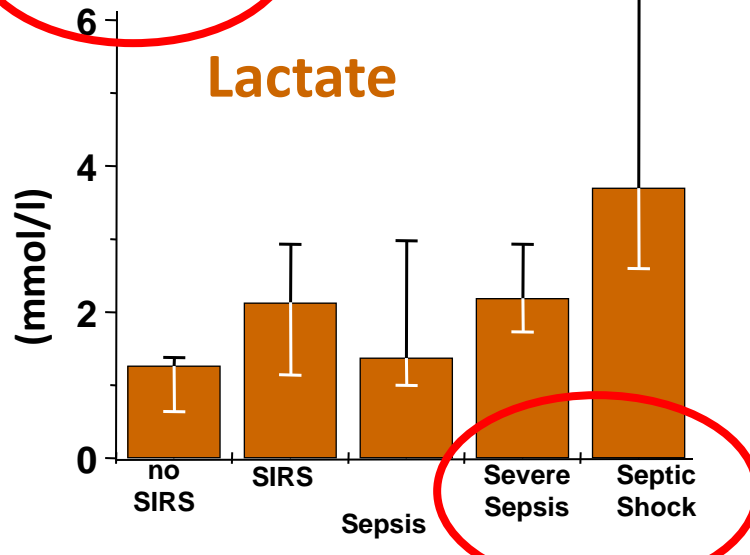
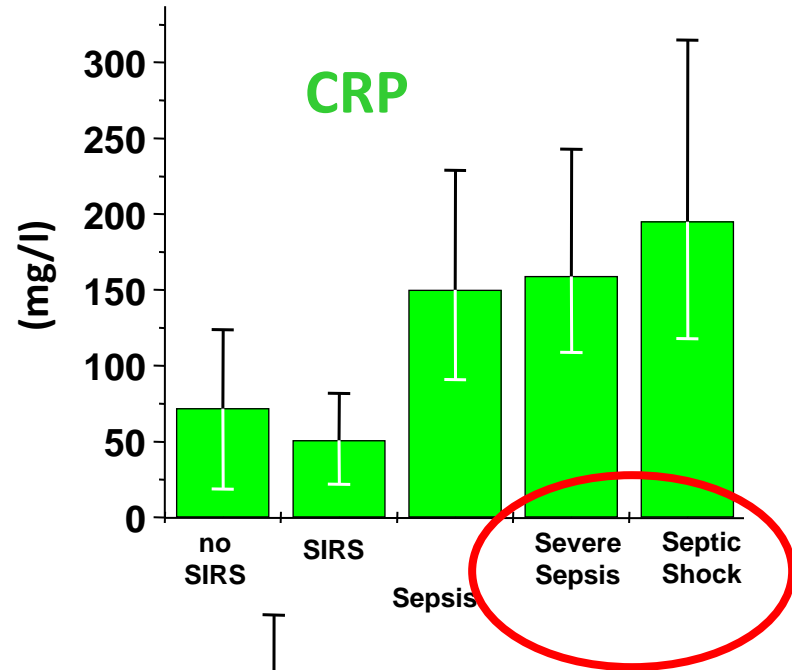
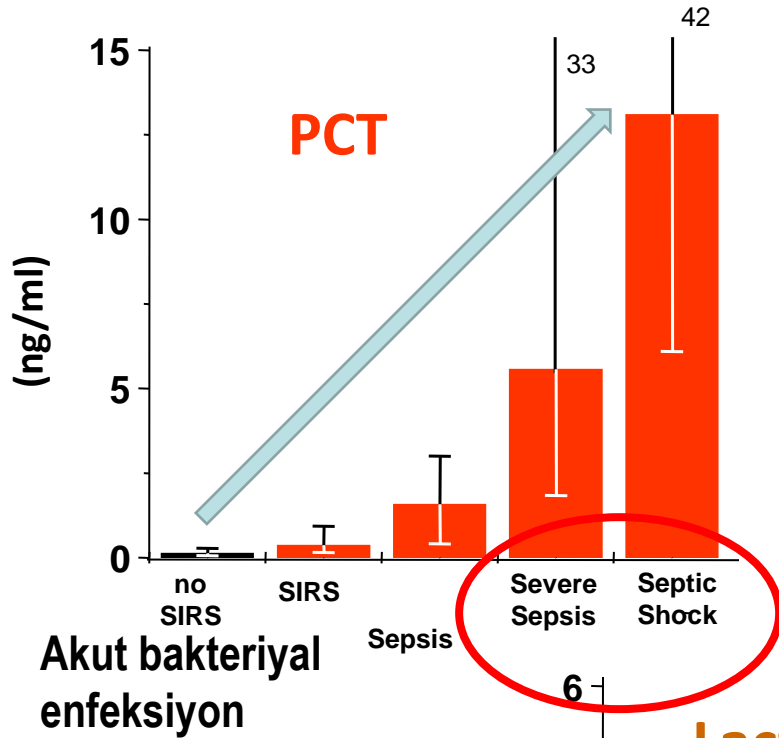


Akut bakteriyal enfeksiyonlarda PCT düzeyleri

- Sağlıklı kişilerde PCT plazma düzeyi <0.05 ng/ml
- Enflamasyonun ciddiyeti ile paraleldir
 - 0.05-0.5: Fokal enfeksiyon
 - ≥ 0.5 -2: Sepsis eşik değer
 - >2 : Sepsis riski yüksek
 - >5 : Sepsis
 - >10 : Septik şok
 - >1000 : Bu değerler enderdir



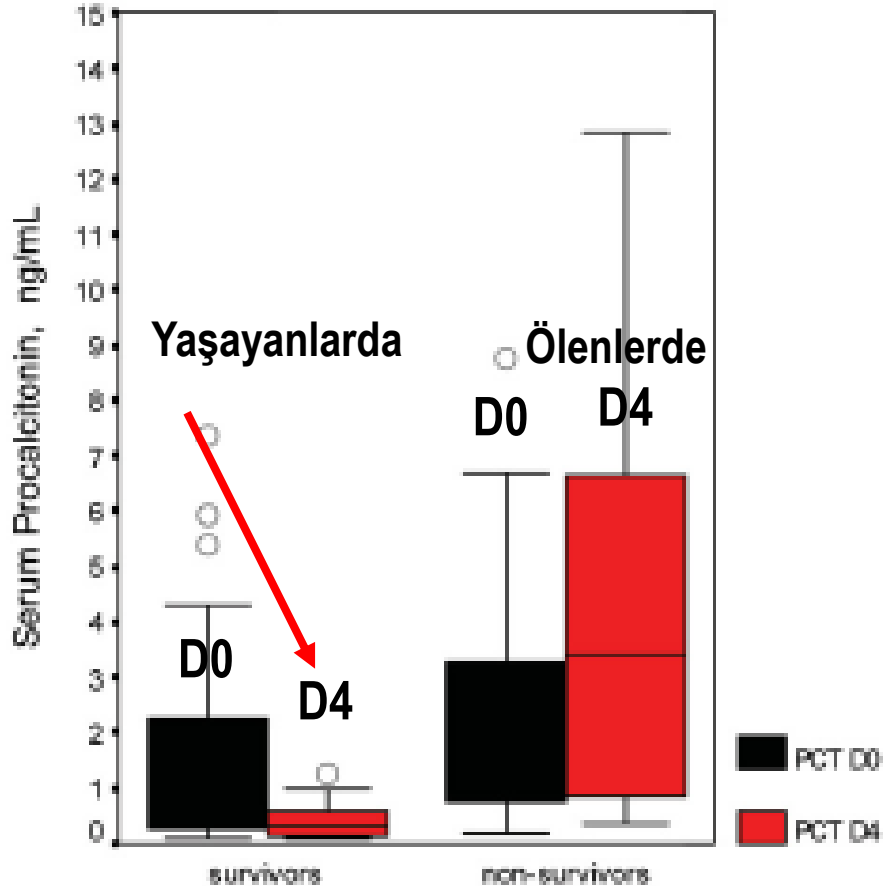
Akut bakteriyal enfeksiyonun klinik ağırlığına göre; PCT / CRP / Laktat' in serum düzeyleri



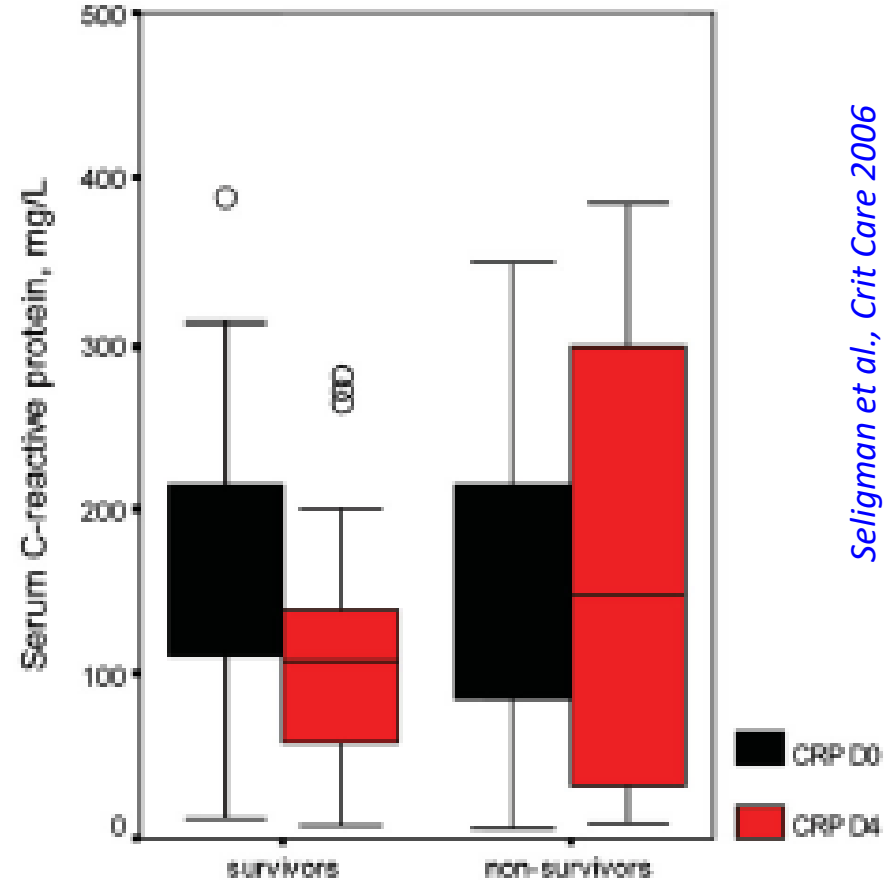
AB tedavisine karşın yaşayan ve ölen VIP'li hastalarda PCT ve CRP seyri (0. ve 4. günde)

PCT

Sepsis yapan VIP liler



CRP



PCT: Sepsis dışı enfeksiyöz nedenler

1-İntrasellüler enfeksiyonlar; yükselmiyor

a-Tifo: Çoğunlukla 0.05-05 arasındadır; %5 olguda <4 olabilir

b-Q-ateşi ve bruselloz: PCT yükselmez

2-Leptospiroz: CRP 25-400 mg/L ve PCT 1-70 ng/ml olabilir

3-Falciparum sıtması: PCT >4 ise kötü pronoz göstergesi

4-Miliyer (dissemine) TB: CRP yükselir fakat PCT yükselmez

5-PCP: PCT yükselmez

PCT: Sunum planı

I-Sepsis de bir biyomarker den beklentilerimiz?

II-PCT: Yapısı / Sentezi / Biyolojik etkileri / Kinetiği

III-PCT yüksekliğine yol açan enfeksiyöz nedenler

IV-Ciddi bakteriyal enfeksiyonlarda PCT'ne dayalı tedavi

Kanıt temeli (evidence base) var mı?→ Çalışmalar

1-Sepsis

2-Sepsise yol açan TEP/HEP/VİP

V-Rehberlerde yeri

VI-PCT'e dayalı tedavi fiyat-etkin mi?

Direnç oranını düşürüyor mu?

VII-PCT yüksekliğine yol açan non-enfeksiyöz nedenler

PCT'ne dayalı antibiyotik tedavisi: Pratik öneriler

- **Sepsis ve**
- **Sepsise yol açan pnömonili (TEP/VİP) hastalarda**
- **PCT'ne dayalı tedavi: Kanıt temeli (evidence base) var mı?**
- **Bunula ilgili çalışmalar var mı ? Evet**
 - 1-Nobre et al. Am J Respir Crit Care Med 2008
 - 2-Bouadma et al. Lancet 2010
 - 3-De Jong et al. Lancet Inf Dis 2016

1-Çalışma (2008)

Sepsisli hastalarda PCT'e dayalı tedavi AB tedavi süresini kısaltmaktadır

Kesme kriteri:

**PCT'de azalma: Doruk değerinin \geq %90 veya
3-7 gün içinde <0.5 inmeli**

Sonuçlar:

AB tedavi süresi \rightarrow 3.5 gün kısalmıştır (median)(n= 79, p =0.15)

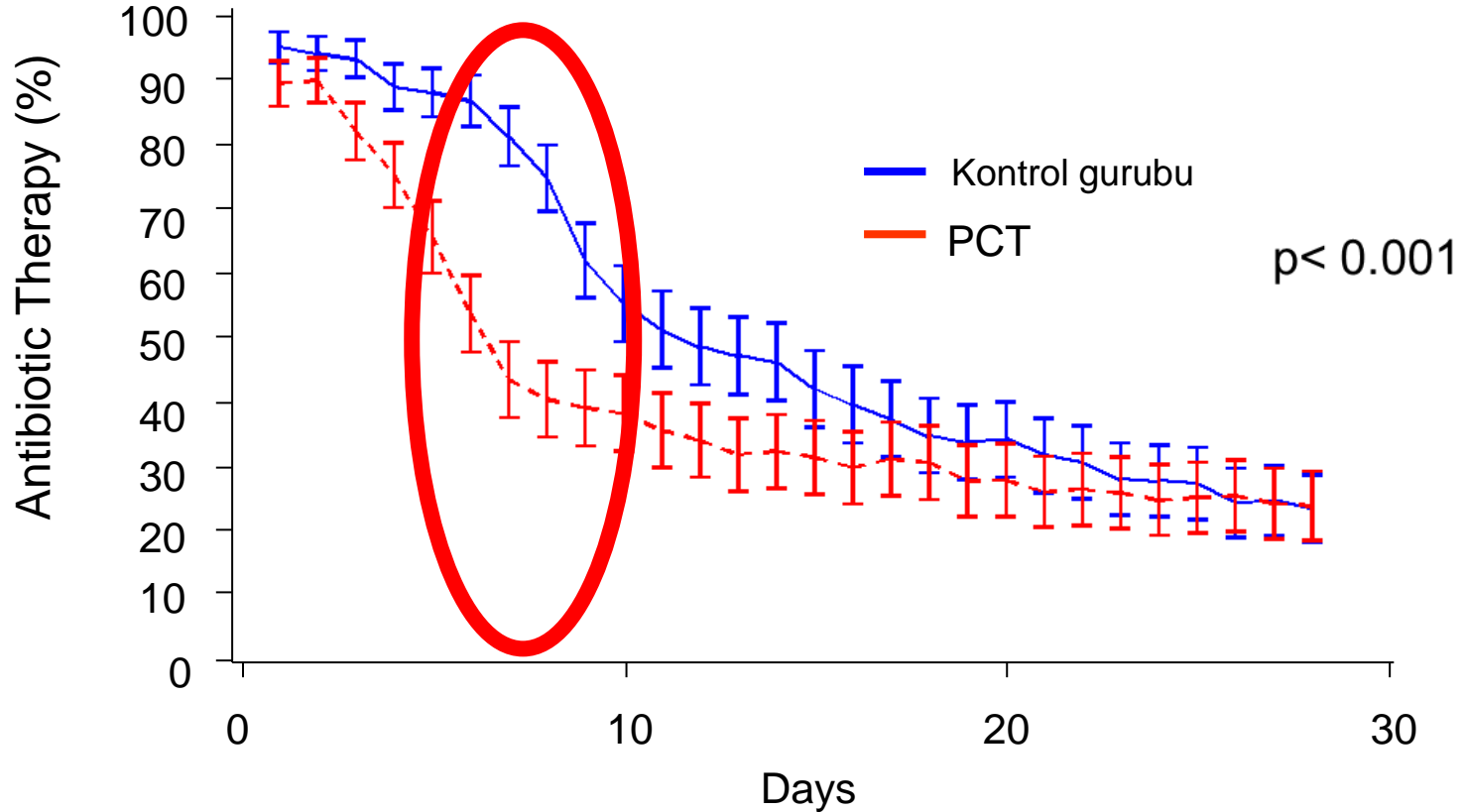
Mortalite: Benzer

Nobre, Harbath, et. al. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(5):498-505

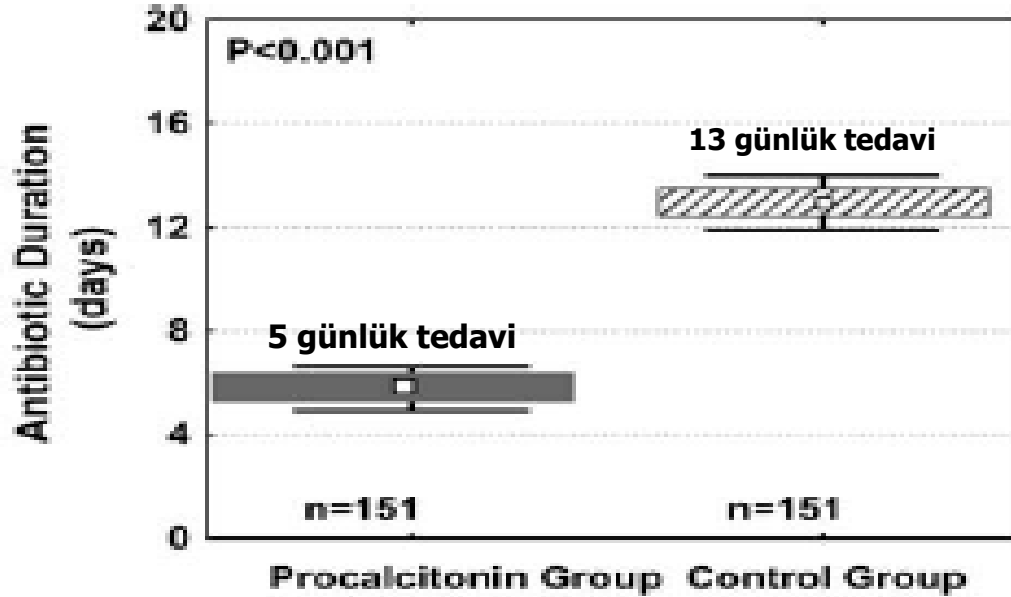
2.Çalışma: YBÜ'de (The PRORATA Trial)

Sonuçlar:

- **YBÜ'de kritik hastalarda PCT'e dayalı tedavi**
- **28. günde mortalityi arttırmaksızın**
- **Tedavi süresini kısaltmıştır**
- **PCT'e dayalı tedavi ile ~%25 daha az AB kullanılmıştır**



3. Çalışma: TEP'de PCT'e dayalı AB tedavisi: ProCAP Study
Kontrol grubuna göre 8 gün kısalmıştır



- PCT'e dayalı grupta AB tedavi süresi 5 gün
- Kontrol grubunda ise 13 gün
- Kontrol grubuna göre 8 gün kısaltılmıştır
- Her 2 grupta da prognoz aynı

4.Çalışma: VIP (son çalışma) (Hollanda)

Evelien de Jong, Jas A van Oers, Albertus Beishuizen, et al.

Lancet Infect Dis 2016; 16: 758-60

AB tedavisini kesme kriterleri daha da basit:

PCT'de azalma: Doruk değerinin \geq %80

veya

PCT düzeyi \leq 0.5 ng/ml

Dışlama kriteri: İmmüdüşkünler

YBÜ'de kritik hastalarda PCT'e dayalı AB tedavi süresinin kısaltılmasının etkinliği ve güvenilirliği: RCT („SAPS“-Study)

Evelien de Jong, Jas A van Oers, Albertus Beishuizen, et al.

Lancet Infect Dis 2016; 16: 758-60

In 3 university medical centers and 12 teachings hospitals in the Netherlands

Sonuçlar:

PCT'e dayalı grupta median AB tedavi süresi: 5 (3- 9) gün

Standart grupta median AB tedavi süresi: 7 (4-11) gün

Mortalite (28. günde ve 1 yılda):

PCT grup: 20% (149/ 761 pat.) and 35% (265/761)

Std. grup: 25% (196/ 785 pat.) and 41% (321/785)

Tüm çalışma sonuçlarına göre; PCT'e dayalı tedavi ile ilgili temel kurallar

1-PCT <0.5 ng/ml ise sepsis düşünme

2-PCT >0.5 ise sepsis olasılığı yüksek: AB ver (1 saat içinde)

3-izleme kuralları

24 saat arayla PCT bak

Günlük en az %30 düşüyorsa yanıt var demek

Eğer odak ortadan kaldırıldıysa ve klinik düzeldiyse

+

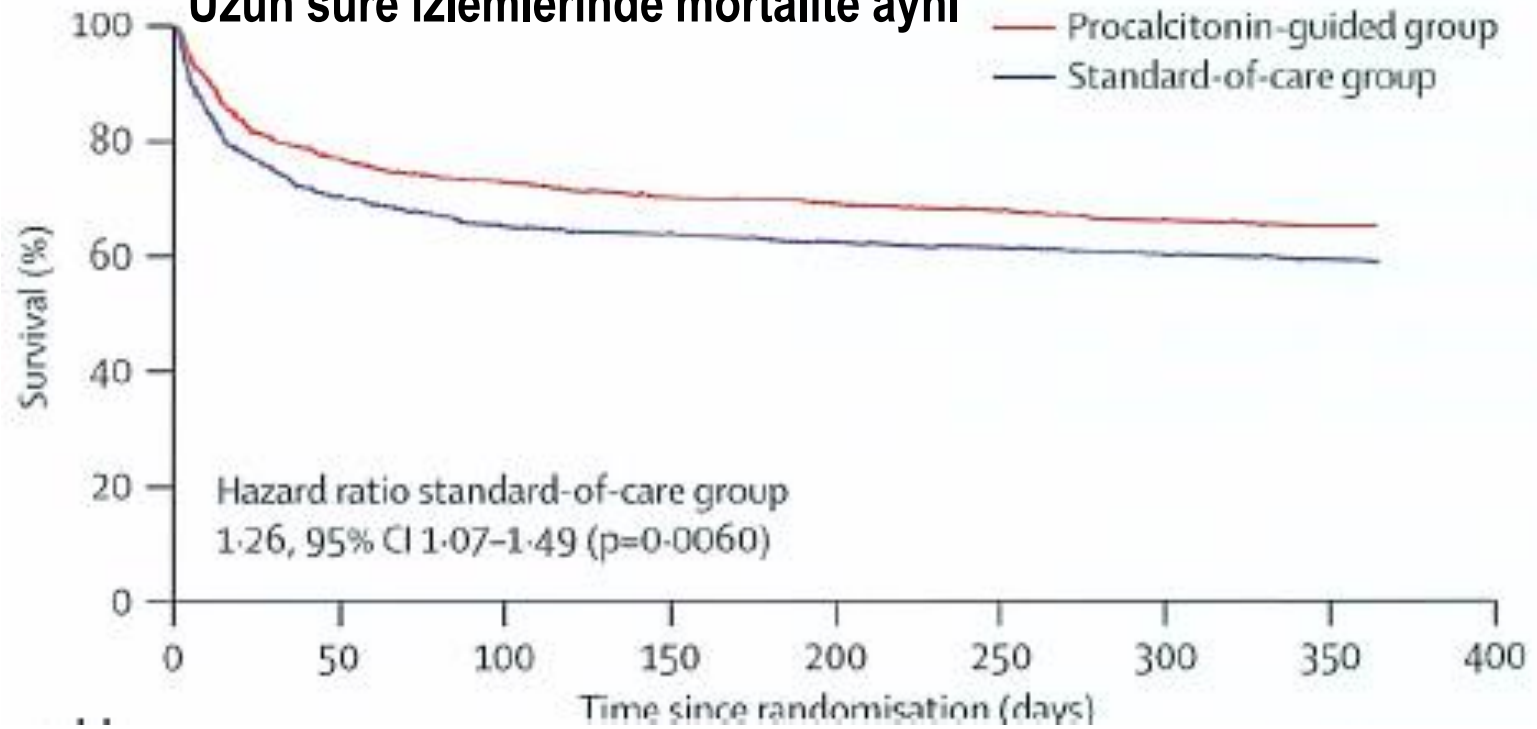
≤ 7.günde PCT <0.5 ng/ml indiyse AB'ği kesilebilir

PCT günlük ölçümlerde artarsa prognoz kötüdür

Tanıyı kontrol et

Tedaviyi kontrol et (değiştir veya ekle)

**PCT'e dayalı tedavi kesilenlerle
Standart süre tedavi verilenlerin
Uzun süre izlemlerinde mortalite aynı**



Number at risk	Time since randomisation (days)				
	0	50	100	150	200
Procalcitonin-guided group	761	554	525	503	496
Standard-of-care group	785	512	490	473	464

	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)	Between-group absolute difference in means (95% CI)	p value
Antibiotic consumption (days)				
Daily defined doses in first 28 days	7.5 (4.0 to 12.8)	9.3 (5.0 to 16.5)	2.69 (1.26 to 4.12)	<0.0001
Duration of treatment	5.0 (3.0 to 9.0)	7.0 (4.0 to 11.0)	1.22 (0.65 to 1.78)	<0.0001
Antibiotic-free days in first 28 days	7.0 (0.0 to 14.5)	5.0 (0 to 13.0)	1.31 (0.52 to 2.09)	0.0016
Mortality (%)				
28-day mortality	149 (19.6%)	196 (25.0%)	5.4% (1.2 to 9.5)	0.0122
1-year mortality	265 (34.8%)	321 (40.9%)	6.1% (1.2 to 10.9)	0.0158
Adverse events				
Reinfection	38 (5.0)	23 (2.9)	-2.1% (-4.1 to -0.1)	0.0492
Repeated course of antibiotics	175 (23.0)	173 (22.0)	-1.0% (-5.1 to 3.2)	0.67
Time (days) between stop and reinstatement of antibiotics	4.0 (2.0 to 8.0)	4.0 (2.0 to 8.0)	-0.22 (-1.31 to 0.88)	0.96
Costs				
Total cumulative costs of antibiotics	€150 082	€181 263	NA	NA
Median cumulative costs antibiotics per patient	€107 (51 to 229)	€129 (66 to 273)	€33.6 (2.5 to 64.8)	0.0006
Length of stay (days)				
On the intensive care unit	8.5 (5.0 to 17.0)	9.0 (4.0 to 17.0)	-0.21 (-0.92 to 1.60)	0.56
In hospital	22.0 (13.0 to 39.3)	22.0 (12.0 to 40.0)	0.39 (-2.69 to 3.46)	0.77

Data are median (IQR), n (%), or mean (95% CI). Between-group absolute differences were calculated using the mean values, percentage differences, and 95% CIs. NA=not applicable.

PCT:

- **Pürülan memenjit ve**
- **İnfektif endokardit de**

PCT'e dayalı tedavi kullanmıyoruz

PCT: Sunum planı

I-Ciddi bakteriyal enfeksiyonlarda bir biyomarker den beklentilerimiz?

II-PCT: Yapısı / Sentezi / Biyolojik etkileri / Kinetiği

III-PCT yüksekliğine yol açan enfeksiyöz nedenler

IV-Ciddi bakteriyal enfeksiyonlarda PCT'ne dayalı tedavi

Kanıt temeli (evidence base) var mı?→ alışmalar

1-Sepsis

2-TEP/HEP/VİP

V-Rehberlerde yeri

VI-PCT'e dayalı tedavi fiyat-etkin mi?

Direnç oranını dūřurüyor mu?

VII-PCT yüksekliğine yol açan non-enfeksiyöz nedenler

Rehberler

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. 2016;315(8):801-810.

**2015 Sepsis Terminoloji Rehberinde;
Sepsis tanı kriterleri içinde PCT yer almamaktadır
Bu rehberde PCT'den hiç söz etmemiştir**

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 *Intensive Care Med*

Buna karşın 2016 Sepsis Tedavi Rehberinde ise;

1-Biyomarkırların (özellikle PCT) sepsis tanısında kliniğe destek olabileceği ve

2-Ayrıca AB'ğe;

Başlama,

Değiştirme (escalation, de-escalation) ve

Kesme nin

Klinikle birlikte PCT'e dayalı yapılmasının daha uygun olacağı vurgulanmıştır

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

HEP ve VİP: ATS ve IDSA 2016 Tedavi Rehberi (CID)

1-HEP/VİP tanısı koymada klinik kriterlerin yeterli olduğu

2-HEP/VİP de AB tedavi süresinin ise;

Klinik +PCT'e dayalı olmasının daha uygun olduğu vurgulanmıştır

TEP'de tanı testlerinin klinik endikasyonları

Endikasyon	Balgam kültürü ETA örneği	Kan kültürü	İdrarda Legionella antijeni	İdrarda pnömokok antijeni	Multiplex PCR
AB'ge yanıtız poliklinik hastası	x		x	x	x
Servis hastası	x	x	x	x	x
YBÜ hastası Non-entübe Entübe	X ETA örneği	x	x	x	x

Tanı testleri içinde PCT yer almıyor; ama bakteriyal pnömoni tanısına katkı sağlar

•Radyolojinin negatif olduğu durumlar

1-İlk 24 saat

2-PCP (Çok kesitli toraks BT)

3-Nötropenik hasta

PCT' nin TEP de yeri

1-Bakteriyal ve viral pnömoniyi ayırır

2-Klinik + PCT dayalı tedavi süresi: AB kullanım süresini kısaltır (8 vs 4 gün)

3-Pnömoninin ciddiyetini predikte eder

4-Sürviyi predikte eder

5-Bakteriyal pnömonide CRP >40 mg/L ise: D ve Ö %70

6-Bakteriyal pnömoni tanısını desteklemede PCT CRP den daha duyarlı

PCT: Sunum planı

I-Ciddi bakteriyal enfeksiyonlarda bir biyomarker den beklentilerimiz?

II-PCT: Yapısı / Sentezi / Biyolojik etkileri / Kinetiği

III-PCT yüksekliğine yol açan enfeksiyöz nedenler

IV-Ciddi bakteriyal enfeksiyonlarda PCT'ne dayalı tedavi

Kanıt temeli (evidence base) var mı?→ alışmalar

1-Sepsis

2-TEP/HEP/VİP

V-Rehberlerde yeri

VI-PCT'e dayalı tedavi fiyat-etkin mi?

Direnç oranını dūřuruyor mu?

VII-PCT yüksekliğine yol açan non-enfeksiyöz nedenler

PCT'e dayalı tedavi

- Doğrudan kazançları varmı ?
- Dolaylı kazançları varmı ?
- Fiyat-etkin mi?
- Direnç oranını düşürüyor mu?

Aklından çıkarma:

- 1-Vücudumuzda bulunan tüm canlı hücrelerin %90'nı bakterilerdir**
- 2-Bunlar bizimle yaşayan mikrobiyotamızdır**
- 3-Bunlar birkaç kg olabilen canlı canlı kitledir(biomas)**
- 4-Bizim sağlıklı yaşamanıza yardım ederler**
- 5-Eğer onları düşmanımız yaparsak**
- 6-Onlar bizi öldürecektir**

**Sonuç olarak mikrobiyotamızı koruyalım
Korumada en önemli faktör akılcı AB kullanımımızdır**

Akılcı AB kullanımında PCT'in yeri

- **Kullanılan AB'lerin ~%50 si gereksiz**
- **'Akılcı AB kullanımını' başarabilme çok faktörlüdür**
- **Bu faktörlerden biri de**
- **Kanıtı dayalı olmayan geleneksel tedavi süreleri yerine**
- **Artık klinik + PCT 'e dayalı tedavi sürelerine geçmeliyiz**

Sonuçta PCT'nin getirdiği kazançlar

Doğrudan kazançlar

- AB başlama oranlarında düşme
- AB tedavi sürelerinin kısalması
- YBÜ de kalma sürelerinin kısalması

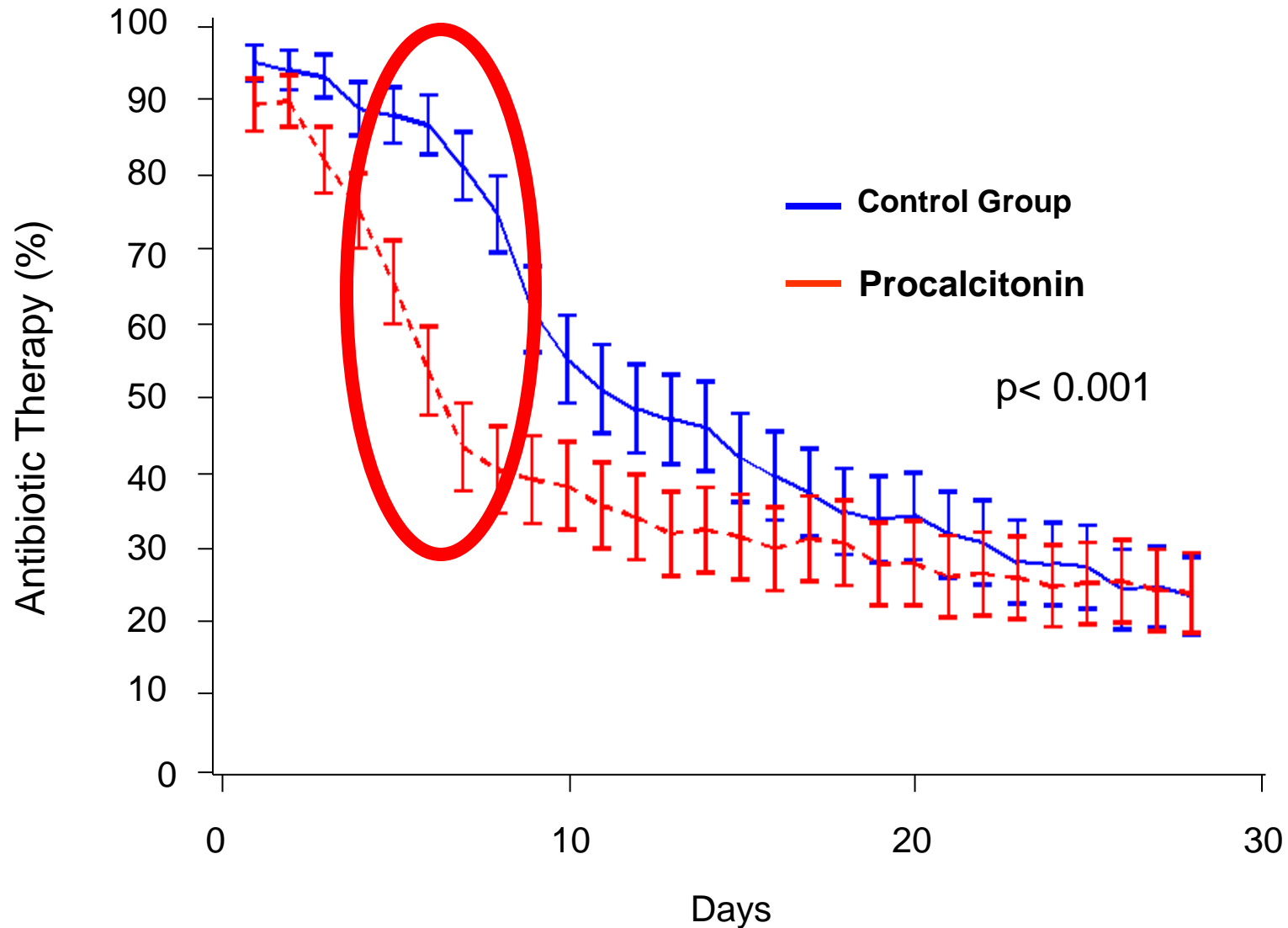
Dolaylı kazançlar: Olası kollateral etkileri

- Direç gelişime oranlarının azalması
- Dirençli etkenlerle oluşan enfeksiyonların oranında düşme
- Clostridium difficile enfeksiyonlarının azalması

PCT'e dayalı tedavi fiyat-etkin mi? → Evet

			Control	PCT	Savings per patient
<i>Intensive Care Unit</i>					
Sepsis ³⁰	Simulation model based on randomized controlled trails	AB treatment (days)	11.3	7.3d	886€*
		ICU days	14.4	12.6d	
Sepsis ²¹	United Kingdom	AB prescription	100%	49%	322€
Sepsis ¹⁰	Canada	AB treatment (days)	8.5	6.4d	363€**
<i>Emergency Department</i>					
Lower Respiratory Tract Infections ⁶	Switzerland	AB prescription	83%	44%	83€
		AB treatment (days)	12.8	10.9d	
COPD ⁶	Switzerland	AB prescription	87%	38%	28€
		AB treatment (days)	9.1	8.7d	
Suspicion of bacterial infection ²¹	United Kingdom	AB prescription	100%	39%	45€
<i>Cardiology</i>					
After open heart surgery ¹⁷	Serbia	AB prescription	47%	19%	179€
<i>Normal ward</i>					
Sepsis ³⁰	Simulation model based on randomized controlled trails	AB treatment (days)	11.3	7.3d	136€

PCT'e dayalı tedavi ile ~%25 daha az AB kullanıyoruz

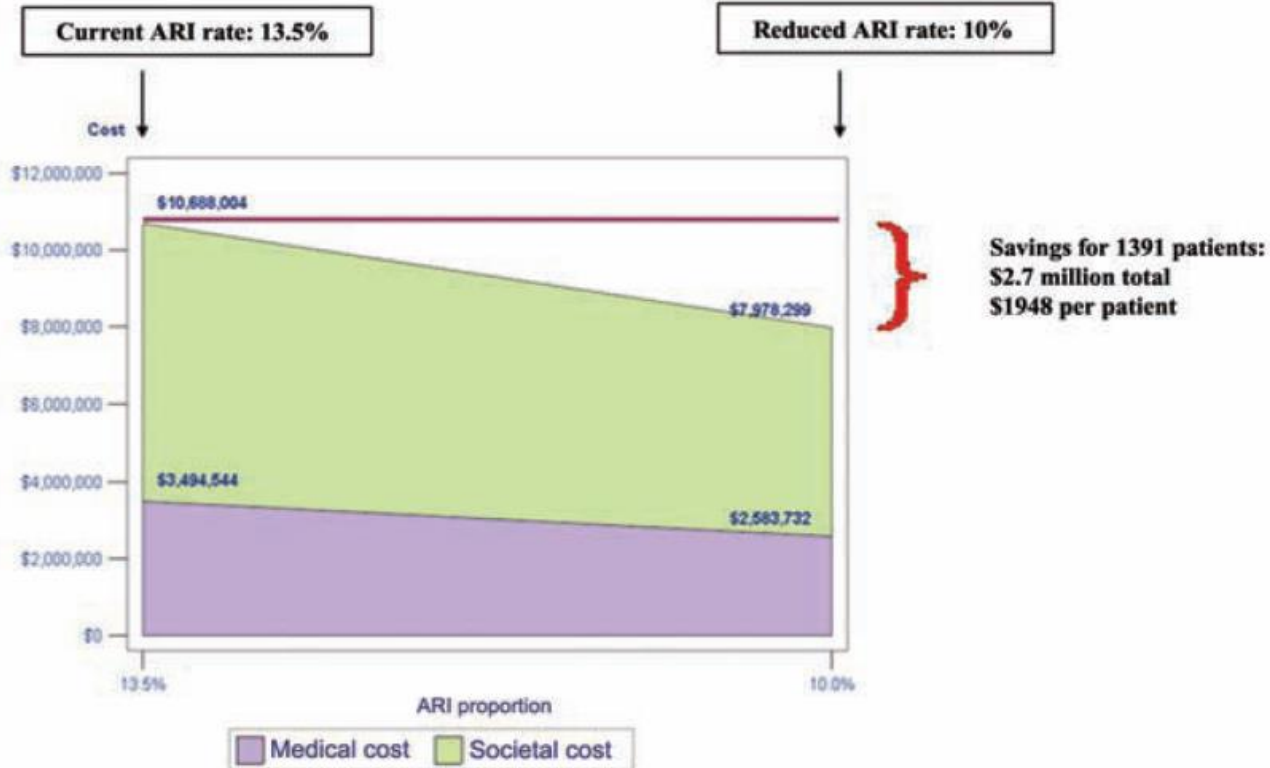


Seçilen dirençli bakterilerin tedavisi için daha fazla harcama yapılıyor

- AB direncinin %3.5 azalması her hasta için yaklaşık \$ 2000 kurtarır

AB direnç oranı: %13.5'dan

AB direnç oranı: %10'a indirilmiş



PCT: Sunum planı

I-Yapısı / Sentez / Biyolojik etkileri / Kinetiği

II-PCT yüksekliğine yol açan enfeksiyöz nedenler

III-Akut bakteriyal enfeksiyonlarda PCT'ne dayalı tedavi

Kanıt temeli (evidence base) var mı?→ alışmalar

1-Sepsis

2-TEP/HEP/VİP

IV-Rehberlerdeki yeri

V-PCT'e dayalı tedavi fiyat-etkin mi?

Direnç oranını dűřürüyor mu?

VI-PCT yüksekliğine yol açan non-enfeksiyöz nedenler

PCT yükselmesine yol açan non-enfeksiyöz nedenler

I-Ciddi fizyolojik stres (masif stres) (≤ 72 saat) (genellikle < 2 ng/ml)

1-Ciddi travma (kaza ve major cerrahi girişim)

Çoğunda non-enfeksiyöz SOFA'a bağlı akut MOF gelişince PCT yükseliyor

2-Ciddi yanık, 3-Kardiyojenik şok, 4-Ciddi pankreatit, 5-Sıcak çarpması

6-Böbrek yetersizliği, 7-Barsak iskemisi, 8-Rabdomiyoliz, 9-Ciddi Kc hasarı

II-Kanser

1-Medüller troid Ca

2-Küçük-hücre dışı Akc Ca

III-Immunoassay test etkileşimi: Monoklonal ve poliklonal antikor ilaçlar

IV-Sitokinleri stimüle eden ilaçlarla tedavi: OKT3, ATG, alemtuzumab, IL-2

ATG: PCT x50 yükseltebilir

V-YD: İlk ≤ 72 saat ≤ 20 ng/ml; > 72 saatten sonra ≤ 0.5 ng/ml kabul edilir

VI-GVHD ve Bazı vaskülitler

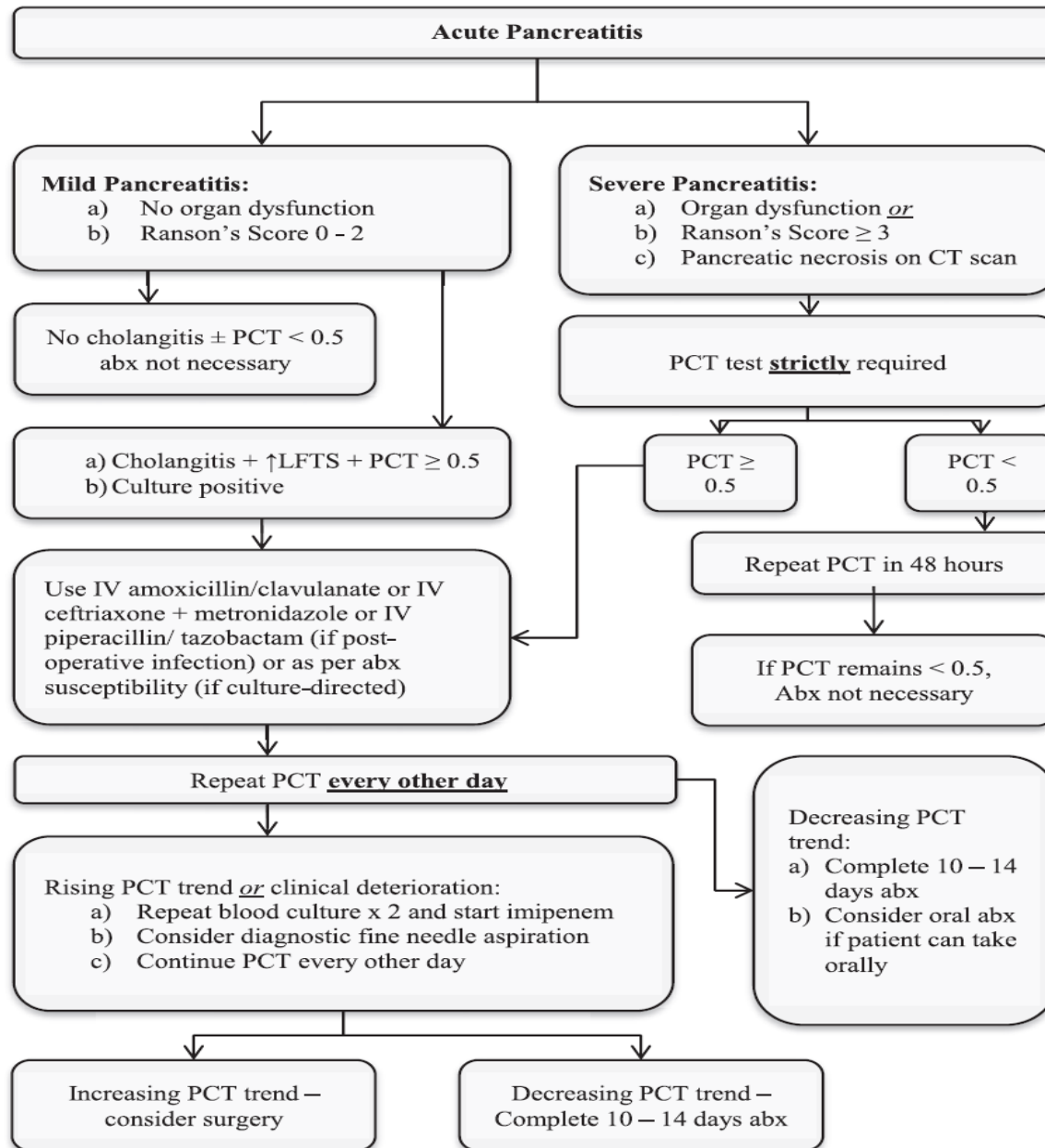
Akut pankreatit (AP)

- AP tanısı (2/3): 1)Akut karın ağrısı, 2) $\geq 3x$ amilaz veya lipaz , 3) BT de tipik bulgu
- %80 iyi seyirlidir ve kendiliğinden iyileşir
- %20 sinde ciddi AP gelişir (YBÜ'de tedavi edilir); bunlarda mortalite %30
- Pankreatik enfeksiyon ve sepsis ciddi AP'in en önemli komplikasyonudur
- Nekrozun varlığı ve yaygınlığına göre olguların ~%50 sinde enfeksiyon gelişir
- Revize Atlanta kriterleri (2012):
 - 1-Hafif AP: Organ yetmezliği ve lokal komplikasyonlar yok (ödematöz AP)
 - 2-Orta şiddette AP:İlk 48 satte kendiliğinden düzelen organ yetmezliği olur
 - 3-Ciddi AP: Persistan organ yetmezliği var (>48 s)
- Steril nekrotik ve enfekte nekrotik pankreatit pankreatit

Ciddi akut pankreatit

A PCT value of 3.5 ng/mL on 2 consecutive days was superior to CRP 430 mg/L for the assessment of infected necrosis with MODS or nonsurvival as determined by ROC analysis with a sensitivity and specificity of 93% and 88% for PCT and 40% and 100% for CRP, respectively (*P* 0.01).

Rau et al. Annals of Surgery 2007;245:745–54.

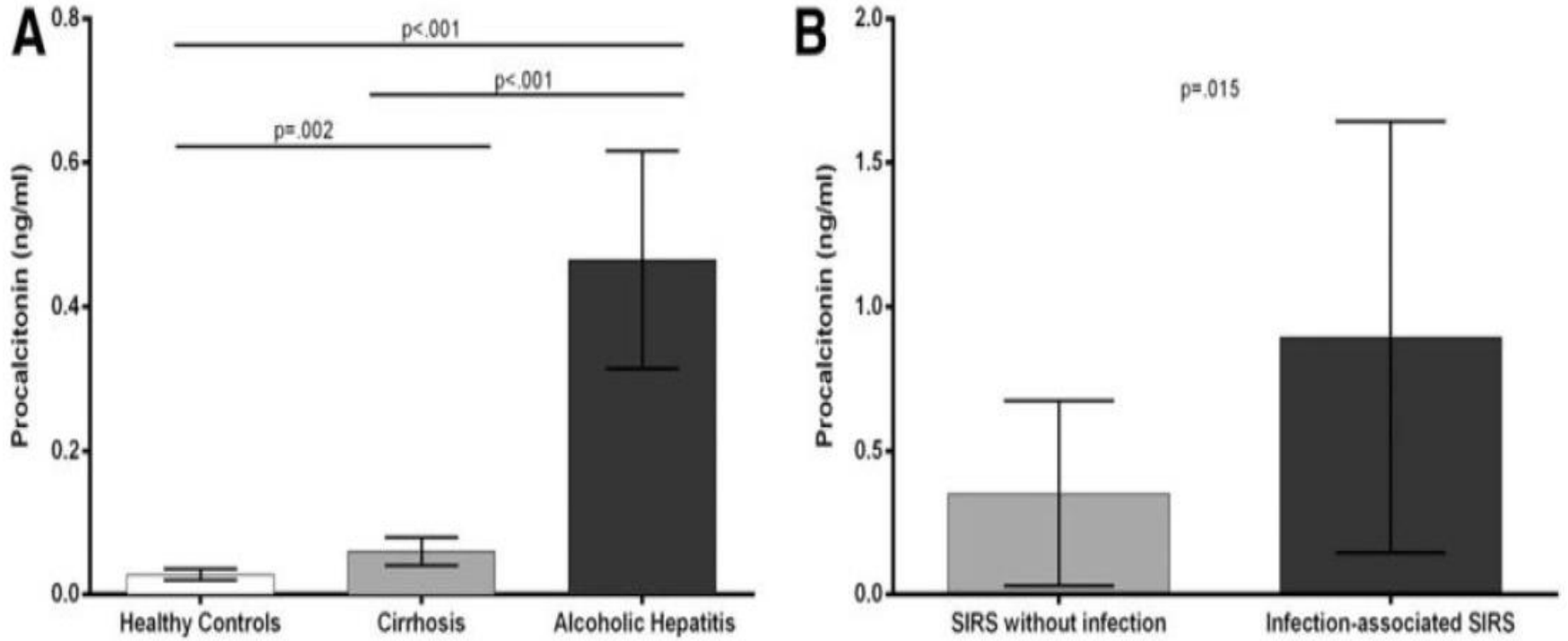


Rau et al. *Annals of Surgery* 2007;245:745–54.

Alkolik hepatit (AH)

- Ciddi AH'lerde 3 aylık mortalite ~%30 (MOF gelişir ve hasta ölür)
- Başvuruda olguların çoğunda (>%50) SIRS vardır (enfeksiyonsuz)
- SIRS'lü AH'lilerde MOF (≥ 2 organ) ve ölüm daha fazladır
- AH'de başta SIRS'ın ~%20 nedeni bakteriyal enfeksiyondur
- PCT enfeksiyonla birlikte olan SIRS'ı enfeksiyonsuz SIRS'dan ayırır
- AH'li hastaların ~%80'inde siroz vardır
- SIRS + Enfeksiyonda PCT cutoff ≥ 0.5 ng/mL (PPD %80, NPD %70)

Alkolik hepatitli hastalarda serum PCT düzeyleri



Michelena et al. Hepatology 2015; 62: 762-72.

**Alkolik hepatitli hastalarda serum CRP ve PCT düzeyleri
Her 2 grupta da SIRS (+)**

Parameters	Alcoholic hepatitis		<i>p</i> value
	Without sepsis (<i>n</i> = 11)	With sepsis (<i>n</i> = 29)	
PCT mcg/l	0.25 (0.12–3.27)	1.52 (0.14–18.12)	0.002*
^a CRP mg/dl	1.65 (0.53–6.35)	5.7 (1.15–18.2)	0.004*

**Alkolik hepatit + SIRS lı hastalarda sepsis tanısında PCT:
1-PCT: Cut-off düzeyi \geq 0.57 ng /dl : S %80, Ö %80
2-CRP : Cut-off düzeyi \geq 2.3 mg/dl (S %80, Ö %75)**

Kronik Kc hastalığı(KKH)'nin PCT'ne etkisi var mı?

KKH: Kronik hepatit / Dekompanse siroz / Kronik Kc yetmezliği

- Yok**
- Kronik Kc hastalığı olanlarda**
- Akut bakteriyal enfeksiyonun en güvenilir biyomarkeri PCT'dir**
- PCT ≥ 0.5 ise duyarlılığı %95 ve Özgüllüğü %80 dir**

Qu et al. Medicine 2016.

Kronik Kc hastalığı(KKH)'nin PCT'ne etkisi var mı?

KKH: Kronik hepatit / Dekompansé siroz / Kronik Kc yetmezliği

Table 3

Area under the curves (AUC) of the receiver operating characteristic for procalcitonin (PCT), leukocyte count (WBC), percentage of neutrophils and the best cut-off values to detect bacterial infection from patients with liver disease.

Biomarkers	AUC (95% CI)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden's index (%)
Total					
PCT, ng/mL	0.923 (0.889–0.950)	0.53	94.4	79.9	74.3
WBC, cells $\times 10^9 /L$	0.676 (0.622–0.727)***	6.35	54.4	75.38	29.78
		10	21.6	95.98	17.58
N, %	0.778 (0.729–0.822)***	63.2	82.40	62.81	45.21
		75	39.2	87.92	27.12
Group 1					
PCT, ng/mL	0.994 (0.937–1.000)	0.67	100.0	96.92	96.92
WBC, cells $\times 10^9 /L$	0.708 (0.587–0.810)*	6.39	80.0	73.85	53.85
N, %	0.858 (0.754–0.930)****	67.5	80.0	83.08	63.08
Group 2					
PCT, ng/mL	0.877 (0.809–0.927)	0.53	88.46	79.27	67.73
WBC, $\times 10^9/L$	0.672 (0.586–0.750)***	6.65	42.31	86.59	28.90
N, %	0.731 (0.731–0.804)**	63.2	76.92	62.20	39.12
Group 3					
PCT, ng/mL	0.903 (0.835–0.949)	0.61	95.59	71.15	66.74
WBC, cells $\times 10^9 /L$	0.696 (0.605–0.776)***	4.66	80.88	53.85	34.73
N, %	0.745 (0.657–0.820)**	63.8	83.82	57.69	41.51

Akut Kc yetersizliği 'nin PCT'ne etkisi var mı? → **Var**

Fakat ≤ 3 ng/ml

Table 4. Differences between non-ALF and ALF

	Non-ALF (n = 28)	ALF (n = 16)	P value
Gender (male:female)	12:16	7:9	0.956
Age (year)	39 (20–79)	40 (22–71)	0.877
Etiology (viral:non-viral)	11:17	7:9	1.000
Hepatic encephalopathy (yes:no)	1:27	5:11	0.010
AST (IU/L)	589 (47–3016)	1925 (154–24090)	0.001
ALT (IU/L)	639.5 (51–3612)	2782 (141–14510)	< 0.001
ALP (IU/L)	546 (122–2706)	465.5 (275–617)	0.089
GGT (IU/L)	189 (38–994)	162.5 (27–613)	0.193
Total bilirubin (mg/dL)	1.8 (4.3–5.8)	10 (1.4–40.5)	< 0.001
D/T ratio	0.39 (0.11–0.69)	0.65 (0.3–0.73)	0.013
Creatinine (mg/dL)	0.66 (0.41–1.17)	0.82 (0.41–6.68)	0.022
CRP (mg/dL)	0.89 (0.06–20.11)	1.3 (0.04–5.93)	0.450
AFP (ng/dL)	28.5 (0.1–56.7)	6.15 (0.7–191.6)	0.290
PCT (ng/dL)	0.165 (0.03–1.08)	0.22 (0.13–2.66)	0.008

L pneumophila pnömonisinde PCT düzeyi

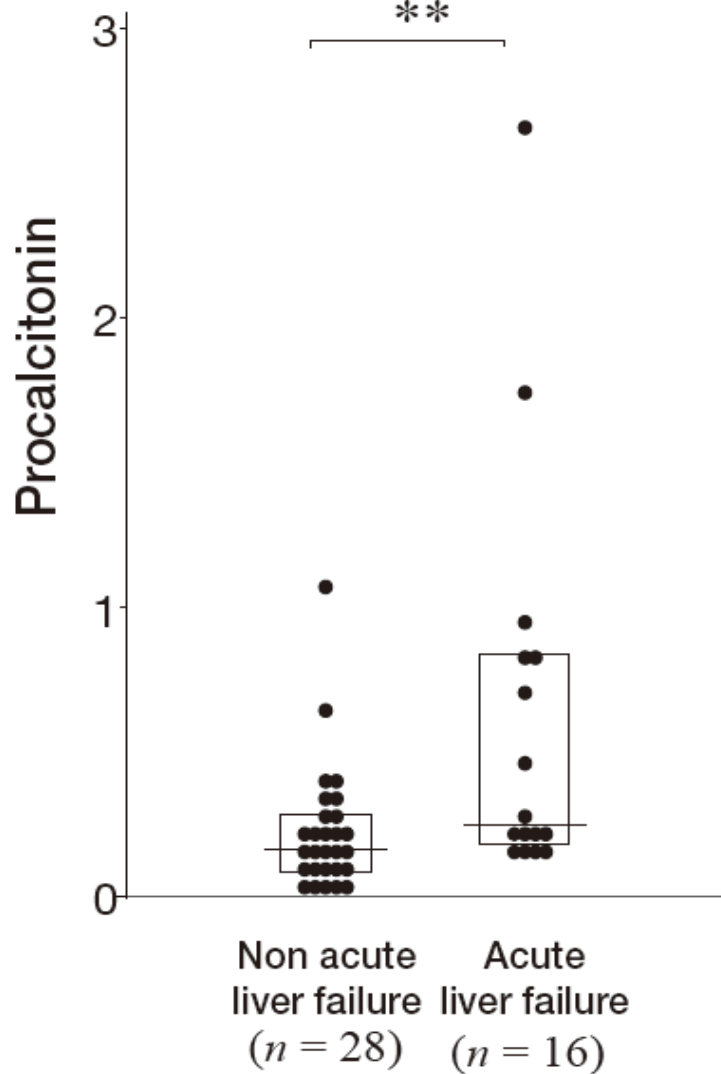
Abstract

Little is known about procalcitonin (PCT) levels in patients with community-acquired pneumonia (CAP) caused by *Legionella pneumophila*. The aim of the present study was to investigate this infection marker in patients admitted with *L. pneumophila* pneumonia in relation to conventional inflammatory parameters, severity of pneumonia upon admission and clinical outcome. Eighteen patients admitted with CAP caused by *L. pneumophila* serogroup I were retrospectively examined. PCT measurements were carried out during the first week of admission in addition to measurements of C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC) count and registration of severity of pneumonia upon admission (CURB-65 score). The mean PCT level upon admission in patients with *L. pneumophila* pneumonia was 13.5 ng/mL (range 0.3–55.7 ng/mL). Mean CRP level was 397 mg/L (range 167–595 mg/L) and mean WBC count $11.7 \times 10^9/L$ (range $4.5\text{--}20.4 \times 10^9/L$). Initial high PCT levels were indicative of more severe disease as reflected by prolonged intensive care unit (ICU) stay and/or in-hospital death. Patients admitted to the ICU showed significantly higher PCT levels compared with the remaining patients [26.7 ng/mL (range 4.6–55.7 ng/mL) vs. 6.9 ng/mL (range 0.3–29.3 ng/mL); p 0.019]. There was a significant correlation between Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II scores upon ICU admission and initial PCT levels upon hospital admission ($r = 0.86$; p 0.027). Persistently increased PCT levels during treatment were indicative of unfavourable clinical outcome. Conventional inflammatory parameters (CRP and WBC) and the CURB-65 score lacked this discriminatory capacity in our study population. PCT may therefore be a valuable tool in the initial clinical assessment and follow-up of patients with *L. pneumophila* pneumonia.

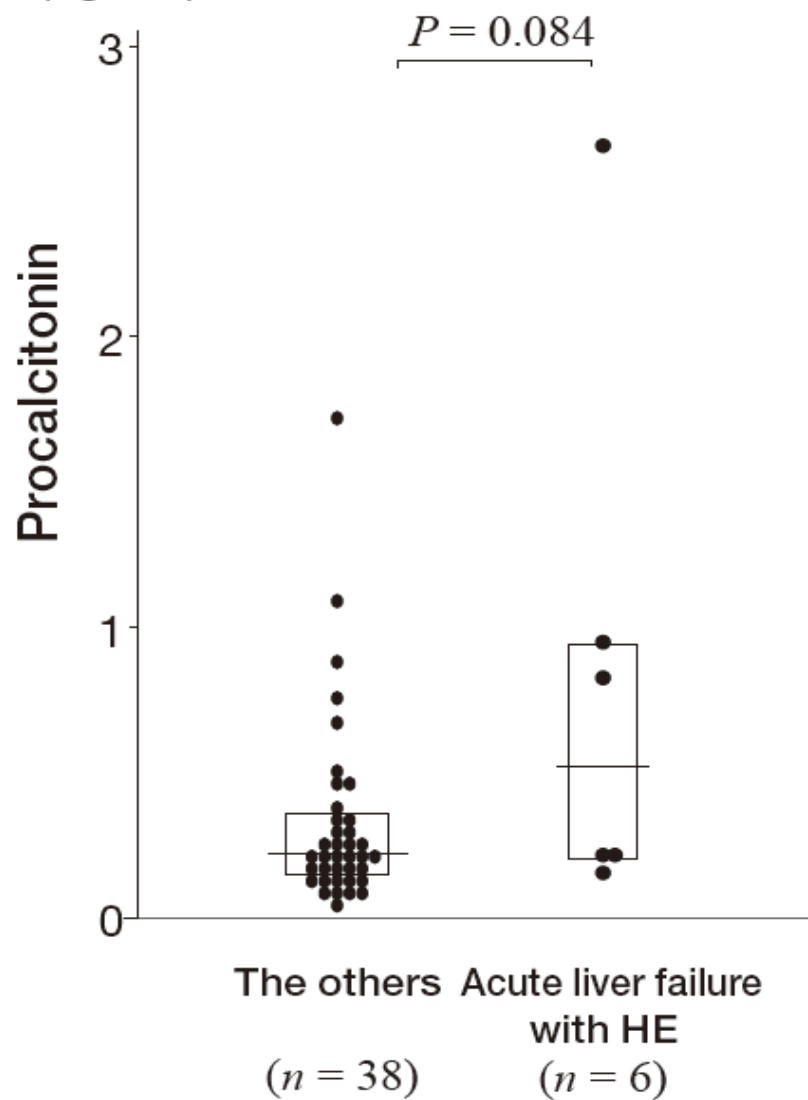
De Jager et al. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1020–1025

A

(ng/mL)

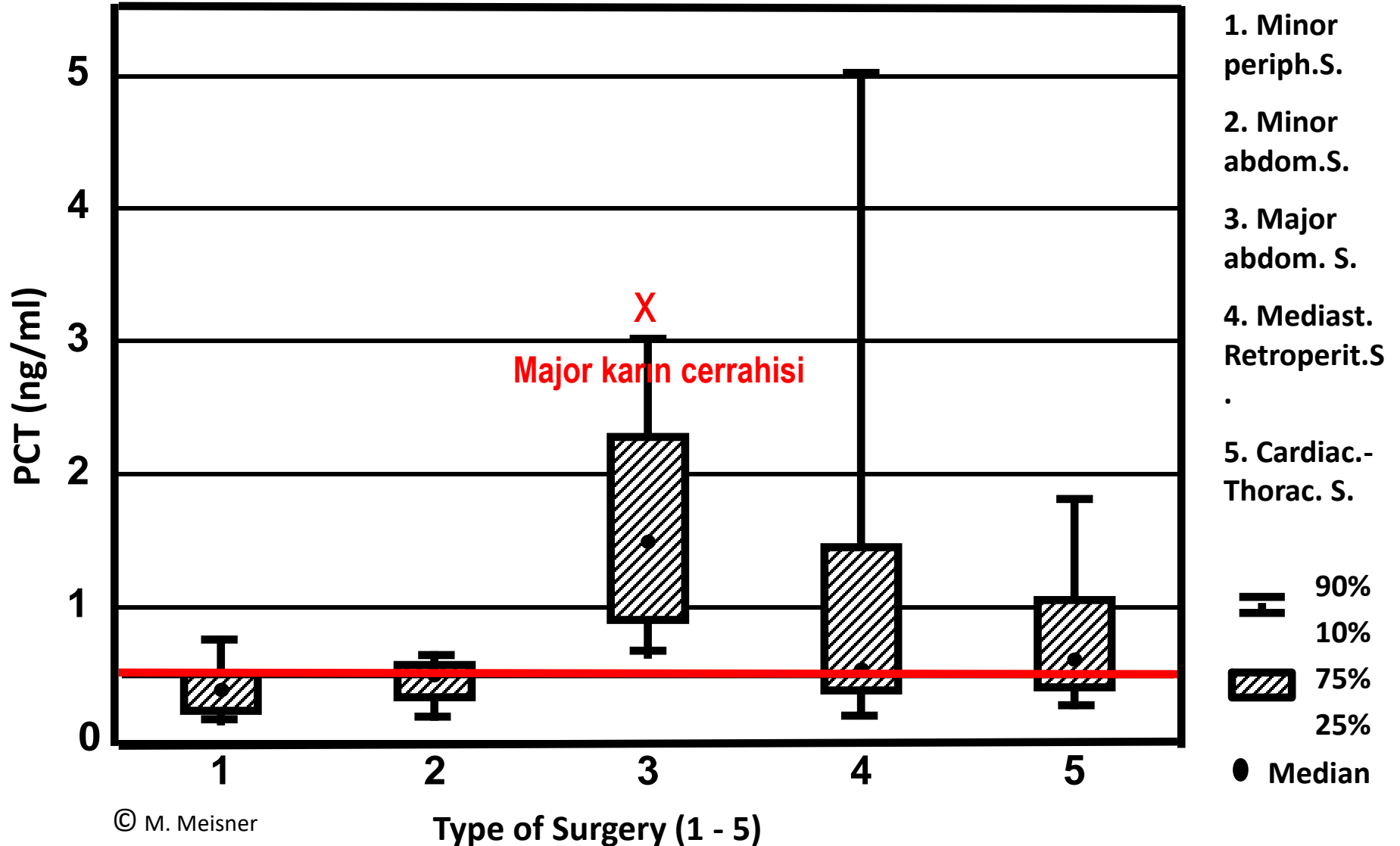
**B**

(ng/mL)



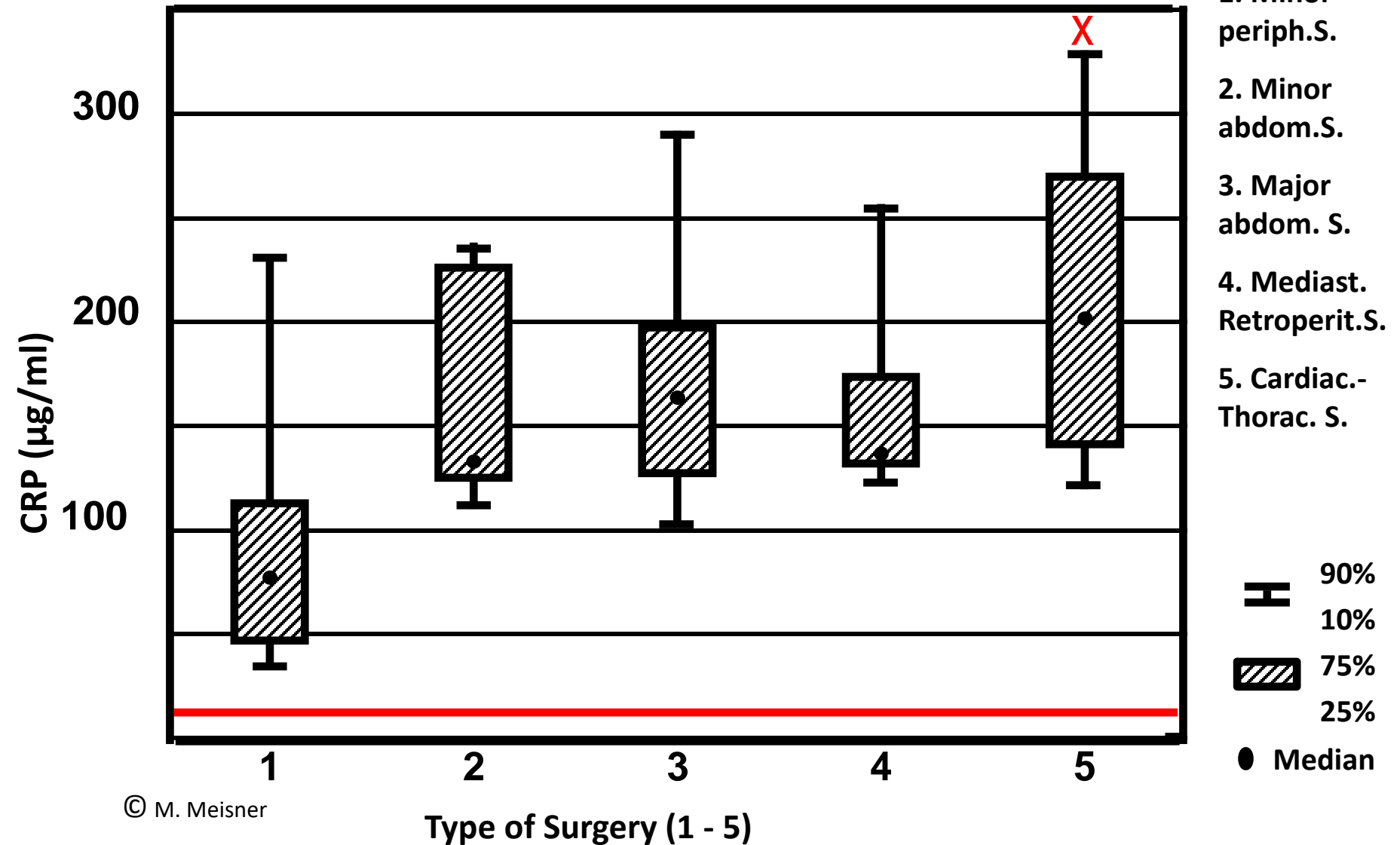
Farklı cerrahi girişimlerde PCT

En fazla majör karın cerrahsinden sonra yükselir (<2 ng/ml)



Farklı cerrahi girişimlerde CRP

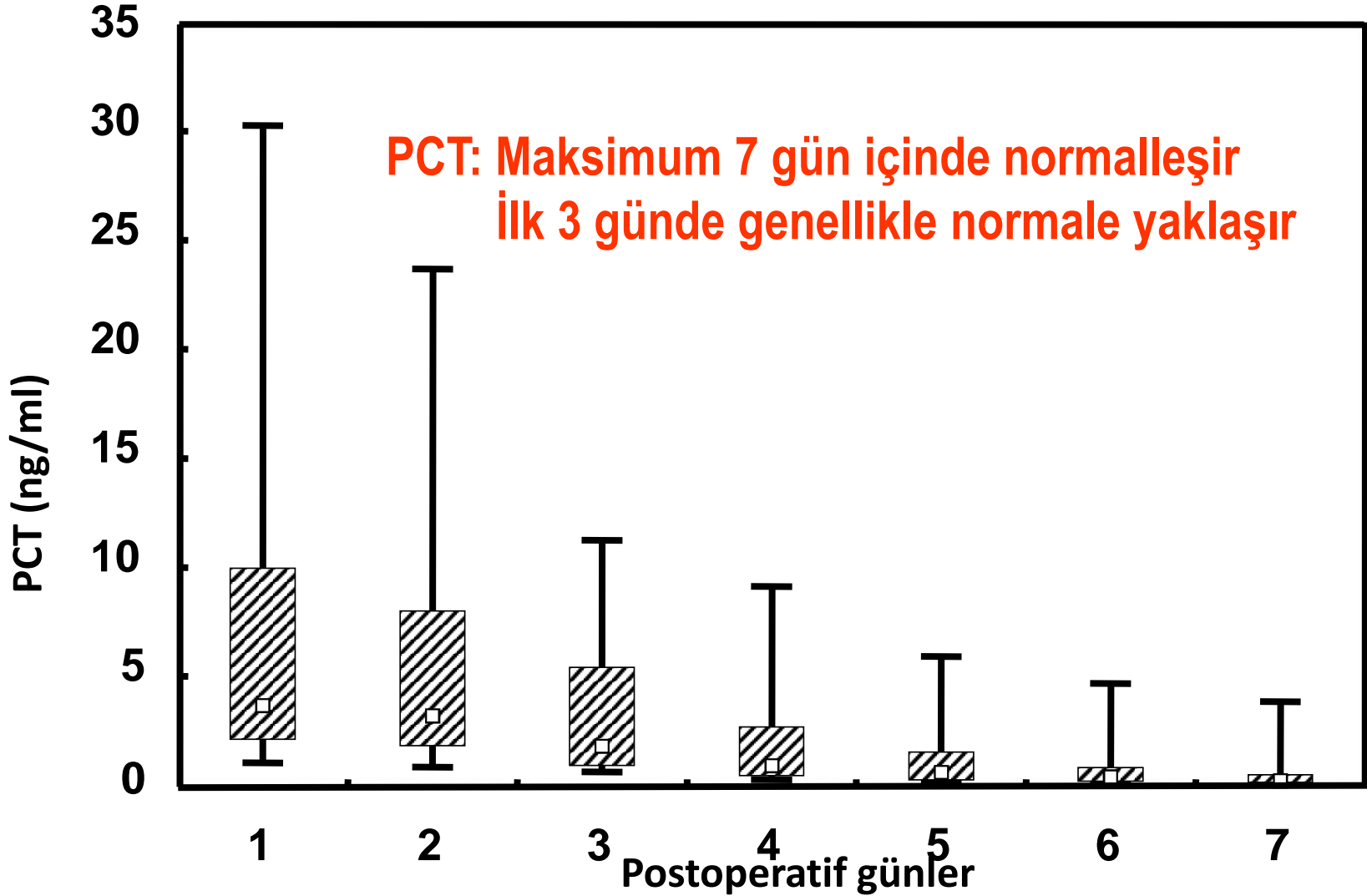
En fazla kardiyo-torasik cerrahiden sonra yükselir (<200 mg/L)



Kardiyak cerrahi sonrası PCT seyri

(Sadece PCT düzeyi artmış hastalarda)

(Postop bakteriyal ateş genellikle ≥ 3 .günde başlar) (2 istisnası var)

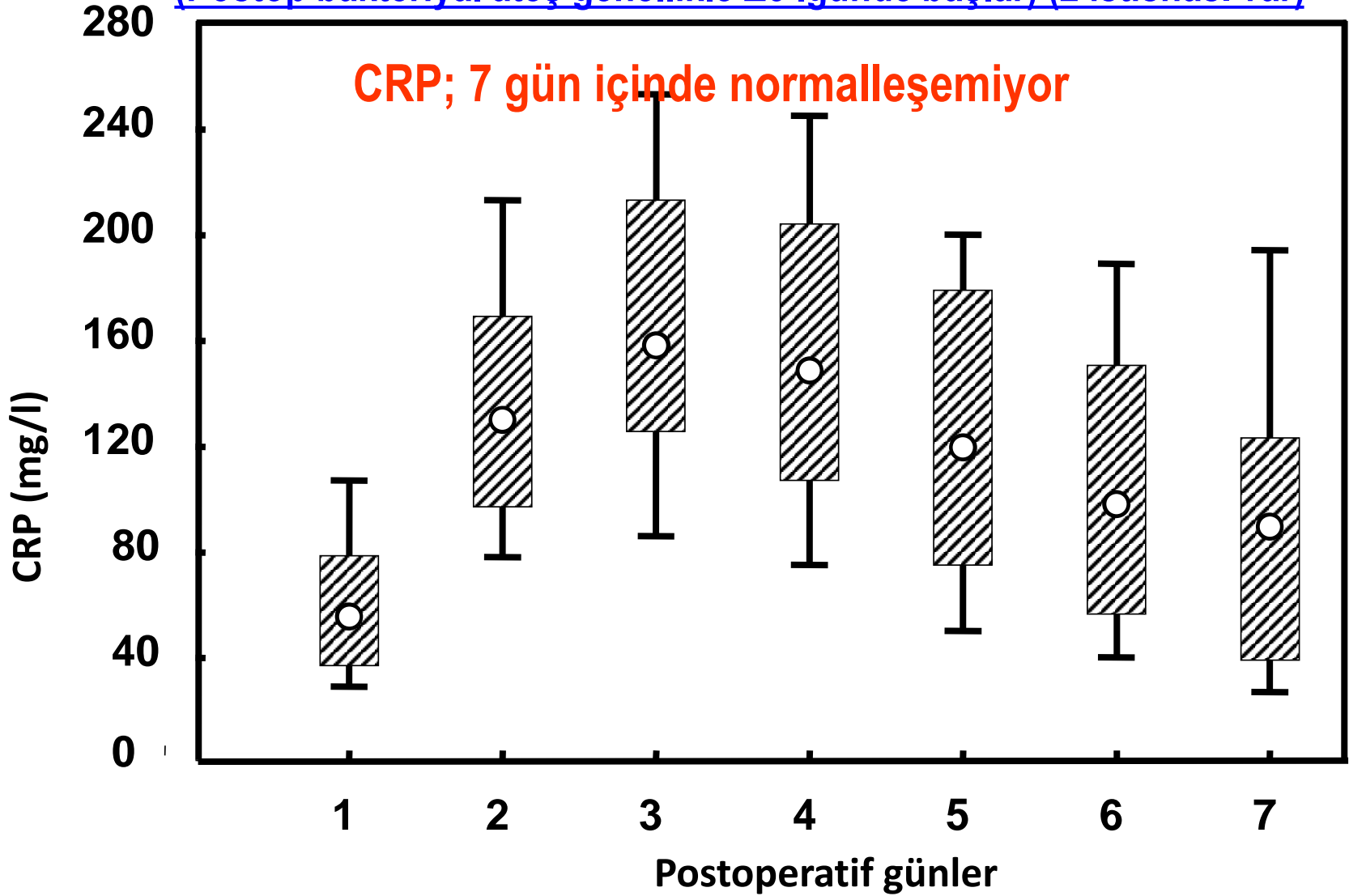


Kardiyak cerrahi sonrası CRP seyri

(Sadece CRP düzeyi artmış hastalarda)

(Postop bakteriyal ateş genellikle ≥ 3 .günde başlar) (2 istisnası var)

CRP; 7 gün içinde normalleşemiyor



Buradan çıkan sonuç→ Post-op

- **CAİ'na ikincil gelişen sepsisi belirlemede**
- **PCT CRP'den daha güvenilir bir biyomarkerdir**
- **Pos-top 3.günden sonra düşmekte olan PCT yükselişe geçerse**
- **CAİ'na ikincil gelişen sepsis düşünölmelidir**

Sonuç olarak;

- **PCT yüksekliğine yol açan ciddi bakteriyal enfeksiyonlarda**
- **Eğer kaynak varsa , kontrolü yapıldıktan sonra**
- **Tedavi süresini, klinik + PCT'e dayalı belirleyebiliriz**



Doğal olan herşey güzeldir
Çünkü onda asıl görülmesi gereken
görür ve hissedersin
İlginiz için teşekkürler



Sağlıklı erişkinlerde CRP yüksekliği dağılımı

	≤3 mg/L	3-10 mg/L	≥10 mg/L
Erişkinler	%60	%30	%10

	0 to 2 mg/L (0 to 0.2 mg/dL)	2 to 3 mg/L (0.2 to 0.3 mg/dL)	3 to 10 mg/L (0.3 to 1.0 mg/dL)	>10 mg/L (>1.0 mg/dL)
All adults	48%	14%	29%	10%
Men	56%	14 %	24%	6%
Women	40%	13%	33%	13%
White	48%	14%	29%	9%
Black	44%	12%	29%	15%
Age 20 to 29	59%	12%	22%	7%
Age >70	36%	17%	34%	13%

Enflamasyonun klinik sınıflaması

I-Akut

II-Kronik

1-Düşük düzeyli enflamasyon: CRP 3-10 mg/L (0.3-1 mg/dL)

2-Düşük düzeyli olmıyan enflamasyon CRP \geq 10 ng/L

a-Hafif: 10-50 (ESH: 20-50 mm/s)

b-Orta: 50-100 (ESH: 50-100 mm/s)

c-Ciddi: >100 (ESH: >100 mm/s): Kesinlikle etiyoloji saptanır