

SEPSİS BİYOMARKERLERİ

DOÇ. DR. POLAT DURUKAN

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ACIL TIP AD,
KAYSERİ

VI. ULUSAL ACIL TIP KONGRESİ
6-9 Mayıs 2010
Antalya

Plan

- Sepsis ve sepsise yakın kavramlar
- Sepsis tanı kriterleri
- Sepsis tanısında sık kullanılan biyomarkerlar
- Araştırma aşamasındaki biyomarkerlar

- **Enfeksiyon** normal konakta, mikroorganizma invazyonu sonucunda ortaya çıkan enflamatuvar yanıttır.

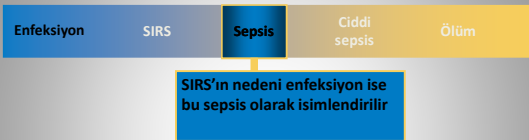
SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

Enfeksiyon **SIRS** Sepsis Ağırsepsis Ölüm

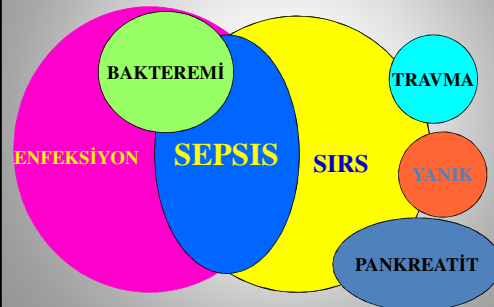
Aşağıdakilerin ≥ 2 'sini içeren özgül olmayan klinik yanıt :

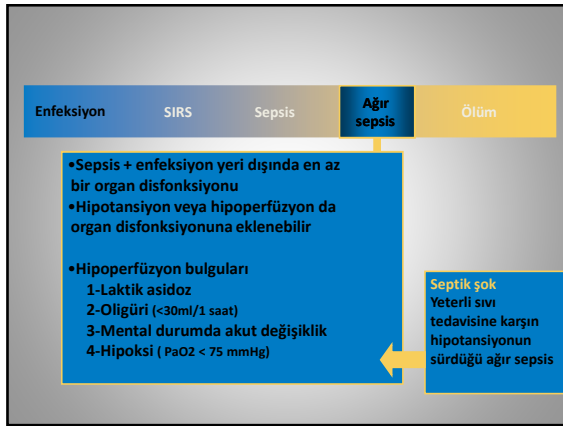
- Ateş: $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp hızı: >90 vuru /dk
- Solunum hızı: $>20/\text{dk}$, veya $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- Lökosit sayısı $>12,000/\text{mm}^3$ or $<4,000/\text{mm}^3$ veya $> \%10$ çomak

The American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)



Sepsis ve SIRS arasındaki ilişki

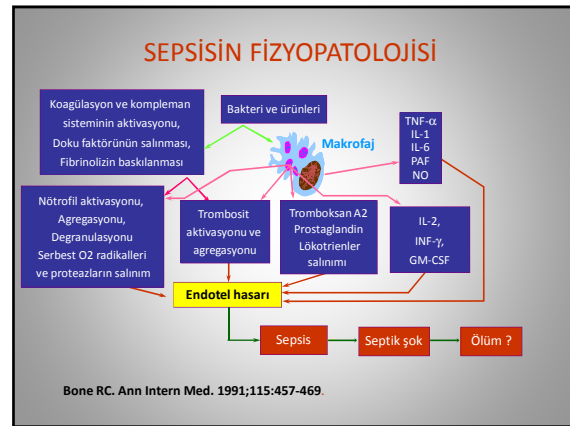




Sepsiste Enflamatuvar Mediyatörler??

Konak Hücre	Proenflamatuvar Mediyatörler	Düzenleyici Mediyatörler	Antienflamatuvar Mediyatörler
Monosit/makrofaq	TNF- α , IL-1, IL-8, IFN-g, doku faktörü, prostonoidler, lokotrienler, PAF, NO	IL-6, IL-12	IL-1Ra, sTNF α , TGF- β
Nötrofiller	integrin ekspresyonu, superoksit, TNF- α IL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN-g, TNF- α	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		
Trombositler	serotonin, prostonoidler	PDGF	
Plazma komponentleri	koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP	

BPI, bakteriyel/permeabilite arttırıcı protein; CRP, C-reaktif protein; ICAM, hücre içi adezyon molekulu; IFN-g, interferon g; IL-1Ra, interleukin-1 reseptör antagonisti; LBP, lipopolisakkarid bağlayan protein; NO, nitrik oksit; PAF, trombosit aktive eden faktör; PDGF, trombositten açığa çıkan büyüme faktörü; sIL-2r, solubl IL-2 reseptör; sTNF α , solubl TNF reseptör; TGF- β , transforming



Epidemiyoloji

- 1995: 6 milyon kayıt inceleniyor
- Senede 750,000 ağır sepsis görülüyor (3/ 1000)
- Mortalite %28.6 (250,000 ölüm)
- Gelecek 15 yılda 1.1 milyon yeni vaka görülmesi öngörülüyor.
- Solunum sistemi vakaların yaklaşık %40'ının kaynağı
- İkinci sırada genitoüriner ve abdominal kaynaklar %11

-CCM 2001, 29: 1303-1310

SEPSİS TANI KRİTERLERİ

Kanıtlanmış veya kuvvetle şüphelenilen enfeksiyon varlığı

-Genel parametreler

- Ateş ($>38.3^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$)
- Kalp atım hızı $>90/\text{dk}$ veya yaş için normal değerden >2 SD
- Takipne veya respiratuar alkaloz (solunum sayısı $>20/\text{dakika}$ veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg)
- Mental durum değişikliği
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi 24 saatte >20 mL/kg
- Hiperglisemi (diyabetin olmadığı durumlarda plazma glikozu >120 mg/L)

SEPSİS TANI KRİTERLERİ**-Enflamatuvar Parametreler**

- Lökositoz ($>12000/\mu\text{l}$)
- Lökopeni ($<4000/\mu\text{l}$)
- $>10\%$ immatür (çomak) formun olduğu normal beyaz küre sayısı
- Plazma CRP'nin normal değerden >2 SD
- Plazma prokalsitonin (PCT) değerinin normal değerden >2 SD

SEPSİS TANI KRİTERLERİ**- Hemodinamik parametreler**

- Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncının <90 mmHg, ortalama arteriyel basıncın <70 veya sistolik kan basıncının yetişkinlerde >40 mmHg düşmesi veya yaşa göre normal değerden <2 SD olması)
- Mikst venöz oksijen saturasyonu $>70\%$
- Kardiyak indeks >3.51 L/dk/m²

SEPSİS TANI KRİTERLERİ**- Organ disfonksiyon parametreleri**

- Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$)
- Akut oligüri (en az 2 saat idrar çıkışı <0.5 mL/kg/st)
- Kreatininde ≥ 0.5 mg/dL artış
- Koagülasyon anormallikleri (INR >1.5 veya aPTT >60 s)
- İleus
- Trombositopeni (trombosit sayısının $<100.000/\mu\text{l}$)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL)

SEPSİS TANI KRİTERLERİ**- Doku perfüzyon parametreleri**

- Hiperlaktatemi (>1 mmol/L)
- Kapiller doluşta azalma veya deride renk değişikliği

- Enfeksiyon ve sepsisin tanısının koyulması acil bir durumdur.
- Günümüzde en sık kullanılmakta olan ateş, lökositoz ve CRP enfeksiyon tanısındaki özgüllükleri düşük olduğu için sepsis tanı ve takibinde kullanım için yeterli belirteçler değildir. Enfeksiyon olmadan da ateş, lökositoz ve yüksek CRP seviyeleri ortaya çıkabilmektedir.
- Mikrobiyal kültür ise faydalı ancak sonuçlarının çıkması 24 saatten uzun sürdüğü için kullanışlı bir araç değildir.

Crit Care Med 2004; 32:858-872.

- Arteryal hipotansiyon ve laktat gibi daha tipik belirti ve laboratuvar parametreleri daha geç ortaya çıkarlar ve bir organ disfonksiyonu ile birliktedirler ve yüksek mortaliteye işaret ederler.
- Komplikasyonlar ve mortaliteyi azaltmanın en etkili yolu erken ve spesifik tedavidir.
- Sonuçta klinik uygulama için daha iyi sepsis markerlarına ihtiyaç vardır. Halihazırda birçok sepsis biyomarkeri mevcuttur. Ancak bunların tanılal değerleri değışkendir.

- Bazıları sadece enflamasyonun şiddetini gösterir (IL-6).
- Bir kısmı enfeksiyona tepki verir ancak konak cevabını çok iyi yansıtmaz [endotoksin, Lipoprotein binding protein (LBP), myeloid hücrelerindeki tetikleyici reseptör (TREM)].
- Bazı yeni markerler ile ilgili klinik tecrübeler ise sınırlıdır (TREM, Mid-pro atrial natriüretik peptid).

Prokalsitonin

- Prokalsitonin (PCT), 116 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir ve tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir.
- Klinik ihtiyaç ve kriterleri oldukça iyi karşılayan, iyi tanımlanmış bir sepsis biyomarkeridir.
- Birçok çalışma göstermiştir ki prokalsitonin, ateş, lökositöz, laktat, CRP ve hatta IL-6 veya IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerden bile daha iyidir.

Prokalsitonin

- Sadece muhtemel bakteriyel enfeksiyonu göstermekle kalmaz, aynı zamanda enfeksiyonun sepsis, ağır sepsis veya septik şoka gidişini de gösterebilir.
- Hem enfeksiyona hem de enflamasyona iyi yanıt verir; böylece tedaviyi yönlendirmede etkin olur.
- Antibiyotik tedavisinin de PCT tarafından yönlendirilebileceği gösterilmiştir.
- Ayrıca, invaziv bakteriyel enfeksiyonların tanısı, yenidoğan ve çocuklarda sepsis tanısında da kullanımla endikasyonu bildirilmiştir.

Prokalsitonin

- Çok stabil bir proteindir ve yarılanma süresi 25-30 st'tir.
- Oda ısısında stabil, sığağa, donmaya ve erimeye dayanıklıdır.
- PCT'nin 0.5 ng/mL'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir.
 - 0.5-2 ng/mL.....Hafif yükselmiş
 - >10 ng/mL.....Yüksek
 - 1000'e kadar ulaşan değerler.....Çok yüksek

Prokalsitonin

- Bu kadar yüksek PCT değerleri sadece ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de MOF ve sepsisin hiperenflamatuvar evresinde görülür.
- Sepsis dışında nöroendokrin tümörler, travma, yanıklar, cerrahi, enfeksiyöz olmayan enflamasyon (inhalasyon yaralanmaları, akciğer aspirasyonu, pankreatit, mezenterik enfarkt gibi) durumlarda da PCT düzeyi artar.

Prokalsitonin

- Bakteriyel endotoksinlerin enjeksiyonundan sonra PCT hızla artar; bu, proenflamatuvar sitokinlerde meydana gelen indüksiyona bağlıdır. Bu artış, TNF- α ve IL-6 artışından sonra gelmektedir.
- Endotoksin enjeksiyonu sonrasında TNF- α 90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada zirve değerine ulaşmaktadır.
- PCT konsantrasyonları ise 3-6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8. saatlerde en yüksek değerlere ulaşmaktadır.

- PCT artışına rağmen, endotoksin enjeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişme izlenmemektedir.
- Enflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra PCT değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok sonra gelmektedir.
- Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF- α ve IL-6'dan sonra, CRP'den önce arttığı gösterilmiştir.

IL-6

- IL-6, enflamatuvar cevabın şiddetini gösteren, bakteriyel enfeksiyona spesifik olmayan güvenilir bir parametredir.
- Sepsisin şiddeti ile orantılı olarak IL-6 düzeyi artmaktadır.
- Cerrahiden sonra, otoimmün bozukluklarda, transplant rejeksiyonunda ve viral enfeksiyonlarda artar. İmmün supresyon IL-6 cevabını azaltır.
- Neonatal sepsiste genellikle biyomarker olarak kullanılır.
- PCT'nin, sepsisin seyri ve prognozunda IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmiştir.

-Crit Care Med 2001; 164:396-402
-Crit Care Med 2000; 28:977-983

IL-8

- IL-8 plazma konsantrasyonları enfeksiyon dışı etiyolojilerde anlamlı düzeyde farklıdır.
- Ödematöz ve steril pankreatitli hastalar ile enfeksiyöz pankreatitli hastalar karşılaştırıldığında IL-8'in, PCT'ye göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir.

CRP

- Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş PCT'de görülmemektedir.
- Tekrarlayan endotoksin enjeksiyonları TNF- α ve IL-6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, PCT değerlerinde belirgin bir azalma yapmadığı saptanmıştır.
- PCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden enflamasyonu göstermektedir.

- CRP karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteinidir.
- PCT'ye benzer şekilde enfeksiyonlarda ve özellikle de bakteriyel enfeksiyonlarda yükselir.
- CRP, enfeksiyonların seyrinin izlenmesinde de kullanılabilecek bir belirteçtir. Ancak, PCT'den farklı olarak hafif enflamatuvar reaksiyonlarda da artar.
- CRP plazma düzeyleri viral enfeksiyonlar, transplantasyonu takiben gelişen akut rejeksiyonlar, cerrahi sonrası gibi durumlarda yükselebilmektedir.

CRP

- Ciddi enfeksiyonlar, sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda CRP'nin duyarlılığı PCT'den yüksek, ancak özgüllüğü daha düşük bulunmaktadır.
- Bu yüksek duyarlılık bazı klinik durumlarda yararlı olabilir de yoğun bakım hastalarında bir sakinca olarak yorumlanmaktadır.
- Bunun nedeni, enfeksiyon düzeldiği ya da septik tablo gerilediği halde CRP düzeylerinin hala yüksek değerlerde ölçülebilmesidir.
- Ayrıca akut bakteriyel enfeksiyon bulunmadığı durumlarda da patolojik CRP değerleri saptanmıştır.

CRP

- Sonuçta, CRP enflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; özgül olmayan uyarılarla da indüklenmekte, PCT'den daha yavaş olarak artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde saptanmakta, bakteriyel enflamasyonu diğerlerinden ayırmada yetersiz kalmaktadır.
- PCT bu nedenlerden CRP ve sitokinlere göre klinik durum ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir.

- Farklı klinik durumlarda yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonlar ve enflamatuvar hastalıklarda PCT artışının önemsiz olduğu (nadiren 1 ng/mL'yi aşabileceği), buna karşın bakteriyel kökenli ciddi sistemik enfeksiyonlarda PCT serum konsantrasyonunun 20 ng/mL'den 200 ng/mL'ye kadar ulaşabileceği ve serum düzeylerindeki artışın hastalığın şiddeti ile uyumlu gibi gözlemlendiği bildirilmektedir.

- Sepsis ile SIRS ayırıcı tanısında prokalsitonin duyarlılığı %85, özgüllüğü %91 olarak bildirilmiştir.
- PCT'nin 2 ng/mL ve üzeri eşik değerleri için, sepsis ve septik şok tanısında duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %86 olarak bildirilmiştir.
- Yetişkinlerde PCT, septik şok ile kardiyojenik şokun ayırımında CRP, IL-6 ve TNF'den daha iyi bir belirleyicidir.

-Intensive Care Med 2000; 26: 148-52.
-Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997; 35: 597-601

- Yapılan bir çalışmada PCT yüksekliği ile septik sok, pozitif kan kültürü ve mental disfonksiyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada PCT seviyesindeki yüksekliğin septik şoku, SIRS ve enfeksiyonun diğer evrelerinden ayırmada önemli olduğu bildirilmiştir.

Pak J Biol Sci 2009; 12: 393-6

Endotoksin

- Uzun yıllardır sepsis ve enfeksiyonlar için muhtemel tanısal araç olarak düşünülmektedir.
- Ancak, uygunsuz seviye artışı, değişik hasta gruplarında değişken sensitivite ve spesifisite, hastalığın şiddeti ile uyumsuzluk ve hasta yanıtı klinik kullanımı desteklememektedir.
- "Endotoksin aktivite ölçümü" oldukça sensitif tam kan analizine dayanan bir yöntemdir.
- Gram (-) enfeksiyon ve sepsis tanısında yüksek negatif prediktif değeri vardır.

Endotoksin

- Özellikle yoğun bakım hastalarında ciddi bakteriyel enfeksiyon ve sepsisi dışlamada başarılı olduğu bildirilmiştir.
- Yatış gününde Gram (-) enfeksiyon için %85.3 sensitivite, %44 spesifisite, %98,6 NPV'ye (%95 confidence interval) sahip olduğu bildirilmiştir. Herhangi bir enfeksiyon için NPV değeri %94.8 olarak bildirilmiştir.
- Sepsis ve enfeksiyon dışlanması için iyi bir marker olmasına rağmen, konak cevabını iyi yansıtmamaktadır.
- Klinik kullanımı sadece YB ünitesine yatırılmış hastalarda sepsis ve enfeksiyonun dışlanması ile sınırlıdır.

J Infect Dis 2004; 190:527–534

Araştırma altındaki biyomarkerlar

- Bu markerlardan bazıları klinik kullanım için potansiyel olarak görülmektedir, ancak PCT'nin aksine kullanım alanları sınırlıdır.

Koagülasyon sistemi markerları

- Rekombinant insan aktive protein C'nin (rhAPC) sepsis ve septik şok tedavisindeki başarısı sebebiyle , koagülasyon sisteminin sepsis patofizyolojisindeki yeri yeniden değerlendirilmiştir.
- Eğer koagülasyon parametrelerinde anormallik tespit edilirse mortalite artar.
- PTT, D- Dimer, AT III, Prot C

- **Bileşik koagülasyon skoru:** Koagülasyon sisteminin 4 parametresinden oluşan skor, yüksek mortalite riskini belirleyen basamaklı lojistik regresyon modelinin sonuçlarına göre belirlenmiştir.
- Sonuçla korelasyon günümüzün sensitivite ve spesifisite ihtiyaçlarına cevap vermemektedir.

Triggering reseptör expressed on myeloid cells 1 (TREM-1): bakteriyel enfeksiyonun bir markeri

- TREM-1 , nötrofillerde tanımlanmış bir hücre yüzey reseptörüdür. Mikrobiyal olaylarda hücre yüzeyindeki TREM-1'de up regülasyon görülür.
- Çözünabilir TREM-1 (sTREM-1) sepsiste artması sebebiyle bir biyomarker adaydır. sTREM-1 en tanımlayıcı, ayırt edilebilir değere sahip parametre olarak bildirilmiştir (%95 CI). Bundan sonra da PCT (%85 CI) ve CRP (%77 CI) gelmiştir .
- Klinik yararlılığı daha ileri çalışmalarla araştırılmalıdır.
- -Ann Intern Med 2004; 141:9–15.

Lipoprotein bağlayıcı protein (LBP)

- Endotoksine bağlı immün cevapta bir akut faz proteinidir.
- Endotoksin, CD14 hücrelerine bağlanır ve enflamatuvar cevabı başlatır.
- Febril nötropenili hastalarda 46.3 mg/L cut off değeri ile %100 sensitivite ve spesifisiteye sahiptir.
- Ancak, LBP yavaş bir indüksiyon , eliminasyona sahip olduğundan enflamasyonun şiddeti iyi belirlenemeyebilir.

Mid Pro-atriyal Natriüretik Peptid

- Primer olarak KKY'nin markeridir.
- Mid Pro-atriyal Natriüretik Peptid ve B tipi natriüretik peptid sekresyonu için ana sinyal sağ atrium duvar gerilimi ve atrial distansiyondur.
- Septik şok hastalarında ANP'nin gösterdiği miyokardiyal depresyon yüksek mortalitenin göstergesidir.
- ANP'den daha uzun yarılanma ömrüne sahip olduğu için popülerdir.
- Başvuru gününde yaşayan hastalarda yaşamayanlara göre seviyesi daha yüksektir.
- Ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

miR-146a ve miR-223

- Mikro RNA'lar son zamanlarda biyomarker olarak serumda tespit edilmeye başlanmışlardır.
- Tanısal değerleri kanser ve ilaca bağlı karaciğer hasarında göze çarpmaktadır.
- SIRS ve normal kontrollere göre sepsis hastalarında anlamlı derecede azalmaktadır.
- Sepsis biyomarkeri olarak yüksek sensitivite ve spesifisitede hizmet edecek gibi belirmektedirler.

CD64

- Nötrofil CD64 ekspresyonu ciddi enfeksiyon ve sepsis için ileri bir laboratuvar endikatörü olarak sunulmuştur.
- PMN CD64 ile CRP ve PCT gibi akut faz reaktanları arasında orta derecede korelasyon tespit edilmiştir. Çözünebilir CD163'ün diğer parametrelerle korelasyonu zayıf olarak bulunmuştur.

• Critical Care 2007, 11(Suppl 4):P20doi:10.1186/cc5999

HMGB-1 (High Mobility Group Box 1)

- Lipopolisakaritlerin indüklediği şokta geç marker olarak göze çarpmaktadır.
- MOFS'de marker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.
- İleride sepsise bağlı organ yetmezliğinde bir biyomarker olarak kullanılması planlanmaktadır.

Selenoprotein P

- Serum selenyum konsantrasyonu kritik hastalıklarda düşmektedir ve kötü prognozun göstergesidir.
- Serum selenyumunu genellikle hepatik selenoprotein P içinde muhafaza edilmektedir.
- Daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkürler