

VLERËSIMI I PROKALCITONINËS SI MARKUES I SEPSISIT NË PACIENTËT ADULT

EDMOND PUCA, PËLLUMB PIPERO, ARBEN PILACA, ILIR AKSHIJA,
DHIMITER KRAJA, ENTELA Y PUCA*

Summary

ESTIMATION OF PROCALCITONIN (PCT) AS A MARKER OF SEPSIS IN THE ADULT PATIENTS

Diagnosis of sepsis is difficult, particularly in patients where signs of sepsis may be present in the absence of a real infection. **Procalcitonin (PCT)** is an innovative and highly specific marker for the **diagnosis of bacterial infections and sepsis**. Procalcitonin supports early diagnosis and clinical decision making which could **direct an effective therapy**.

Objection: The study aimed was to assess the value of white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), PCT for the diagnosis of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis. In Albania, PCT has been used as a serum marker for bacterial sepsis since May, 2010.

Methods. We evaluated: WBC, CRP, and PCT in 110 patients presented in our hospital. We used Elycsys BRAHMS PCT test Electro Chemiluminescent Immunoassay (ECLIA) for the determination of Procalcitonin. We evaluate those parameters in three subgroups: 32 patients with sepsis, 60 patients with SIRS, and 18 patients as control group. The cut off for positivity was ≥ 2 ng/ml.

Results. In sepsis subgroup mean age was 47.2 years old ± 21.7 SD. Average value of PCT, PCR and WBC were respectively 21.32ng/ml, 102.3ng/l and 13.134×10^3 cells/mm³. In SIRS subgroups mean age was 41.9 years old with ± 15.9 SD and the average value of PCR, WBC were 74.3ng/l and 11.137×10^3 cells/mm³, but PCT was ≥ 2 ng/ml. In control group mean age was 44.3 years old with ± 25.24 SD, and WBC, PCR and PCT were in normal value respectively ($3.5-10 \times 10^3$ cells/mm³), (0-5ng/l) and (0.5-2ng/ml).

Conclusions. The serum concentration of PCT is specifically elevated in sepsis patients. However, the evidence of it in infectious diseases is limited. The diagnostic model based on the laboratory parameters, using the combined predictors of PCT, CRP and WBC, can be a useful means for predicting early-onset of sepsis.

Key word: Sepsis, SIRS, procalcitonina,

Sepsisi është një sindrom mjaft serioz me një morbozitet dhe mortalitet akoma të lartë pamvarsisht terapisë specifike dhe suportive që aktualisht ekziston (1,2,3). Sepsisi është përkufizuar si përgjigje inflamatore sistemike e organizmit (SIRS) si pasojë e një shkaktari mikrobik. Ky përkufizim ka marrë

formën përfundimtare në konferencën konsensuale të vitit 1992 e organizuar nga ekspertë ndërkombëtarë të dy shoqatave të mëposhtme:

American College of Chest Physicians dhe Society of Critical Care Medicine (1).

Tabela nr.1. Përkufizimi i sepsit sipas konferencës së ACCP/SCCM në 1992

Evidentimi mikrobiologjik i shkaktarit infektiv ose klinikisht i dukshëm në prani të të paktën dy kritereve të SIRS-it
Temperaturë $>38^{\circ}\text{C}$ ose $<36^{\circ}\text{C}$
Frekuenca kardiake >90 rrahje/minut
Frekuenca respiratore >20 /minut ose $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
Leukocyte >12000 qel/ μL ose <4000 qel/ μL

Sipas kësaj konference sepsisi është përkufizuar si presencë e të paktën dy prej kriterëve të mësipërme të SIRS-it si pasojë e një shkaktari mikrobik të konfirmuar ose shumë të dyshuar. Sepsisi i rëndë është përkufizuar me prezencën e sepsisit të shoqëruar me disfunktion organor, ndërsa shoku septik është përkufizuar si sepsis me hypotension (1,2).

Duke parë konceptimin e sepsisit kjo konferencë kishte mangësi të dukshme në vlerësimin adekuat të sepsisit, sepse ajo e përkufizonte sepsisin vetëm në bazë të parametrave klinik, gjë e cila ishte mjaft konfunduese për mjekun klinikist. Kështu më 2001 u mbajt një tjetër konferencë nga ACCP/SCCM ku definicioni i sepsisit përkufizohej jo vetëm në parametra klinik por dhe në ato laboratorik (2).

Tabela nr.2. Kriteret diagnostikë të sepsisit të vendosura nga konferenca konsensuale e vitit 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS

Variablat e përgjithshme
Temperaturë >38.3°C Hipotermi < 36°C
Frekuenca kardiakë >90 rrahje/min ose >2 DS nga vlera normale e moshës
Takipne
Alterim i statusit mental
Edema sinjifikante ose bilanc pozitiv i lëngjeve (>20 mL/kg gjatë 24 orëve)
Hiperglicemi, glicemia >120 mg/dL ose 7.7 mmol/L në mungesë të diabetit
Variablat Infamatorë
Leukocitozë (EBC >12,000 qel/mm ³) Leukopenia (EBC <4000 qel/mm ³) Numri i leukociteve normal por me > 10% qeliza të papjekura
Proteina C Reaktivë >2 SD mbi nivelin e vlerave të normës
Procalcitonina plasmatike >2 SD mbi nivelin e vlerave të normës
Variablat Hemodinamik
Hipotension arterial (Presioni Sistolik (PS) <90 mmHg,
Presioni arterial mesatar <70 mmHg, ose rënje e PS >40 mmHg tek adultët ose <2 SD më poshtë se norma e moshës)
Saturimi venoz i oksigjenit, SvO ₂ >70%
Indeksi kardiak >3.5 L/min_1.M_23
Variablat e disfunktionit Organor
Hipoxemia arteriale (PaO ₂ /FIO ₂ <300)
Oliguri akute (diureza <0.5 mL/kg në orë ose 45 mmol/L për të paktën 2 orë)
Rritje e kreatininës >0.5 mg/dL
Crregullime të koagulimit (INR >1.5 ose aPTT >60 sekonda)
Ileus
Trombocitopeni (numri i trombociteve <100,000 µL ⁻¹)
Hiperbilirubinemia (bilirubina totale plazmatike >4 mg/dL ose 70 mmol/L)
Variablat e perfuzionit indor
Hiperlaktatemia (>1 mmol/L)
Ulja e rimbushjes kapilare

Një ndër këta parametra ishte dhe prokalcitonina te cilën ne e kemi marrë dhe në studim.

Qëllimi i punimit

Qëllimi i këtij studimi, është të vlerësojë rolin e prokalcitoninës (PCT), si një markues ndihmues për mjekun klinikist për diagnostikimin dhe diferencimin sa më të shpejtë të sepsisit si pasojë e infeksioneve bakteriale. Gjithashtu do të përpiqemi të japim një korrelacion midis sepsisit dhe PCT.

Materiali dhe metodat

Studimi ynë është kryer në Shërbimin e Sëmundjeve Infektive, Qendra Spitalore Universitare, Tiranë. Studimi ynë është prospektiv analitik për të vlersuar rolin e PCT në pacientët e suspektuar për sepsis apo shok septik. Rastet janë marrë në

periudhen Maj 2010 - Janar 2012. Prokalcitonina është marrë brenda 24 orëve të para të paraqitjes së pacientit në spital. Në rastet që kemi patur me SIRS, dyshim si pasojë e infeksionit, ne jemi përpjekur të masim vlerën e PCT dhe ta lidhim këtë me shkaktarin mikrobik pathogen infeksioz, që ka dhënë kuadrin klinik. Pacientët janë selektuar me SIRS, sepsis apo shok septik sipas përkufizimit të sepsisit të bërë në konferencën ndërkombëtare të sepsisit në vitin 1992 dhe 2001 ku sepsisi përkufizohet si SIRS me shkak nga një pathogen infektiv (1,2). Ekzaminimi i PCT është bërë me metodën Elycsys BRAHMS PCT test Electro Chemiluminescent Immunoassay (ECLIA). Në studim është marrë vetëm matja e parë e PCT në momentin e prezantimit në urgjencë apo brenda 24 orëve pasi patienti është hospitalizuar.

Tabela nr.3 Vlerat orientuese të PCT sipas teknikës së përdorur

Vlerat e PCT në ng/ml	Interpretimi
0-0.5	Nuk tregon gjendje septike
0.5-2	E dyshimtë
>2	Tregon gjendje septike

Protokolli

Të gjithë pacientët që kemi marrë në studim janë të regjistruar në database. Pacientët janë selektuar në bazë të diagnosës klinike të dyshuar. Faktor i përbashkët i këtyre pacientëve ishte mosha mbi 15 vjeç dhe prezantimi i tyre në Shërbimin e Sëmundjeve Infektive me temperaturë mbi 38°C. Ndërsa në pacientët si grup kontrolli janë marrë pacientë të cilët kanë qenë pa temperaturë në momentin e paraqitjes në spital ose që kërkonin të bënin një kontroll rutinë.

Nga ky grup kontrolli asnjë nga pacientët nuk kishin të dhëna anamnestike, laboratorike apo serologjike për ndonjë patologji infektive. Për identifikim dhe diagnostikim i infeksioneve lokale

apo sistemike jemi bazuar në të dhënat klinike, laboratorike dhe imazherike. Nga të metat e studimit do të thonim që në fillim se jo tek të gjithë pacientët është arritur të merret hemokultura.

Rezultatet

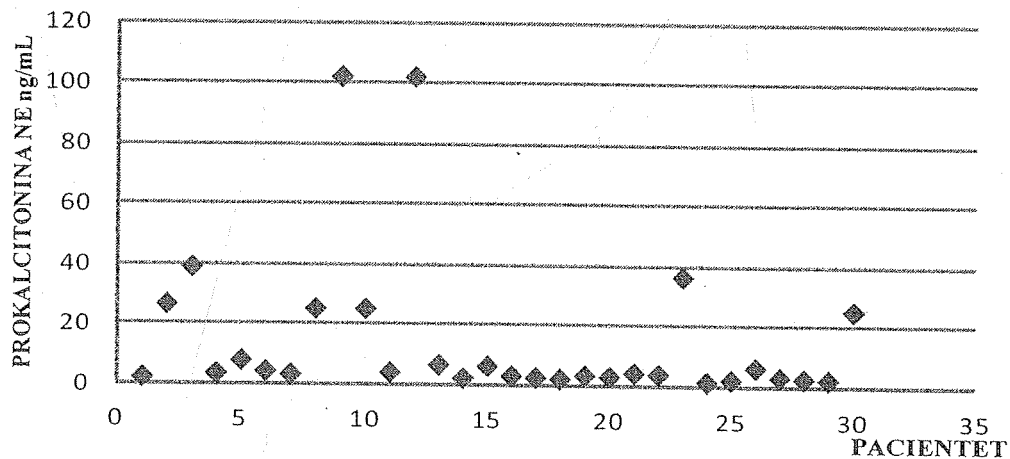
Në studim ne përfshime 110 pacientë (48 femra dhe 62 meshkuj). Theksojmë se të gjithë pacientët janë mbi moshën 15 vjeç, kjo dhe si pasojë e strukturës së spitalit tonë ku Shërbimi i Sëmundjeve Infektive për të rriturit është i ndarë nga fëmijët. Nga këta 32 pacientë (29.0%) ishin me sepsis, 60 pacientë (54.5%) me SIRS dhe 18 pacientë (16.4%) si grup kontrolli.

Tabela nr.4. Ndarja e pacientëve në grupe

	Pacientët me sepsis 32 (29.0%)	Pacientët me SIRS 60 (54.5%)	Pacientët grup kontrolli 18 (16.4)
Numri mesatar i leukociteve	$13.134 \times 10^3 \text{ cells/mm}^3$	$11.137 \times 10^3 \text{ cells/mm}^3$	$6.2 \times 10^3 \text{ cells/mm}^3$
Vlera mesatare e procalcitoninës	21.32 ng/ml	0.316 ng/ml	0.3 ng/ml
Vlera mesatare e PCR	102.3 ng/l	74.3 ng/l	ng/l
Mosha mesatare	47.2 vjec ± 21.7 STD	41.9 vjec ± 15.9 STD	44.3 vjec ± 25.24 STD.

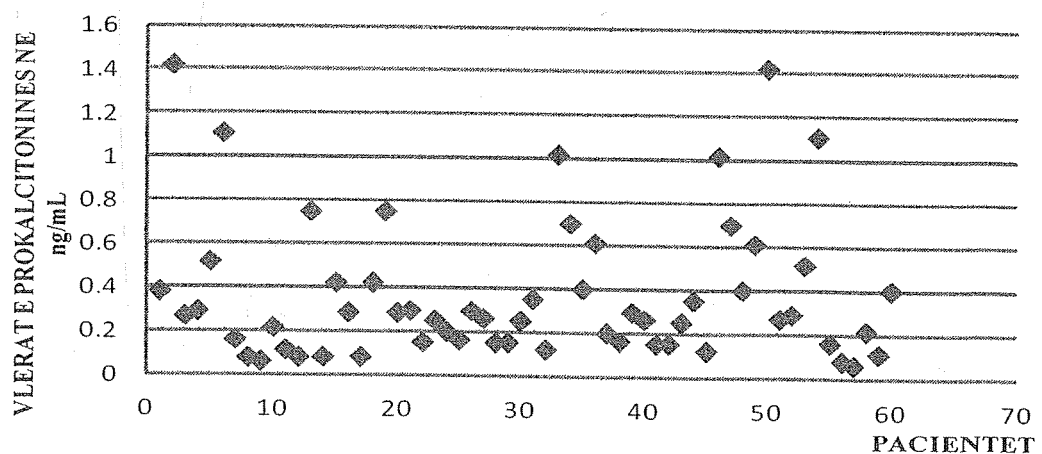
PCT është matur pothuajse vetëm një herë, të certifikuar nga Ministria e Shëndetësisë. Ndërsa si përveçse disa rasteve të ralla, për arsye se ky faktor konfondues do të thonim statusin e tyre imunitar ekzaminim nuk është i rimbursueshëm nga shërbimi në momentin e paraqitjes në spital. shëndetësor, ndaj është kryer me pagesë në laboratorë

VLERAT E PROKALCITONINES NE PACIENTE ME SEPSIS



Grafiku nr.1. Shpërndarja e vlerave të PCT tek pacientët e diagnostikuar me Sepsis

VLERAT E PROKALCITONINES NE PACIENTET ME SIRS



Grafiku nr.2. Shpërndarja e vlerave të PCT tek pacientët e diagnostikuar me SIRS

Ne vumë re një sinjifikancë të lartë statistikore të nivelit të PCT në pacientët me sepsis. Në të dy rastet ka korrelacion ndërmjet numrit të leukociteve dhe niveleve të PCT, ku korrelacionet janë pozitive dhe sinjifikantë, respektivisht;

SIRS	0.316	Sig 0.14
Sepsis	0.605	Sig. 0.000

Megjithatë shikohet që në sepsis ky korrelacion është shumë më i fortë dhe mendohet të lidhet me prezencën e fenomenit mikrobial tek sepsisi që shoqërohet edhe me rritje agresive të PTC. Ndërsa, në rastet me SIRS, që gjithsesi fenomeni mikrobial nuk ekziston ose është i vogël, nuk vihet re i njëjti fenomen. Ndërsa në lidhje me PCR dhe leukocitet vlera të larta u hasën si në pacientët me sepsis ashtu dhe në ata me SIRS.

Diskutimi

Prokalcitonina është një markues mjaft i raportuar për të diferencuar sepsisin nga patologjitë e tjera jo infektive që shoqërohen me SIRS (2). Prokalcitonina është një protein me 116 aminoacide peptidikë, me peshë molekulare afërsisht 14.5 kDa dhe i përket familjes së peptidike të kalcitoninës (3,4). PCT është një prehormon i horminit të kalcitoninës, por PCT dhe calcitonina janë protein krej të ndryshme (3,4). Calcitonina prodhohet ekskluzivisht nga qelizat-C të tiroides si pasojë e një stimuli hormonal, ndërsa PCT prodhohet nga disa lloje qelizash të organizmit si përgjigje ndaj stimujve proinflamatorë, vecanërisht të prodhuara nga bakteret. Qelizat parenkimale (duke përfshirë mëlcinë, mushkërinë, adipocitet dhe muskulin) sigurojnë burimin kryesor për nivelet qarkulluese të PCT në sepsis (4).

Në personat klinikisht të shëndetshëm koncentrimi plazmatik i PCT është gjetur në shifrat nën 0.05 ng/ml, por koncentrimet e saj mund të rriten deri në 1000 ng/ml në pacientët me sepsis, sepsisin e rëndë apo dhe shok septic (3,4). Vlerat e PCT midis 0.5 and 2 ng/ml interpretohen si "zona gri" të cilat mund të quhen të dyshimta ose suspektohet një sindrom septic. Ne këto raste këshillohet që të bëhet edhe një matje tjetër e PCT pas 6 – 24 orësh. Vlerat e PCT mbi 2 ng/

ml janë mjaft sugjeruese për një proces infeksioz me përgjigje sistemike. Induktimi i rritjes së PCT mund të vijë nga shumë stimuj si in vitro ashtu dhe in vivo. Endotoksinat bakteriale dhe citokinat proinflamatorë janë stimujt më të fuqishëm për të nxitur prodhimin e PCT (5,6,7,8). PCT sintetizohet dhe detektohet në serum brenda 4 orëve dhe arrin pikun për 12-48 orë (7). Roli biologjik ekzakt i PCT mbetet akoma i panjohur, sidoqoftë mjaft studime eksperimentale sugjerojnë se PCT mund të luajë një rol patogenetik në sepsis (3). PCT duket që të luajë një rol fiziologjik duke përfshirë ciklin e rregullimit të citokinave, tërheqjen e leukociteve në vendin e inflamacionit, modulimin e sintezës së oksidit të azotit dhe efekt analgjezik jo-steroidal (4,5).

Ajo është një proteinë e qëndrueshme në plazëm dhe në mostrat e gjakut. Në temperaturën e dhomës, mund të ruhet më shumë se 80% e koncentrimin fillestar edhe pas 24 orëve, dhe më shumë se 90% kur ruhet në temperaturë 4°C. Gjysmëjeta plazmatike e saj është 25–30 orë dhe 30–45 orë në pacientët me disfunkcion të shprehur renal. Vlera tepër të larta të PCT hasen në pacientët me sepsis por vecanërisht në ditët e para të sepsisit të rëndë apo shokut septic. Në pacientët me SIRS, vlerat e PCT zakonisht janë hasur nën shifrat <1ng/ml. Sidoqoftë, menjëherë pas traumave, ndërhyrjeve kirurgjikale të mëdha, ne djegiet e rënda ose dhe në neonatet, PCT mund të rritet pamvarësisht një procesi infeksioz (3).

Pas një ataku infektiv, kemi rritje të shpejtë të sintezës dhe clirimit të PCT, kjo si pasojë e produkteve bakteriale dhe endotoxinave ose e citokinave proinflamatorë dhe faktoreve të tjerë, duke reflektuar përgjigjen inflamatorë të infeksionit (4).

Kthimi në vlera normale është i shpejtë dhe në situatë të tilla duhet edhe një matje tjetër për të bërë interpretimin e saj. Infeksionet virale, kolonizimi bakterial, infeksionet lokale, semundjet alergjike, semundjet e autoimunitetit, transplante zakonisht nuk indukojnë një përgjigje sinjifikante të PCT (vlera < 0.5 ng/ml) (3,6).

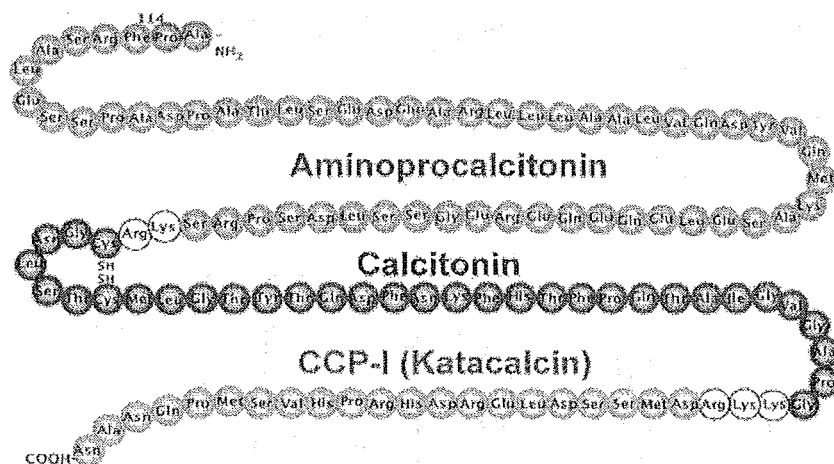


Figura nr1. Skeme figurative e PCT humane

Në njerëzit klinikisht të shëndoshë, niveli i PCT në gjak në 95% të rrethit nuk e kalon vlerën e 0.05 ng/mL. Në infeksionet bakteriale ajo fillon të rritet rreth 3 orë dhe arrin vlerat maksimale pas 6-12 orësh (1).

Shenjat klinike tradicionale të infeksionit dhe testet laboratorike rutine si PCR dhe numërimi i leukociteve shpesh janë të pamjaftueshëm për të vendosur diagnozën apo definitive për të vendosur diagnozën apo dhe mund të jenë dhe çorientues në vendosjen e saj (4). PCT është akoma një ekzaminim me kosto relativisht të lartë për vendet me të ardhura të ulta, sic është dhe vendi ynë, ku dhe sëmundjet infektive kanë një prevalencë të lartë (9). Rritja e vlerave të PCT korrelohet me prezencën e sepsisit, dekursin dhe shërimin e sepsisit tek njerëzit (4).

Në vërejtjen një korrelacion midis sepsisit dhe vlerave të PCT. Sipas studimit tonë ne nuk patëm pacientë me sepsis ku vlera e PCT të ishte nën 0.5 ng/mL, por përkundrazi pacientët me sepsis kishin vlera me të larta se 2.0 ng/mL. Madje u vu re se rritja e numrit të disfunktionit organor shoqërohej me vlera shumë të larta të PCT, sic është rasti me vlerën e PCT 102 ng/mL në një pacient 65 vjeç me insuficiencë hepatorenale dhe encefalopati si pasojë e shkakut mikrobik *Escherichia Coli* dhe vlera 100.2 ng/mL në një pacient me empiemë subdurale.

Ky studim përfshin një numër të madh rastesh të cilët nuk paraqesin sëmundje infektive ose janë të ngjashëm me sepsisin apo dhe me së shumti plotësojnë kushtet e një sindromi inflamator të përgjigjes sistemike. Në të dy rastet ka korrelacion ndërmjet numrit të leukociteve, PCR dhe niveleve të PCT, ku korrelacionet janë pozitivë dhe sinjifikantë,

respektivisht. Megjithatë shikohet që në sepsis ky korrelacion është shumë më i fortë dhe mendohet të lidhet me prezencën e fenomenit mikrobial tek sepsisi që shoqërohet edhe me rritje agresive të PCT. Ndërsa, në rastet me SIRS, që gjithsesi fenomeni mikrobial nuk ekziston ose është i vogël, nuk vihet re i njëjti fenomen. Është për tu theksuar se mjaft studime e shohin PCT si test me specifik se PCR (1,5,6). Ne nuk arritëm të bëjmë analizë kosto-efektivitet midis matjes së PCT, hemokulturave, fillimit të antibiotikoterapisë dhe kohëzgjatjes së saj apo dhe të ditëqendrimit në spital. Sidoqoftë, pamvarësisht se studimi ynë nuk arrin të japë një konkluzion përfundimtar në lidhje me aplikimin e PCT si metodë diagnostikuese e sepsisit bakterial, ne mendojmë se PCT ka më shumë përparsi në lidhje me kohën e marrjes, koston dhe vlerësimin progresiv të sëmundjes, në krahasim me hemokulturën që është dhe si standarti i artë në vendosjen e diagnozës së sepsisit kur plotësohen parametrat klinik të SIRSit.

Ne nuk arritëm që në të gjitha rastet të shoqëroheshim me hemokulturë apo të kemi izolim të shkakut patogjen dhe kjo ka ardhur për disa arsye:

- Duke qenë se shërbimi ynë është qendër terciare një pjesë e pacientëve kanë qenë nën efektin e antibiotiko-terapisë;
- Shpeshherë kemi pasur mungesa të materialeve për hemokulturë (shishe);
- Shërbimi i laboratorit mikrobiologjik nuk është 24 orësh ndaj dhe hemokultura nuk është marrë në ditët e pushimit apo në orët e vona të natës;
- Në repartin e urgjencës nuk ka mjete për të ruajtur hemokulturën.

Gjithashtu të dhënat tona sugjerojnë për përdorimin

e PCT si test diagnostik midis një SIRSi dhe sepsisit. PCT gjithashtu mund të jetë edhe një ndihmesë diagnostike në patologji të tjera jo infektive por me klinikë potuajse të ngjashme të cilat klasifikohen në sindromin e ethe me origjinë të panjohur si: Still's disease, lupusi eritematoz sistemik, sëmundjet inflamatore të zorrës, etj. Studime të pakta referojnë se vlerat e PCT janë të pa indikueshme nga përdorimi i antinflatatorëve jokortizonikë apo kortizonikë (7).

Sidoqoftë roli ekzakt i PCT në sepsis ngelet akoma për tu testuar dhe ndoshta në përfundim të punës sonë do të jemi në gjëndje të japim një vlerësim me cilësor të PCT në lidhje me sepsisin. Ne sugjerojmë se cdo shërbim urgjence apo edhe më gjerë, departamentët duhet ta kenë si test diagnostic PCT me qëllimin e vetëm përcaktimin sa më të shpejtë të sepsisit bakterial.

BIBLIOGRAFIA

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP (American College of Chest Physicians)/SCCM (Society of Critical Care Medicine) Consensus Conference Committee. Chest 1992;101:1644-1652.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250-1256
3. Brahms. Guide for the clinical use of procalcitonin (PCT) in diagnosis and monitoring of sepsis. 2008. Hennigsdorf, Germany.
4. Hatzistilianou M. Diagnostic and Prognostic Role of Procalcitonin in Infections. *The Scientific World JOURNAL* (2010) 10, 1941-1946
5. Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers in respiratory tract infections: Diagnostic guides to antibiotic prescription prognostic markers and mediators. Eur Respir J. 2007;30:556-573.
6. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrobial Agents 2002;20:1-9.
7. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. Infection. 1997;25:133-134.
8. David NG. Use of Plasma Procalcitonin Levels as an Adjunct to Clinical Microbiology. Journal of Clinical Microbiology, July 2010, p. 2325-2329.
9. Jin M, Khan AI. Procalcitonin: Uses in the Clinical Laboratory for the Diagnosis of Sepsis. March 2010, Volume 41, No 3. LABMEDICINE 173-177.
10. Limper M, de Kruif MD, Ajubi NE et al. Procalcitonin as a potent marker of bacterial infection in febrile Afro-Caribbean patients at the emergency department. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2011) 30:831-836.
11. Puca E, Pipero P, Puca Y E et al. Use of procalcitonin for the first time in Albania as a marker of systemic infection. Balkan Journal of Clinical Laboratory. XVII,10,1. 141-142.