



IS PROCALCITONIN A BIOMARKER THAT CAN BE USED IN COVID-19?

PROKALSİTONİN COVID-19' DA KULLANILABİLECEK BİR BİYOMARKER Mİ?

Serpil Oğuz MIZRAKÇI ¹, Havva Yasemin ÇİNPOLAT ²

¹MD, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Liv Hospital, Gaziantep/TURKEY

ORCID ID: 0000-0002-7331-5877

²Asst. Prof MD, Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Çanakkale Onsekiz Mart University, Çanakkale /TURKEY

ORCID ID: 0000-0002-7161-2907

Corresponding Author:

MD, Serpil Oğuz Mızrakçı,

Address: Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Liv Hospital, Gaziantep, TÜRKİYE

E-mail: serpiloguz2002@yahoo.com, Phone: +90 533 315 7421

Article Info / Makale Bilgisi

Received / Teslim: March 12, 2022

Accepted / Kabul: March 26, 2022

Online Published / Yayınlanma: June 30, 2022

DOI:

MIZRAKÇI S.O., ÇİNPOLAT H. Y. Is Procalcitonin A Biomarker That Can Be Used In Covid-19?. Dent & Med J - R. 2022;4(2):148-155.



Abstract

The COVID-19 pandemic has been affecting the whole world for about two years. Studies on the course, treatment and prevention of the disease continue without slowing down. However, the pandemic has not yet been fully brought under control. Disease-related deaths and sequelae continue. Biomarker studies, which are used to predict the course of the disease, are also ongoing. Procalcitonin is one of these biomarkers. This marker was previously used in sepsis and respiratory tract infections. In this study, it was aimed to review the literature investigating the effect of procalcitonin in COVID-19.

Keywords: COVID-19, procalcitonin, SARS-COV 2.

Özet

COVID-19 pademisi yaklaşık iki yıldır tüm dünyada etkisini göstermektedir. Hastalığın gerek seyri, gerek tedavisi, gerekse de önlenmesi ile ilgili çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir. Ancak pandemi henüz tam olarak kontrol altına alınamamıştır. Hastalığa bağlı ölümler ve sekeller devam etmektedir. Hastalığın seyrini tahmin etmede kullanılabilceği tahmin edilen biyomarker çalışmaları da devam etmektedir. Prokalsitonin de bu biyomarkerlerden biridir. Bu belirteç öncesinde sepsis ve solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılan bir markerdir. Bu çalışmada, COVID-19'da prokalsitonin etkisini araştıran literatürün gözden geçirilmesi amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, prokalsitonin, SARS-COV 2.

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Prokalsitonin (PCT), 116 amino asitten oluşan ve kalsitoninin peptit öncüsü olan bir proteindir. Kalsitonin başlangıçta normal koşullar altında dolaşımında düşük seviyelerde bulunan (≤ 0.1 ng/mL) PCT olarak biyosentezlenir. Prokalsitonin dahil olmak üzere kalsitonin öncüleri (CTpr), mikrobiyal enfeksiyonlara yanıt olarak önemli biyobelirteçlerdir (1,2). PCT ilk olarak 1993 yılında ekstratiroid hastalığı olan hastaların kanında yüksek konsantrasyonlarda kalsitonin benzeri immünoreaktivite tespit edildiğinde bakteriyel enfeksiyonun bir belirteci olarak tanımlanmıştır (3).

Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) Mart 2020'den beri pandemi ilan edilmiş olup, bu hastalığın asemptomatik, hafif seyirli solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonuna kadar çeşitli yelpazede enfeksiyon bulgusuna sebep olabileceği bilinmektedir (4).

Bu derleme çalışmasında, COVID-19'da prokalsitonin konusunda yapılmış çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlandı.

1. Prokalsitonin klinik kullanımı

Prokalsitonin yetişkinlerde toplumdan edinilmiş pnömonide, sepsiste ve solunum yolu enfeksiyonlarında etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği düşünülmekte idi (3,5,6). Ancak Kamat ve ark. (7) tarafından 2020 yılında yapılan bir meta analiz çalışmasında, geniş ve çeşitli etiyolojiye sahip bir enfeksiyon olan toplumdan edinilmiş pnömoninin yönetiminde, serum PCT seviyesinin, klinisyenlerin enfeksiyonun bakteriyel olup olmadığını ve antibiyotik verilmesi gerekip gerekmediğini veya bunun antibiyotikler kesilme kararını vermede etkinliğini sağlayacak bilgiyi sağlama olasılığının düşük olduğu sonucuna varılmıştır.

Bakteriyemik hastalarda PCT seviyelerinin yükseleceği ve serum konsantrasyonlarının mikrobiyal invazyonun şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (5). 2015 yılında yapılmış bir meta analiz çalışmasına 23 gözlemsel çalışma dahil edilmiştir. Bu çalışmada septik hastalarda artmış PCT düzeyinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6). Viral enfeksiyonlar sırasında değil de bakteriyel enfeksiyonlar sırasında arttığına inanılan serum seviyelerine sahip bir peptit olan PCT, şüpheli alt solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin başlatılmasına ve süresine rehberlik etmesi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (7).

2. COVID-19 inflamasyon ve biyomarkerların önemi

İki yüz dokuz ülkedeki koronavirüs ölümlerinin nüfuslarına göre bir karşılaştırmasına dayanarak, 10 Mart 2022'ye kadar COVID-19'dan en fazla kaybı Peru yaşadığı bildirilmiştir. Aynı tarih itibarıyla virüs dünya çapında 451,4 milyondan fazla kişiye bulaştığı ve COVID-19 ölümlerinin sayısının altı milyonu aştığı bildirilmiştir (8). Hastalık çok farklı klinik sunumlara neden olmakta ve artan vaka sayılarına rağmen hastalığın tedavisi konusunda halen tartışmalar devam etmektedir. Gerek ülkemizde gerek dünya genelinde yapılmış birçok

çalışma olmasına rağmen hastalığın henüz kesin bir tedavisi bulunmamaktadır (9-12). Hatta hastalığın uzun dönem sonuçlarına da vurgu yapan çalışmalar bulunmaktadır (13).

COVID-19 ile ilişkili mortaliteyi ön görmede kullanılacak biyomarkerlar konusunda çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak, çalışma sonuçları halen birçok çelişkiyi barındırmaktadır (14-16).

2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi bilimsel, tıbbi ve sosyal bir zorluktur. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) karmaşıklığı, hastalığın hızla gelişerek ciddi ve ölümcül komplikasyonlara neden olan öngörülemez klinik seyrine odaklanır. Hastaları risklerine göre sınıflandırabilen etkili laboratuvar biyobelirteçlerinin belirlenmesi, hızlı tedaviyi garanti edebilmek için zorunludur. Yakın zamanda yayınlanan çalışmaların analizi, ciddi COVID-19 komplikasyonları olan hastalarda çoklu organ yetmezliğinin başlıca aktörleri olarak sistemik vaskülit ve sitokin aracılı pıhtılaşma bozukluklarının rolünü vurgulamaktadır. Sıklıkla şu biyobelirteçler tanımlanmıştır: hematolojik (lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR)), inflamatuvar (C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), PCT, immünolojik (interlökin) (IL)-6 ve biyokimyasal (D-dimer, troponin, kreatin kinaz (CK), aspartat aminotransferaz (AST)), özellikle yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve akut solunum sıkıntısı sendromunda (ARDS) pıhtılaşma basamaklarıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (13,16).

Prokalsitoninin COVID-19'da etkinliği

COVID-19'da PCT'in etkinliği konusunda yayınlanmış çalışmaları gözden geçirdiğimiz bu çalışmada, farklı cut off değerleri ile yapılmış birçok çalışmaya rastlandı. Hu ve ark. (17) tarafından yayınlanan çalışmada, 62 orta şiddette COVID-19 hastası, 21 ciddi COVID-19 hastası ve 12 kritik COVID-19 hastası dahil olmak üzere 95 SARS-CoV-2 ile enfekte hasta analiz edilmiştir. Bu çalışmada, tümü kritik hastalığa sahip hastalardan altısı ölmüştür. Ortalama serum PCT düzeylerinin şiddetli hastalarda orta dereceli hastalara göre dört kattan fazla olduğu ve kritik hastalarda orta dereceli hastalara göre sekiz kattan fazla olduğu saptanmıştır. Taburcu edilen hastalarda iyileşme sırasında hem yüksek normal PCT seviyeleri hem de anormal PCT seviyeleri azalmıştır. Ancak ölüm vakalarında, hastalık kötüleştikçe serum PCT seviyeleri artmıştır. PCT'nin COVID-19'da hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceğini ve SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların ciddiyetinin belirlenmesine katkıda bulunabileceğini ve ayrıca seri PCT ölçümlerinin hastalık prognozunu tahmin etmede faydalı olabileceğini bildirmişlerdir.

2020 yılında yapılmış bir meta analiz çalışmasında 27 çalışma incelenmiş, ancak sadece dört çalışma sadece PCT'e odaklandığı için diğer çalışmalar analize dahil edilmemiştir. Bu çalışmada havuzlanmış değerler, artan PCT değerlerinin yaklaşık 5 kat daha yüksek şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca farklı çalışmalar arasındaki heterojenliğin orta düzeyde olduğu bulunmuştur (18).

2021 yılında yayınlanan bir başka meta analiz çalışmasında ise 2 Nisan 2021'e kadar olan 1805 incelenmiş ve 10 kohort çalışması analiz edilmiştir, PCT'in COVID-19'un şiddetiyle (şiddetli, kritik veya ölümcül sonuçlar dahil) pozitif olarak ilişkili olduğu, ancak kafa karıştırıcı faktörlerin bazıları dikkate alınmaması gerektiği vurgulanmıştır. Bu meta-analizin amacı, başvuru sırasında yükselen PCT ile COVID-19'un şiddeti arasındaki düzeltilmiş ilişkiyi tahmin etmektir. Başvuru sırasında PCT düzeyi yüksek olan hastalarda ciddi ve kritik COVID-19 riski daha yüksekti (toplanmış etki tahmini: 1.77, %95 güven aralığı (GA): 1.38-2.29; I2 = %85.6, p < 0.001). Ölen hastalarda da benzer sonuçlar gözlenmişti (toplanmış etki tahmini: 1.77, %95 GA: 1.36-2.30).

Diyabet için ayarlama yapıldıktan sonra, PCT ile COVID-19'un şiddeti arasındaki pozitif ilişki azalmıştı. Alt grup analizi, çalışmalar arasında heterojenliği ortaya çıkarmış ve duyarlılık analizi sonuçların güvenilir olduğunu göstermişti. Daha yüksek PCT düzeyinin, COVID-19'un şiddetini değerlendirmek ve prognozu tahmin etmek için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ve COVID-19'un şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu sonucuna varılmıştı (19).

Huang ve ark. (20) da benzer şekilde yaptıkları meta analiz çalışmasında, 0,5 ng/ml üzeri değerinin yükselmiş PCT değeri olarak kabul etmişler ve yükselmiş PCT değerinin, artan kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu (ölüm ve şiddetli hastalığa gidişat) savunmuşlardır.

Hatta PCT'in COVID-19'da hastalık seyrinde değil de, sekonder bakteriyel enfeksiyonların tayinininde ve antibiyotik yönetiminde kullanılabilmesini savunan çalışmalar da mevcuttur (21,22). Ancak tersini savunan çalışmacılar da mevcuttur (23).

Ancak farklı hasta gruplarında örneğin hemodiyaliz hastaları, immunsupresif tedavi alanlar ve gebeler gibi özellikli gruplarda COVID-19 seyri ve biyobelirteçlere etkisi konusu kafa karıştırıcı olmaya devam etmektedir (24-26). Hatta yayınlanmış olan birçok çalışmada, COVID-19'un bir solunum sistemi enfeksiyonu olmaktan ziyade tiroid dokusundan, kalbe, pankreastan, deriye, karaciğerden, safra kesesine kadar çok farklı organ ve sistemi etkileyebileceği bildirilmiştir (27-36). Bu tutulumlar sırasında veya farklı özellikteki hasta gruplarında PCT seviyelerinde etkilenmeler olabilir. Kaldı ki önceki yıllarda yapılmış bir çalışmada da PCT'in kritik hastalarda sepsisin erken teşhisi için yararlı bir biyobelirteç olduğu, ancak bununla birlikte, testin sonuçlarının tıbbi öykü, fizik muayene ve mikrobiyolojik değerlendirme bağlamında dikkatli bir şekilde yorumlanması gerektiği bildirilmiştir (37).

Bu bağlamda değerlendirildiğinde sınırlı sayıdaki meta analiz sonuçlarında sadece sınırlı sayıda çalışma dahil edilebilmiştir. Artan yayın sayısına rağmen, özellikli gruplarda PCT seviyeleri ile ilgili çalışmalar mevcut değildir.

Serum PCT seviyesinin 25-30 saat aralığında uzun bir yarılanma ömrü mevcuttur. İnflamasyonu olmayan kişilerdeki normal değeri 0.5 ng/mL'den daha düşük olup, 0.5 ng/mL'nin üzerindeki değerler patolojiktir. 0.5-2 ng/mL arasındaki değerleri sıklıkla hafif derecede yükselme, 2-5 ng/mL arası orta derecede yükselme ve 5 ng/mL üzeri çok yüksek düzeyde yükselme olarak değerlendirilmektedir (38). Ancak COVID-19'da fikir birliğine varılmış bir PCT sınır değeri yoktur. Ayrıca çalışmalarda farklı cihazların kullanılmış olması da sonuçlarda biasa neden olmuş olabilecek bir diğer durumdur.

SUMMARY / SONUÇ

Sonuç olarak, COVID-19'da prokalsitoninin etkin şekilde kullanımı konusunda bilimsel kanıtlar henüz yeterli düzeyde değildir. Hastalığın farklı organ tutulumlarına ve özellikli hasta gruplarına göre iyi planlanmış prospektif gözlemsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Acknowledgements / Teşekkür

Declaration of conflicting interests: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References / Referanslar

1. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):396-404.
2. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, Schobersberger W. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. Crit Care Med. 2002;30(5):1112-1117.
3. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet. 1993;341(8844):515-518.
4. Alkan Çeviker S, Dindar Demiray E. K. SARS-CoV-2 (COVID 19) Enfeksiyonu Ayırıcı Tanı Açısından Diğer Solunumsal Virüsler. Biotech&Strategic Health Res. 2020; 4: 45-49.
5. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? Crit Care Clin. 2020;36(1):23-40.
6. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0129450.
7. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2020;70(3):538-542.
8. <https://www.statista.com/statistics/1104709/coronavirus-deaths-worldwide-per-million-inhabitants/>. Erişim tarihi: 10 Mart 2022.
9. Alkan S, Akça A, Şener A, Doğan E, Gönlügür U, Şimşek T, et al. Evaluation of the hospitalized coronavirus disease 2019 patients in first 3 months of the pandemic. Turk Thorac J. 2022;23(1):52-57.
10. Yıldız E, Alkan S, Tokur ME, Balcı C. COVID-19'da Oksijen Tedavisi. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021; (14): 376-388.
11. Alkan S, Önder T, Şener A, Doğan E, Gönlügür U, Şimşek T, et al. Comparisons of treatment protocols for SARS-COV-2 in early pandemic: Single center experience in Turkey. J Contemp Med. 2022; 12(2): 1-1.
12. Yıldız E, Tokur ME, Özlem B, Arik Ö, Baldi C. Evaluation of the efficacy of immune plasma treatment in COVID-19 infected intensive care unit patients. Iberoam J Med. 2022;4(1):37-44.
13. Evlice O, Kuş F, Bektaş M. Persistent Symptoms After Discharge of COVID-19 Patients. Infect Dis Clin Microbiol. 2021; 1: 22-29.
14. Küçük U, Alkan Çeviker S, Şener A. Relationship between in-hospital mortality and inflammation markers in COVID-19 patients with the diagnosis of coronary artery disease. J Contemp Med. 2021; 11(3): 267-271.
15. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020;57(6):389-399.

16. Evlice O, Kuş F, Bektaş M. Predictive relevance of different clinical and laboratory findings for higher mortality in patients with COVID-19 in a single center cohort: Neutrophil Lymphocyte Ratio, high CRP, GGT and creatinine levels are associated with high mortality. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2022; 1-2.
17. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106051.
18. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 505: 190-191.
19. Shen Y, Cheng C, Zheng X, et al. Elevated Procalcitonin Is Positively Associated with the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis Based on 10 Cohort Studies. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):594.
20. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620937175.
21. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg*. 2022;77(2):268-272.
22. Wolfisberg S, Gregoriano C, Schuetz P. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022;59(1):54-65.
23. Heer RS, Mandal AK, Kho J, et al. Elevated procalcitonin concentrations in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection. *Ann Clin Biochem*. 2021;58(5):520-527.
24. Adams B, Beaney A. Interpreting serum procalcitonin in COVID-19 patients undergoing renal replacement therapy. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021; 27: 324-325.
25. Güçlü Kayta SF, Alkan Çeviker S, Önder T, Akça A, Yüksel C, Vurucu S, et al. A case of COVID-19 pneumonia in an immunosuppressed patient with late-onset of respiratory symptoms. *D J Med Sci*. 2021;7(3):288-292.
26. Mutlu P, Mirici A. How did COPD pose a lower risk than expected for COVID19?. *Troia Medical Journal*. 2022; 3(1): 10-14.
27. Dindar Demiray EK, Yılmaz M, Alırcavcı ID, Alkan S. COVID-19-Akut Pankreatit İlişkisinin İncelenmesi. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021; (13): 130-143.
28. Gökçe ON. Elevation of pancreatic enzymes during SARS-CoV-2 infection. *D J Med Sci*. 2021;7(3):334-338.
29. Durgun C. The relationship between SARS-CoV-2 infection and cholangiopathy. *D J Med Sci*. 2021;7(3):339-340.
30. Cancan Gürsul N, Alkan S, Vurucu S. İshal ve Deri Bulguları ile Başvuran Bir Atipik COVID-19 Olgusu. *Black Sea Journal of Health Science*. 2022; 19-20.
31. Duygu A, Küçük U, Arslan M. Akut miyokard infarktüsü ile başvuran bir COVID-19 hastasına yaklaşım. *Troia Medical Journal*. 2021; 2(1): 40-43.
32. Dindar Demiray EK, Sim Yıldırım S, Karaduman A. COVID-19 pnömonisi subakut tiroidite sebep olur mu?. *Troia Medical Journal*. 2021; 2(2): 47-48.
33. Alkan Çeviker S, Güçlü Kayta SB, Şener A. Unutulmaması gereken hastalık: COVID 19 pnömonisine eşlik eden bir subakut tiroidit. *Troia Medical Journal*. 2021; 2(1): 1-2.



34. Alırvacı I, Alkan Çeviker S. COVID-19 Karaciğer Tutulumu ve Altta Yatan Karaciğer Hastalığı Olanlarda Hastalık Seyrinin İrdelenmesi: Derleme. J Biotechnol & Strategic Health Res. 2020; 4(3): 206-211.
35. Küçük U, Kırılmaz B. COVID-19 pandemisinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri. Troia Medical Journal. 2021; 2(1): 33-36.
36. Alkan Çeviker S, Şener A, Yüksel C, Önder T, Akça A, Vurucu S, et al. Angioedema and acute urticaria in a patient with COVID 19 pneumonia: Favipiravir side effect or COVID-19 cutaneous manifestation. Journal of Emergency Medicine Case Reports. 2021; 12(2): 65-67.
37. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013;13(5):426-435.
38. Yağlı N, Ok G, Tok D, Taneli F, Ulman C, Erbüyün K. Sepsis Tanısında Prokalsitonin Belirleyiciliği. Yoğun Bakım Dergisi. 2010;9(1):42-50.