

## PROKALCITONINA (PCT) – NJË MARKUES I RI I INFEKSIONEVE TË RËNDA BAKTERIALE

ANILA BEQJA (LIKA), ANYLA BULO (KASNECI), ETLEVA REFATLLARI\*

### Summary

#### PROCALCITONIN – A SPECIFIC PARAMETER FOR SEVERE BACTERIAL INFECTION

The normal host response to infection is a complex process which serves to localize and control bacterial invasion and to initiate repair of injured tissue. This inflammatory process is normally accompanied by activation of circulating and fixed phagocyt

cells and by generation of proinflammatory and antiinflammatory mediators.

Among the newest biomarkers for sepsis procalcitonine (PCT) has the highest diagnostic accuracy. PCT levels rise rapidly (within 6-12 hours) after an infection with systemic consequences. Since the outcome in patients with sepsis can significantly be improved if adequate therapy is started early, the measurement of PCT for an early and effective diagnosis is recommended in all patients in whom sepsis and a systemic inflammatory response is suspected. PCT has also proved to be useful in monitoring the course and severity of the systemic inflammatory response. Daily changes of plasma PCT levels give an indication on the course of the disease and the prognosis of the septic patients.

Përgjigjja normale ndaj infeksionit është një proces kompleks që shërben për të lokalizuar dhe kontrolluar invazionin bakterial dhe për të filluar riparimin e indeve të dëmtuara.

Procesi inflamator shoqërohet me aktivizimin e qelizave fagocitare fikse qarkulluese dhe me prodhimin e mediatorëve proinflammatorë, anti-inflamator. Kur përgjigjja ndaj infeksionit bëhet e gjeneralizuar dhe tenton të perfshijë dhe indet e tjera larg vatrës paresore të infeksionit rezultojnë kalimi në sepsis, i cili është quajtur si një inflamacion malinj intravaskular.

Pra sepsisi është një sindromë klinike që komplikon infeksionet e rënda bakteriale dhe përfaqëson përgjigjen sistematike ndaj infeksionit. Përcaktimi klinik përmbledh praninë e qartë të një infeksioni plus shenjat klinike të përgjigjes inflamatorë sistematike (SIRS).

Pasojat e përgjigjes proinflammatorë sistematike janë: dëmtimi endothelial crregullimi i funksionit

mikrovaskular, crregullimi i oksigjenimit indor dhe dëmtimi i organeve.

Pasojat më të rëndësishme të përgjigjes anti-inflamatorë është ulja e imunitetit dhe alergjia. Proceset pro dhe antiinflammatorë mund të interferojnë me njëri-tjetri duke krijuar një gjendje të papajtueshmërisë imunologjike (2,3,10).

Sepsisi përshkruhet si një proces vetëshkatërrues që lejon shtrirjen e një përgjigjeje normale ndaj infeksionit në indet e tjera normale, që mund të rezultojë në sindromën e një disfunksioni të shumëfishtë të organeve (MODS), prandaj përcaktimi korrekt i simptomave klinike të shkaktuara nga inflamacioni me ato të shkaktuara nga infeksioni ka një influencë të drejtperdrejte në vendimet terapeutike.

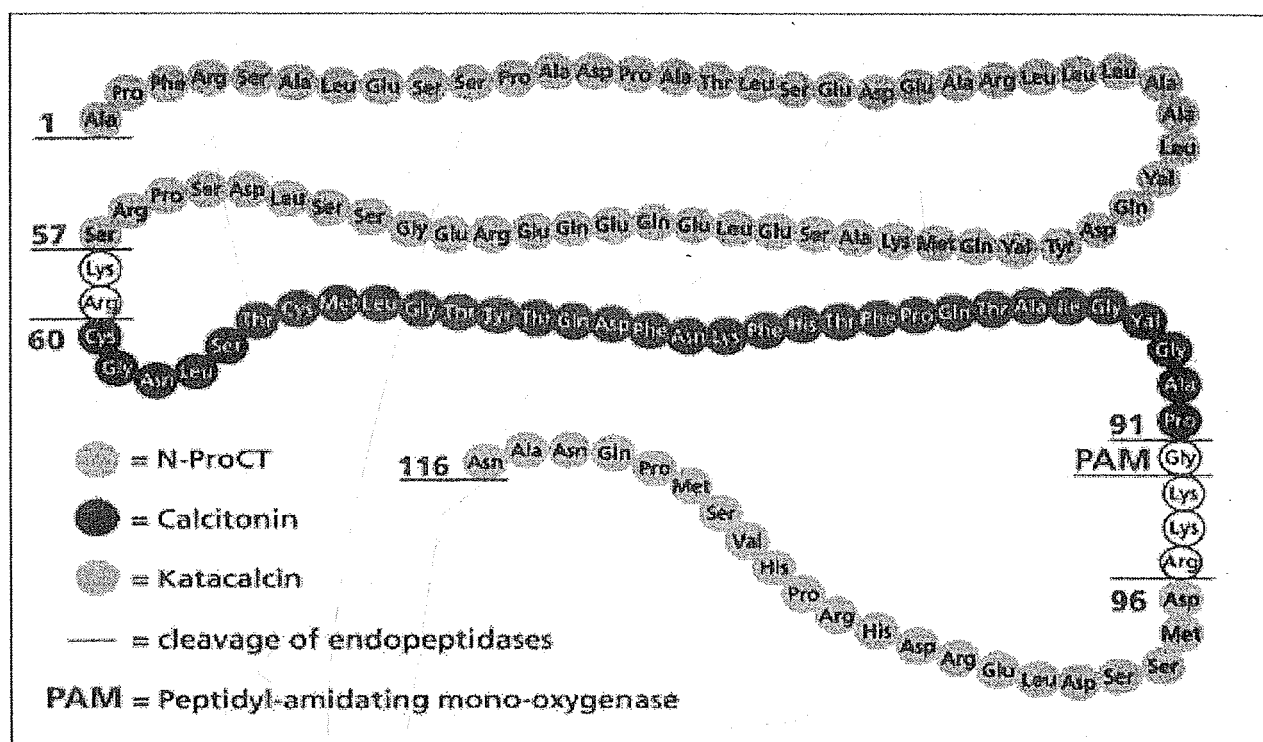
Shenjat klinike të sepsisit dhe shumë markues të inflamacionit tregojnë me shumë shkallën e inflamacionit, por jo mundësinë e shkaktarit bakterial në etiologjinë e simptomave të SIRS. Në keto kushte

nje markues i ri laboratorik, prokalcitonina, ka filluar te perdoret per diagnostikimin dhe ecurine klinike te infeksioneve te renda bakteriale.

Studimet eksperimentale kanë treguar se stimuli kryesor për prodhimin e PCT-së është efekti sistemik i endotoksinave bakteriale. Makrofaget dhe monocitet janë qeliza të afta të sintetizojnë prokalcitoninën, e cila në kushte normale sintetizohet në rrugën klasike në qelizat C të tiroides si prohormon i kalcitoninës. Nivelet e prokalcitoninës rriten në sepsis, shokun septik dhe në gjendjet me disfunktion të organeve si pasoje e sepsisit, si dhe në shokun septik. Sëmundjet virale, sëmundjet autoimmune, rregullimet neoplazike dhe infeksionet lokale bakteriale nuk shkaktojnë sekretimin e PCT-së.

## Struktura peptidike dhe biosinteza e prokalcitoninës

Prokalcitonina është një proteinë e perbere nga 116 aminoacide me një sekuençë identike me atë të prohormonit të kalcitoninës (Figura nr.1). Në kushte normale metabolike kalcitonina prodhohet dhe sekretohet nga qelizat C të gjendrës tiroide pas proteolizës qelizore specifike të prohormonit prokalcitoninë. Në keto kushte niveli i PCT-së në qarkullim është shumë i ulët ( $0,05\text{mg/ml}$ ). Studimet e fundit tregojnë që në kushtet e infeksioneve të rënda bakteriale, kalcitonina dhe prekursorët e saj peptidike përfshirë PCT-në sintetizohen nga leukocitet dhe qelizat neurokrine të disa organeve të brendshme si pulmonet dhe intestini si dhe tipe të tjera qelizash.



**Figura nr.1** Struktura peptidike e kalcitonines

Infeksioni bakterial indukon një rritje të genit CALC-1 e shprehur me një sekretim të PCT-se nga të gjitha indet parenkimatoze dhe tipe të ndryshme qelizash të diferencuara (perfshire melcine, mushkerine, veshkat, adipocitet dhe muskujt), duke u bërë burimi kryesor i PCT-se qarkulluese në sepsis. Analizat sasiore të shprehjes së CT-mRNA nepermjete reaksionit të polimerizimit të vargjeve (PCR) tregojnë një nxitje të dukshme të indeve septike. Nepermjete studimeve gjysme sasiore me metodën e PCR-se, duke përdorur teknikën e transkriptazës reverse, u zbulua

prania e PCTmRNA-se se induktuar ne qelizat monocitare te gjakut.

Prodhimi inflamator i PCT-se mund të stimulohet dhe drejtpërdrejtë nga toksinat bakteriale të tilla si endotoksinat ose indirekt nepermjet rruges humorale apo qelize vartese si pershembull TNF- $\alpha$ , IL-6.

Sinteza e proteinës së PCT-së dhe kalcitoninës është komplekse dhe fillon me translatimin e një paraardhësi peptidik prej 141 aminoacidesh (preprokalcitonin) me një peshë molekulare 16KD.

Preprokalcitonina (pre-PCT) permban: sekuencen sinjal (25AA), regjionin N-fundor te procalcitonines (57AA), sekuencen e mesit, calcitoninen (32AA) dhe regjionin C-fundor te procalcitonines te quajtur kalcine (21AA) (1,4,7,11,13).

Sekuenca sinjalizuese eshte nje sekuence hidrofobike qe drejton transportin e proteines ne retikulin endoplazmatik (ER), i cili eshte struktura me e rendesishme e qelizës per prodhimin e peptideve ekzokrine.

Sekuenca sinjal (AA-1-25) shkaterrohet pas vendosjes ne ER nga nje endopeptidaze.

Proteina qe rezulton nga kjo proteolize, procalcitonina eshte e perbere nga 116 aminoacide. Ne kete polipeptid calcitonina ndodhet ne pozicionin 60-91 dhe eshte e rrethuar nga aminoacide polibazike (lys -arg dhe gly-lys-lys-arg), te cilat jane sekuence sinjal per proteolizen specifike nga enzima prohormon konvertaze(PC) rezultat i te ciles jane 3 produkte: N-PCT calcitonina dhe kalcine.

Kjo proteolize nuk ndodh me procalcitoninen e prodhuar nga stimulimi inflamator sistemik, prandaj ne te tilla situata PCT gjendet e pazberthyer ne plazme (10,12).

Ky stabilitet i PCT-se i detyrohet disa sekuenca amnoacidesh te afta per fosforilimin specifik te cilat shfaqen ne regjionin midis tri njesive te saj.

Pra mund te themi se fosforilimi i PCT-se i nduktuar nga inflamacioni ne sepsis apo infeksione te renda bakteriale, eshte shkaku i ekzistences se PCT-se se plote ne plazem. Shkaterrimi proteolitik i procalcitonines ne aparatin e Golxhit frenohet edhe nga veprimi i citokinave dhe endotoksinave, prandaj ne pergjigjen inflamatore dytesore te induktuar nga infeksionet e renda bakteriale, sepsis, shokun septik dhe gjendet me disfunktion te organeve si pasoje esepsisit kemi perqendrim te larta te PCT-se pa nje rritje korresponduese te calcitonines. Ne te njejten kohe transkriptimi i PCT -m RNA rritet nga stimujt inflamatore. Ndryshe nga calcitonina qe ka nje gjysem-jete vetem disa minuta, PCT ka nje gjysem jete 20-24 ore (5,6).

Si konkluzion mund te themi se perqendrimet e larta te PCT- se ne plazem i detyrohen dy mekanizme;

- Induktimit inflamator
- dhe stabilitetit te konsiderueshem te saj.

#### **Metabolizmi i PCT-se dhe vlera klinike e saj**

Procalcitonina rritet 2-3 ore pas induktimit p.sh te endotoksinave bakteriale dhe mund te rritet ne nivele te larta ne sepsisin e rende apo shokun septik.

Pas nderhyrjes se mundshme terapeutike vlerat e procalcitonines ne gjak vijne duke u ulur, gjë qe flet per nje prognoze pozitive.

Persistenca e vlerave te larta te PCT-se apo rritja e metejshme tregojne per nje prognoze jo te mire. Pas rritjes qe ndodh 2-3 oret e para niveli i sekretimit te PCT-se rritet me shpejtesi duke arritur nje plate pas 6-12 oresh. Niveli ngelet i larte deri ne 48 ore, duke arritur vlerat normale pas dy ditesh (8,9).

Molekula e procalcitonines eshte shume stabil si in vitro ashtu edhe in vivo, prandaj nuk nevojiten kushte speciale per mbledhjen dhe ruajtjen e mostrave.

Gjysmejeta biologjike e procalcitonines eshte 20-24 ore, duke lejuar nje periudhe dritare te mjaftueshme per testim.

Nje rruge specifike eliminimi per PCT -ne nuk eshte percaktuar akoma perfundimisht. Si te gjitha proteinat procalcitonina shkaterrohet nepermjet proteolizes.

Ekskretimi renal i PCT-se luan nje rol te vogel, sepse eshte verejtur qe nuk ka akumulim te saj ne insuficiencen renale te rende.

Koncentrimi plazmatik i prohormonit procalcitonine ne imdivide te shendoshe eshte me i vogel se 0,1 ng/ml, vlere kjo poshte limiteve te detektueshme te Lumitest PCT (kusht ne te cilin realizohet matja).

Rangu normal i PCT-se ne LUMITEST PCT eshte marre vlere < 0,5ng/ml, e bazuar ne perqendrimin e PCT-se te nje numri te madh te popullsisë klinike te shendoshe (6,10).

- Te gjitha vlerat >0,5ng/ml konsiderohen jonormal.

- 0,5-2 ng/ml konsiderohet rritje e lehte.
- 2-5 ng/ml konsiderohet rritje e moderuar.
- 5-10 ng/ml konsiderohet rritje e larte.
- vlerat >10 ng/ml jane tregues ekskluziv te sepsisit te rende dhe shokut septik.

Gjysmejeta biologjike 20-24 ore dhe stabiliteti i larte ne plazem bejne qe PCT te zoteroje dy kriterë ideale per nje parameter ditor te pershtatshem per ekzaminim.

Si konkluzion mund te themi se matja e procalcitonines per nje diagnoze te shpejte dhe efektive, rekomandohet ne te gjithë pacientet tek te cilet dyshohet per sepsis dhe pergjigje inflamatore sistemike.

PCT eshte shume e vlefshme ne monitorimin e dekursit dhe ashpersise se pergjigjes imflamatorë sistemike. Ndryshimet ditore te vlerave te procalcitonines japin informacion shume te vlefshem per prognozen pacientit septik

## BIBLIOGRAFIA

1. **Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B.** Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections—hope for hype? *Swiss Med Wkly.* 2009;139:318–326.
2. **Christ-Crain M, Muller B.** Procalcitonin in bacterial infections—hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135:451–460.
3. **Becker KL.** Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1512–1525. doi: 10.1210/jc.2002-021444.
4. **Schuetz P, Mueller B, Trampuz A.** Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection.* 2007;35:352–355. doi: 10.1007/s15010-007-7065-0.
5. **Van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablij HC, Leyten EM, van Dissel JT.** Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14:R206. doi: 10.1186/cc9328.
6. **Nylen ES, Muller B, Becker KL, Snyder RH.** The future diagnostic role of procalcitonin levels: the need for improved sensitivity. *Clin Infect Dis.* 2003;36:823–824. doi: 10.1086/368088.
7. **Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY.** Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34:1996–2003. doi: 10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36.
8. **Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C.** Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1240–1242. doi: 10.1086/513633.
9. **Mary R, Veinberg F, Couderc R.** Acute meningitidis, acute phase proteins and procalcitonin. *Ann Biol Clin.* 2003;61:127–137.
10. **Whang KT, Vath DF, Nylen ES, Muller B, Qichang Li, Tamarkin L, White JC.** Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 1999; 12 (4):265–273.
11. **Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD.** Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Card* 1999; 72: 3–10.
12. **Wrenger S, Kahne T, Bohuon C, Weglohner W, Ansorge S, Reinhold D.** Amino-terminal truncation of procalcitonin, a marker for systemic bacterial infections, by dipeptidyl peptidase IV CDP IV. *FEBS Lett* 2000; 466(1): 155–159.
13. **Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Kulpmann WR.** Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: a variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit Care Med* 2000; 28(2):555–9.