

Çocuklarda COVID-19'un Erken Ayırıcı Tanısında Prokalsitoninin Rolü

The Role of Procalcitonin in the Early Differential Diagnosis of COVID-19 in Children

L.Hasanlı* , N.Karimova 

K. Farajova Bilimsel Araştırma Pediatri Enstitüsü, Bakü, Azerbaycan

* Corresponding author: lemanhasanlı10@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 05.07.2022
Kabul Tarihi / Accepted: 14.09.2022

Araştırma Makalesi/Research Article
DOI: 10.5281/zenodo.7130644

ÖZET

2019 koronavirüs hastalığının (COVID-19) nedeni olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ile enfeksiyon, insan faaliyetleri üzerinde yaygın etkileri olan bir pandemi ile sonuçlanmıştır. COVID-19 şiddetini tahmin etmek önemlidir ve bunu değerlendirmek için çeşitli biyobelirteçler kullanılabilir. Bu nedenle çocuklarda koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) erken ayırıcı tanısında bir biyobelirteç olarak serum prokalsitonin (PCT) seviyesini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya, 10 Ekim 2021 ile 28 Ocak 2022 tarihleri arasında K. Farajova Bilimsel Araştırma Pediatri Enstitüsü laboratuvarında COVID-19 olduğu doğrulanan 0-18 yaş grubuna dahil toplam 32 çocuk hasta dahil edilmiştir. Toplam bireylerin 19'u (%59,4) erkek, 13'ü (%40,6) kadındı. Bu çalışmada 25 orta dereceli COVID-19 hastası, 5 şiddetli COVID-19 hastası ve 2 kritik COVID-19 hastası dahil olmak üzere toplam 32 SARS-CoV-2 ile enfekte hasta analiz edildi. Orta dereceli Covid-19 hastalarının 10'unda, şiddetli Covid-19 hastalarının 3'ünde ve kritik Covid-19 hastalarının her ikisinde yüksek PCT değeri (≥ 0.5 ng/mL) bulundu. Sonuçlar, ortalama serum PCT düzeylerinin şiddetli hastalarda orta dereceli hastalara göre yaklaşık beş kat ve kritik hastalarda orta dereceli hastalara göre yaklaşık on iki kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. COVID-19'lu hastaların yaş grupları ile PCT seviyeleri karşılaştırıldığında yüksek PCT seviyesi 6-11 yaş grubunda daha yüksek oranda (46,6%) tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak PCT'nin COVID-19'da hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceğini ve SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların ciddiyetinin belirlenmesine katkıda bulunabileceğini gösteriyoruz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, prokalsitonin, hastalık şiddeti, çocuk.

ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) coronavirus 2 infection, which caused coronavirus disease in 2019 (COVID-19), resulted in a pandemic with widespread effects on human activities. It is important to estimate the severity of COVID-19, and a range of biomarkers can be used to assess it. Therefore, we aimed to evaluate serum procalcitonin (PCT) level as a biomarker of disease severity in the early differential diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children. Estimating the severity of COVID-19 is important and a variety of biomarkers can be used to assess this. Therefore, we aimed to evaluate serum procalcitonin (PCT) level as a biomarker in the early differential diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children. A total of 32 pediatric patients, aged 0-18 years, who were confirmed to have COVID-19 in the laboratory of the K. Farajova Scientific Research Pediatrics Institute between October 10, 2021 and January 28, 2022, were included in the study. Of the total individuals, 19 (59.4%) were male and 13 (40.6%) were female. In this study, a total of 32 SARS-CoV-2 infected patients were analyzed, including 25 moderate COVID-19 patients, 5 severe COVID-19 patients, and 2 critical COVID-19 patients. A high PCT value (≥ 0.5 ng/mL) was found in 10 of the moderate Covid-19 patients, 3 of the severe Covid-19 patients, and both of the critical Covid-19 patients. The results showed that mean serum PCT levels were approximately five times higher in severe patients than in moderate patients and approximately twelve times higher in critically ill patients than in moderate patients. When age groups and PCT levels of patients with COVID-19 were compared, the high PCT level was detected at a higher rate (46.6%) in the 6-11 age group, and the difference was statistically significant. In conclusion, we show

that the PCT can be an indicator of disease severity in COVID-19 and contribute to determining the severity of patients infected with SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19, procalcitonin, disease severity, child.

GİRİŞ

Pandemi etkeni olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Aralık 2019 tarihinde Çin'in Vuhan kentinde ortaya çıkmış ve Koronavirüs 2019 (COVID-19) olarak tanımlanmıştır (1,2). 5 Mayıs 2020 itibariyle, dünya çapında toplam 3.517.345 kişiye COVID-19 teşhisi kondu ve 243.401 ölüm bildirildi. COVID-19 bir pandemi haline geldi (3). SARS-CoV-2, solunum damlacıkları yoluyla doğrudan kişiden kişiye bulaşabilir ve potansiyel olarak insanları enfekte etmek için ACE2 reseptörünü kullanır (4). Bu virus, soğuk algınlığından daha değişken bir klinik belirti gösterir. Ana klinik belirtiler, akut solunum sıkıntısı sendromu, septik şok ve diğer komplikasyonlarla birlikte pnömonidir (5). COVID-19'un insidans oranı çok yüksek olmasına rağmen, mortalitesi beklendiği kadar korkunç değildir. Sadece küçük bir oran (%5) kritik bir hastalık haline gelebilir ve sonunda ölüme yol açabilir (6,7). Koronavirüs bağışıklığı yeterli yetişkinlerde ve çocuklarda tüm soğuk algınlığının önemli bir yüzdesine neden olur. COVID-19 kuluçka süresi 2-14 gün arasındadır. Ölüm oranının %2 ile %5 arasında olduğu tahmin edilmektedir, ancak enfekte kişinin yaşına ve sağlık durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yaş, hastalığın şiddetini ve ölüm oranını belirleyen en önemli parametredir. Enfekte çocuklar, enfekte yetişkinlere kıyasla nispeten daha hafif klinik semptomlara sahiptir (8).

Hastalık şiddeti, serum prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP) ve D-dimer dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar belirteçleri ile değerlendirilebilir (9). Bir glikoprotein olan PCT, hormonal aktiviteden yoksun kalsitonin hormonunun 116 amino asitlik öncüsüdür (10). Normal koşullar altında tiroid bezinin C hücrelerinde üretilir. PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek kadar düşük düzeydedir (<0.1 ng/mL). Sistemik belirtileri olan şiddetli bakteriyel, parazitik ve fungal enfeksiyonlar sırasında PCT seviyeleri 100 ng/mL'nin üzerine çıkabilmektedir. Son zamanlarda, yüksek PCT seviyeleri ile COVID-19'un şiddeti arasında ilişki olabileceğine dair birçok çalışma yapılmıştır (9,11). Bu çalışmanın amacı COVID-19'lu pediatrik hastaların klinik özelliklerini daha iyi anlamak, COVID-19 prognozunu daha iyi tahmin etmek için PCT değerlerindeki değişikliklerin rolünü araştırmak ve PCT'nin avantaj ve dezavantajlarını tartışarak konunun önemine dikkat çekmektir.

MATERİYAL VE YÖNTEM

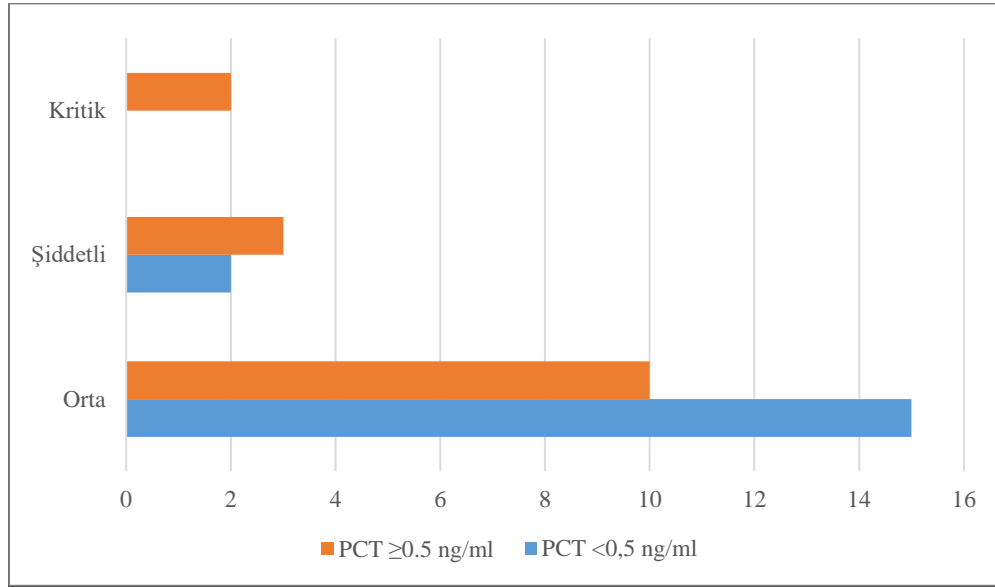
Bu çalışmaya, 10 Ekim 2021 ile 28 Ocak 2022 tarihleri arasında K. Farajova Bilimsel Araştırma Pediatri Enstitüsü laboratuvarında COVID-19 olduğu doğrulanan 0-18 yaş arası 32 çocuk hasta dahil edilmiştir. Toplam bireylerin 19'u (%59,4) erkek, 13'ü (%40,6) kadındı. COVID-19 olduğu doğrulanan her bireyden jel vacutainer tüp içine yaklaşık 3 ml kan örneği alındı. Toplanan numuneler, berrak bir süpernatant serum elde etmek için 8000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Numuneler ICHROME PCT Hızlı tanı testi ile analiz edildi. ICHROME PCT tarafından görüntülenen sonuç ng/mL olarak ölçümlendi ve daha sonra analiz edildi. Hastalar PCT sonuçlarına göre normal PCT grubu (<0.5 ng/ml) ve yüksek PCT grubu (≥ 0.5 ng/ml) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İstatistik Analiz

Verilerin istatistiksel analizi, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) kullanılarak yapıldı. Verilerin kalitatif analizi Ki-kare testi ile yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Farklı değişkenler arasındaki korelasyon incelendi.

BULGULAR

Bu çalışmada toplam 32 COVID-19 pozitif birey incelenmiştir. COVID-19 hastaları daha önce RT-PCR ile taranmıştı. Toplam bireylerden (n=32) 19'u erkek, 13'ü kadındı. Çalışmaya toplam 25 orta dereceli, 5 şiddetli ve 2 kritik COVID-19 hastası dahil edildi. Orta dereceli Covid-19 hastalarının 10'unda, ağır Covid-19 hastalarının 3'ünde ve kritik Covid-19 hastalarının her ikisinde yüksek PCT değeri (≥ 0.5 ng/mL) bulundu. COVID-19 hasta gruplarının PCT seviyelerine göre özellikleri Şekil 1'de verilmiştir. Ateş ve solunum şikayetleri ile başvuran tüm hastalar dikkate alındığında, $PCT \geq 0,5$ ng/mL olan hastalarda hastaneye yatışlar ve mortalite anlamlı olarak daha yüksekti.



Şekil 1. COVID-19 hasta gruplarının PCT seviyeleri

COVID-19 pozitif olan çocukların cinsiyet oranı ile PCT seviyelerinin karşılaştırılması **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Kadınlarda yüksek PCT seviyesi 26,6%, erkeklerde ise 73,4% oranında saptanmıştır. PCT değeri ile cinsiyet oranı arasında istatistiksel olarak anlamsız ilişki bulunmuştur ($p > 0,005$).

Tablo 1. COVID-19'lu hastaların cinsiyet oranı ile PCT seviyelerinin karşılaştırılması

Gender	Hastalar n=32, (n%)	PCT < 0.5 ng/ml	PCT ≥ 0.5 ng/ml	P değeri
Kadın	13 (40,6%)	9 (52,2%)	4 (26,6%)	<0.258
Erkek	19 (59,4%)	8 (47,8%)	11 (73,4%)	

COVID-19'lu hastaların yaş grupları ile PCT seviyeleri karşılaştırıldığında yüksek PCT seviyesi 6-11 yaş grubunda daha yüksek oranda (46,6%) tespit edilmiştir. 0-5 yaş grubuna dahil olan çocuklarda 13,4%, 12-18 yaş grubunda ise 40% oranında yüksek PCT seviyesi saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,005$) (**Tablo 2**).

Tablo 2. COVID-19 hastaların PCT seviyeleri ile yaş gruplarının karşılaştırılması

Yaş	PCT seviyeleri		P değeri
	PCT < 0.5 ng/ml	PCT ≥ 0.5 ng/ml	
0-5	2 (11,7%)	2 (13,4%)	<0.001*
6-11	10 (58,9%)	7 (46,6%)	
12-18	5 (29,4%)	6 (40%)	

TARTIŞMA

Kalsitonin hormonunun 116 amino asitlik öncüsü olan PCT, normal olarak tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenir ve salınır. Bununla birlikte, PCT, akciğerler, bağırsaklar, böbrekler, karaciğer gibi diğer dokularda bakteriyel enfeksiyon sırasında da sentezlenebilir (12,13).

PCT seviyesi, COVID-19 hastaları arasında hastane içi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Hastalık riski yüksek PCT düzeyleri olan yatan hastalarda kritik derecede daha yüksekti. Enfekte olmayan bir kişide ortalama PCT seviyesi 0.033 ng/ml'dir (8,14).

Son zamanlarda, birkaç çalışmada, yüksek PCT'nin COVID-19'un şiddeti ile pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Yüksek PCT grubunda ventilasyon gereksiniminin daha fazla olduğu ve düşük PCT seviyesine kıyasla yüksek PCT değeri olan vakalar arasında daha fazla ölüm gerçekleştiği tespit edilmiştir (16).

Çinde Liu ve ark. tarafından 140 COVID-19 hastası çalışmaya dahil edilmiş ve hastalığı ağır seyreden 33 vakanın 28'inde PCT seviyesinin normal olduğu, 8 vakanın ise PCT seviyesinin >0.5ng/mL olduğu ve PCT seviyesi yüksek olan bu vakaların hepsinin yoğun bakımda olduğu tespit edilmiştir (17). Heesom ve ark. tarafından yapılan çalışmada COVID-19 pozitif olan toplam 52 hastanın 25'inde düşük PCT seviyesi (<0.5ng/ml), 27'inde ise yüksek PCT seviyesi (>0,5ng/ml) tespit edilmiştir (18). Lo ve ark. tarafından COVID-19 pozitif olan toplam 10 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve çalışmada hastalığı şiddetli geçirenlerle stabil geçirenlerin PCT seviyeleri arasında fark olmadığını dolayısıyla PCT seviyelerinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olmadığını ifade etmişlerdir (19).

Çalışmamızda PCT sonuçlarına göre 17 hasta normal PCT seviyesine (<0.5 ng/ml), 15 hasta ise yüksek PCT seviyesine (≥0.5 ng/ml) sahip olmuştur ve PCT seviyesi yüksek olan vakaların hastalığı daha şiddetli geçirdiği ve yüksek PCT seviyesinin daha kötü prognoz gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuçlar, ortalama serum PCT düzeylerinin şiddetli hastalarda orta dereceli hastalara göre yaklaşık beş kat ve kritik hastalarda orta dereceli hastalara göre yaklaşık on iki kat daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Şiddetli COVID-19 vakaları için PCT seviyesindeki değişiklikler halen belirsizliğini korumaktadır. Bazı çalışmalarda yüksek PCT seviyeleri hastalık şiddeti ve ölümlerle ilişkilendirilirken, bazı çalışmalarda ise PCT seviyesinin hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Kritik vakalarda seyreden yüksek PCT seviyeleri, eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olabileceği akıld tutularak yorumlanmalıdır.

SONUÇ

Yüksek PCT seviyeleri, artan ciddi hastalık ve olumsuz sonuç riski taşıyan COVID-19 hastalarının bir alt grubunu tanımlayabilir. PCT'nin COVID-19'da sekonder bakteriyel enfeksiyonları tespit etmek ve antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için kullanılıp kullanılmayacağı hala tanımlanmamıştır. Birkaç sınırlamaya rağmen, PCT, COVID-19 için umut verici bir prognostik biyobelirteç olarak görünmektedir.

Bu çalışma ile PCT'nin hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceğini ve COVID-19 pozitif olan hastaların tanısına katkıda bulunabileceği görülmüştür. Ek olarak, seri PCT ölçümlerinin prognozu

tahmin etmede faydalı olabileceği düşünülmüştür. Ancak, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda PCT sentezinin ve salınımının artış mekanizmalarını daha fazla göstermek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bernard Stoecklin S, Rolland P, Silue Y, Alexandra M, Christine C, Anne S, et al. First cases of coronavirus disease 2019(COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Eurosurveillance*. 2020; 25: 2000094.
2. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis*. 2020; 94:44–8.
3. [Internet] WHO, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 83. <http://www.who.int/>.
4. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—a quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes and infection*. 2020; 22(2):69-71.
5. Hantoushzadeh S, Norooznezhad AH. Inappropriate Antibiotic Consumption as a Possible Cause of Inflammatory Storm and Septic Shock in Patients Diagnosed with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Arch Med Res*. 2020.
6. Lorusso A, Calistri P, Mercante MT, Monaco F, Portanti O, Marcacci M, et al. A "One-Health" approach for diagnosis and molecular characterization of SARS-CoV-2 in Italy. *One Health*. 2020: 100135.
7. Liu Z-M, Li J-P, Wang S-P, Chen D-Y, Zeng W, Chen S-C, et al. Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with COVID-19. *International journal of medical sciences*. 2020; 17(16):2468.
8. Waris A, Din M, Iqbal N, Yar L, Khalid A, Nawaz M, et al. Evaluation of serum procalcitonin level as a biomarker for disease severity in COVID-19 patients. *New Microbes and New Infections*. 2021;43:100922.
9. 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. *Therapeut Adv Respir Dis* 2020 Jun;14. 1753466620937175.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. doi:10 1056/NEJMoa2002032.
11. KILBAŞ İ, KAHRAMAN EP, CİFTÇİ İ. Prokalsitonin Seviyesinin COVID-19 Enfeksiyonun Şiddetiyle İlişkisi. *Phoenix Medical Journal*.3(3):97-100.
12. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Feb 19.
13. Dong R, Wan B, Lin S, Wang M, Huang J, Wu Y, Wu Y, Zhang N, Zhu Y. Procalcitonin and liver disease: a literature review. *J Clin Translat Hepatol* 2019 Mar 28;7(1):51.
14. Lippi G, Cervellin G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections: for or against? *Clin Chem Lab Med (CCLM)* 2018 Jul 26;56(8):1193–5.
15. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565–74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

16. Vanhomwegen C, Veliziotis I, Malinverni S, Konopnicki D, et al. Procalcitonin accurately predicts mortality but not bacterial infection in COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Irish Journal of Medical Science* 2021;190:1649–1652.
17. Liu F, Lin Li, MengDa Xu, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*. 2020; 127(2020):1-5.
18. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020; 22(2020):782–784.
19. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARSCoV- 2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci*. 2020; 16:1698–707.