

PROKALSİTONİN'İN PNÖMONİ TANISI, PROGNOZU ve ANTİBİYOTİK SONLANDIRILMASINDAKİ YERİ

Prof. Dr. Yasemin ÇAĞ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikr. AD
1 Kasım 2024

Prokalsitonin Temel Özellikleri

- Prokalsitonin (PCT), 116 amino asitten oluşan kalsitonin hormonunun hücre içi öncüsüdür
- PCT sentezi 11. kromozomda bulunan CALC-1 geni tarafından düzenlenir
- Esas olarak tiroidin parafoliküler C hücrelerinden üretilir
- Kalsitonin oluşturmak üzere parçalanır
- Serum PCT düzeyi sağlıklı bireylerde düşüktür ($\leq 0,1$ ng/mL)

Müller B, et al. J Clin Endocrinol Metab.
2001

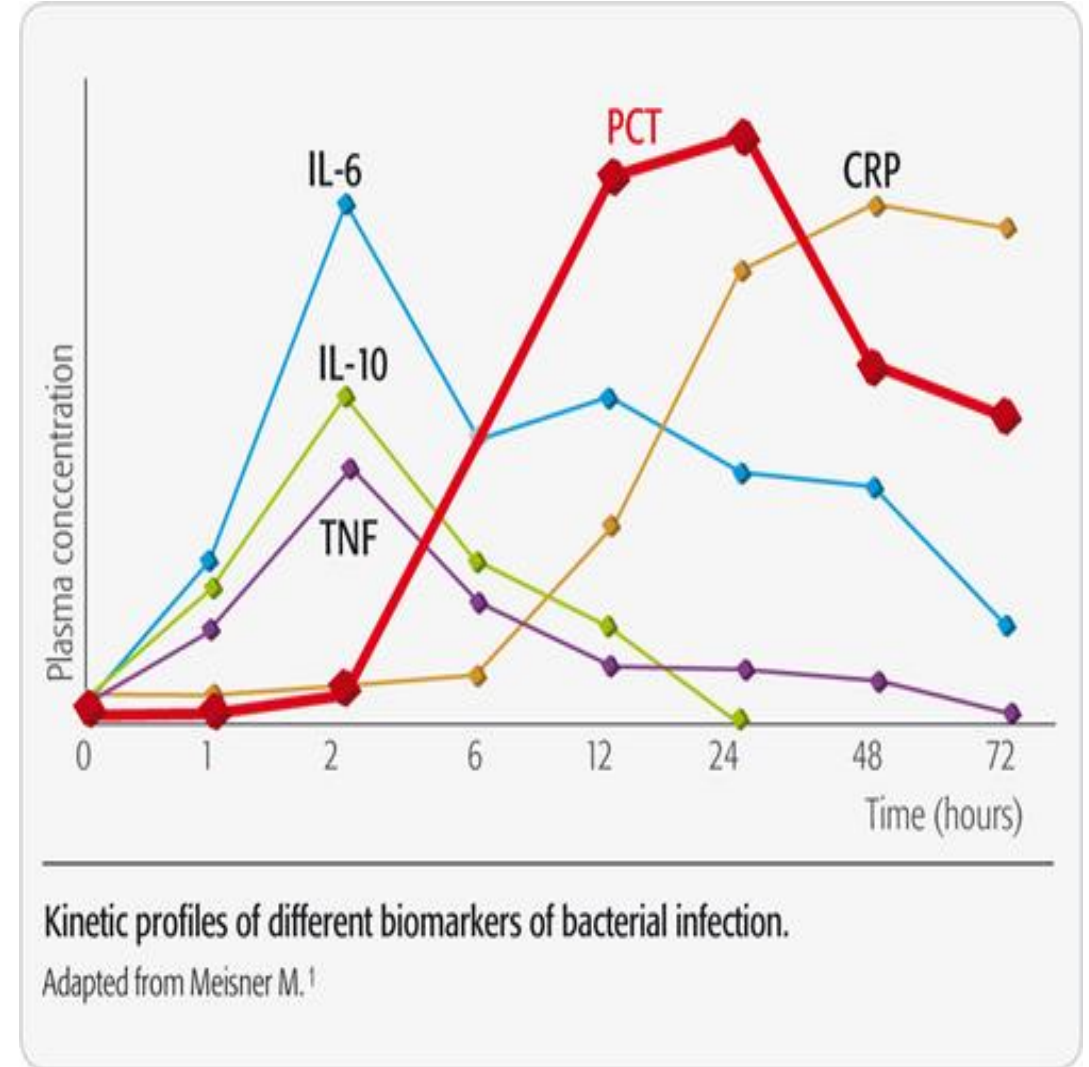
Linscheid P, et al. Endocrinology 2003

Dandona P, et al. J Clin Endocrinol Metab.

Enfeksiyonlarda Prokalsitonin Yanıtı

- **Ciddiyetli bakteriyel enfeksiyonlarda;** Bakteriyel endotoksinler (LPS), IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı
 - **CALC-I geni** aktivasyonu
 - Karaciğer, böbrekler, akciğer, bağırsak gibi parankimal dokulardan ek PCT üretimi ile sonuçlanır
- **Viral enfeksiyonlarda;** İnterferon- γ (IFN- γ) salınımı
 - **CALC-I geninin salınımı baskılanır**
 - PCT artışı izlenmez

- Bakteriyel enfeksiyondan 2-4 saat sonra salınım başlar
- 6-12 saat içinde zirve yapar
- Yaklaşık 24 saatlik bir yarı ömre sahiptir.



Yanlış pozitif ve yanlış negatif PCT sonuçlarının nedenleri

Yanlış pozitif

- Akut solunum sıkıntısı sendromu
- Çoklu organ yetmezliği
- Sistemik mantar enfeksiyonları
- Şiddetli travma
- Şiddetli yanıklar
- Büyük cerrahi işlemler
- Kardiyak şok
- Böbrek yetmezliği
- Meduller tiroid Ca, paraneoplastik hormon üretimi olan küçük hücreli akciğer Ca
- Sitokin fırtınalarıyla ilişkili inflamasyon

Yanlış negatif

- Enfeksiyonun erken seyri
- Lokalize enfeksiyon
- Subakut endokardit

**Bakteriyel enfeksiyon şüphesi yüksekse PCT
6-24 saat içinde tekrar ölçülmelidir.**

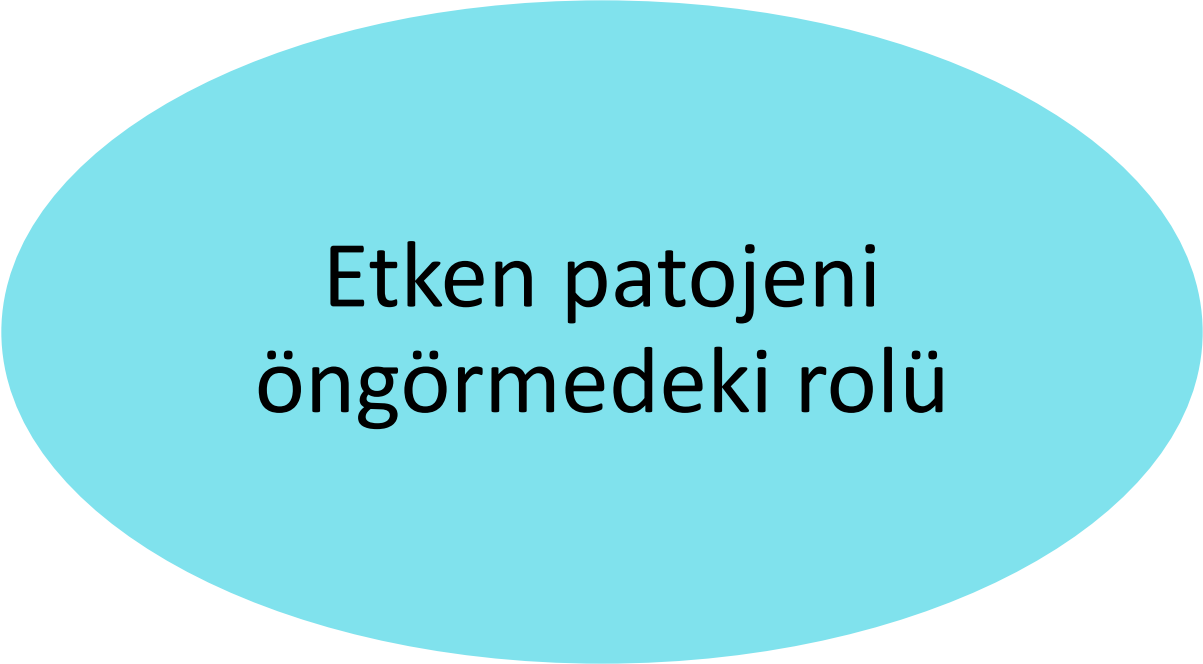
- **Kronik böbrek yetmezliği (KBY)** olan hastaları KBY olmayanlara kıyasla **daha yüksek bazal PCT** seviyelerine sahiptir.
- KBY hastalarında PCT seviyeleri bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak artsa da, **yükselme hızı daha yavaş** olabilir

PCT'in tanıdaki rolü

Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia

Beat Müller ¹, Stephan Harbarth, Daiana Stolz, Roland Bingisser, Christian Mueller, Jörg Leuppi,

- **TKP için klinik belirti ve semptomların ve biyobelirteçlerinin tanısal ve prognostik doğruluğu**
- Çift kontrollü, önceden planlanmış post-hoc analizi
- 545 hasta, 373 TKP, 132 diğer solunum yolu enfeksiyonu, 40 non-enfeksiyöz tanılar
- TKP'ı öngörmede tek başına klinik bulguların (ateş, öksürük, balgam üretimi, oskültasyonda anormallikler ve nefes darlığı) doğruluğu, PCT ve CRP eklenmesiyle artmıştır
- **PCT TKP tanısında CRP ve WBC'ye kıyasla daha yüksek tanısal doğruluğa sahip**
- **Bakteriyemi öngörmede CRP'ye ve WBC'ye kıyasla daha yüksek bir tanısal doğruluğa sahip**
- **PCT yüksekliği, pnömoni ciddiyeti ile ilişkili**



Etken patojeni
öngörmedeki rolü

Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia

Wesley H Self¹, Robert A Balk², Carlos G Grijalva¹, Derek J Williams¹, Yuwei Zhu¹,

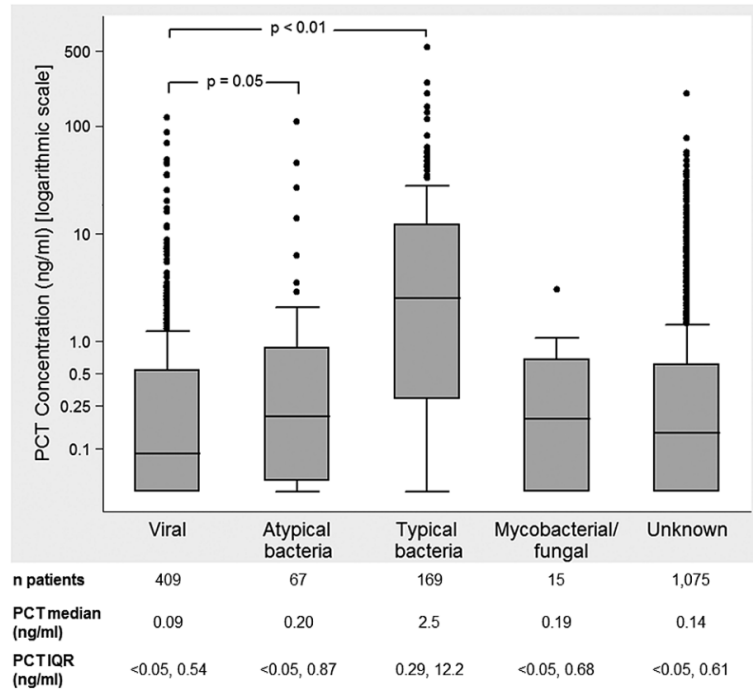


Figure 2. Box plot of serum procalcitonin (PCT) concentration by pathogen group. The center of each box plot represents the median, with the box denoting the interquartile range (IQR), the whiskers representing 1.5 times the IQR, and dots showing outliers beyond the whiskers. Displayed *P* values were calculated with the rank-sum test.

- TKP'de **patojenler** ile başvuru sırasındaki prokalsitonin konsantrasyonu arasındaki ilişki
- Çok merkezli, prospektif gözlemsel, çalışma
- **0,1 ng/mL PCT eşiği** bakteriyel patojenin tanımlanması için **%80,9 duyarlılık %51,6 özgüllükte**
- Tipik bakteriyel pnömonide PCT viral pnömoniden daha yüksek
- **Ancak, bakteriyel pnömonisi olan 169 hastanın**
 - **%23'ünde PCT <0,25 ng/mL**
 - **%12'sinde PCT <0,1 ng/mL idi**

- **Yüksek PCT, özellikle tipik bakteriler olmak üzere bakteriyel patojenlerin olasılığını destekler**
- **Ancak viral ve bakteriyel patojenler arasında net bir ayırım sağlayan bir PCT eşiği tanımlanmamış**
- **PCT değerleri, hastanın klinik durumu ve diğer laboratuvar sonuçları birlikte yorumlamalıdır.**



PCT rehberliğinde
antibiyotik Tedavisi

Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial

Philipp Schuetz¹, Mirjam Christ-Crain, Robert Thomann, Claudine Falconnier, Marcel Wolbers,

FDA'ın PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi algoritması

- **PCT <0.1 ng/mL** ise antibiyotik tedavisinin başlanması veya devam edilmesi kesinlikle önerilmez
- **PCT ≤0.25 ng/mL** ise önerilmez,
- **PCT >0.25 ng/mL** ise antibiyotik tedavisi önerilir
- **PCT >0.5 ng/mL** ise antibiyotik tedavisi kesinlikle önerilir
- **Başlangıçta PCT değerleri >10 ng/L olan hastalarda PCT seviyeleri %80 oranında azalır ise antibiyotikler kesilmesi önerilir, %90'ı oranında azalır ise antibiyotiklerin kesilmesini kesinlikle önerilir**

Prokalsitonin rehberliğinde tedavinin ASYE'de Antibiyotik Kullanımı Üzerindeki etkisi

- **Çok merkezli, randomize kontrolü, non inferiorty çalışması**
- Hastaneye yatırılan tüm hastalar, enfeksiyonun 3., 5. ve 7. günlerinde
 - klinik olarak yeniden değerlendirildi
 - antibiyotik alan hastalarda PCT ölçümleri tekrarlandı

- YBÜ yatışı gibi kritik hastalık,
- ampiyem gibi lokalize enfeksiyonlar,
- legionella enfeksiyonu,
- immünosüpresyon
- ASYE dışında antibiyotik tedavisi gerektiren diğer enfeksiyonlarda **bu protokol uygulanmadı**

- Kontrol grubu ile PCT rehberliğinde antibiyotik tedavi grubu arasında **ölüm dahil genel olumsuz sonuçlar benzer** (%18,9'e karşı %15,4).
- PCT rehberliğinde **antibiyotik tedavi süresi daha kısa** (8,7 gün, 'e karşı 5,7 gün).
- PCT rehberliğinde **antibiyotik ilişkili yan etkiler daha az**
- **PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi ASYE'lerde olumsuz sonuçları artırmadan antibiyotik maruziyetini azaltabilir.**

Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection

David T Huang ¹, Donald M Yealy ¹, Michael R Filbin ¹, Aaron M Brown ¹,

- ASYE'de PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi
- Çok merkezli, RK çalışma
- Toplam 1656 hasta
- **Antibiyotik tedavisine başlama kararında FDA tarafından onaylanan cut-off değerleri** kullanıldı
- PCT grubu ile kontrol grubu arasında **antibiyotik günleri veya olumsuz sonuçlar** açısından anlamlı bir fark görülmedi.



Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections (Review)

Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M,

26 randomize kontrollü çalışma 6708 hasta


ASYE'de **PCT rehberliğindeki antibiyotik tedavisi**

- daha düşük 30 günlük mortalite
- daha kısa antibiyotik tedavisi (2,4 günlük bir azalma)
- daha az antibiyotik tüketimi
- Daha az antibiyotiğe bağlı yan etki

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial

Evelien de Jong ¹, Jos A van Oers ², Albertus Beishuizen ³, Piet Vos ², Wytze J Vermeijden ⁴,

- **YBÜ hastalarında** PCT rehberliğindeki antibiyotik tedavisinin etkinliği ve güvenliği
- Prospektif, çok merkezli, randomize, kontrollü, açık etiketli müdahale çalışması
- Hastaların %65'ipnömoni
- PCT rehberliğindeki grupta, **prokalsitonin tepe değerinin %80'i veya daha fazlası oranında azalmışsa veya 0,5 ng/L veya altına düşmüşse**, antibiyotik kesilmiş
- PCT rehberliği grubunda, **antibiyotik miktarı, antibiyotik tedavi günü ve 1 yıllık mortalite daha düşük.**



Prognozu
öngörmedeki rolü

► *Respirology*. 2015 Dec 10;21(2):280–288. doi: [10.1111/resp.12704](https://doi.org/10.1111/resp.12704) 

Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis

[Dan Liu](#)^{1,3,4}, [Long-xiang Su](#)², [Wei Guan](#)^{1,3}, [Kun Xiao](#)¹, [Li-xin Xie](#)^{1,✉}

- Pnömonide **mortaliteyi tahmin etmede** PCT rolünün değerlendirildiği **meta-analiz**
- Toplam 6007 hasta, 21 çalışma
- **Kritik hastalarda, yüksek PCT seviyesi artmış mortalite riski ile ilişkili**
- Ancak **0,5 ng/mL cut-off** değerinin TKP'de mortaliteyi öngörmede **duyarlılığı düşük**



The utility of serial procalcitonin measurements in addition to pneumonia severity scores in hospitalised community-acquired pneumonia: A multicentre, prospective study

Akihiro Ito^{a,*}, Isao Ito^b, Daiki Inoue^c, Satoshi Marumo^c, Tetsuya Ueda^d,

- Hastaneye yatırılan TKP hastalarının **prognozunu ve tedavi etkinliğini** tahmin etmede **seri PCT ölçümlerinin** yararlılığı araştırılmış
- Prospektif, çok merkezli, kohort çalışması
- Kabul günü PCT/ 3. gün PCT >1 (**PCT D3/D1 >1**) **erken tedavi başarısızlığının** önemli bir öngörücüsü.
- Tek başına pnömoni ciddiyet indeksi (PSI)'ye kıyasla **PSI ile birlikte PCT D3/D1, prognozu** tahmin etmede daha başarılı.
- **PCT**, TKP'de prognozu ve tedavi etkinliğini tahmin etmek için **yalnızca yatışta değil, ardışık olarak ölçülmelidir.**



Rehber önerileri

Antibiyotik başlanma kararında

JOURNAL ARTICLE GUIDELINES

Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society ^{FREE}

Andre C. Kalil , Mark L. Metersky, Michael Klompas, John Muscedere,

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

Joshua P. Metlay*, Grant W. Waterer*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley,

- CAP, HAP/VAP şüphesi durumunda, başlangıçtaki PCT seviyelerinden bağımsız olarak, **linik bulgular ve radyolojik veriler ile** antibiyotik tedavisine başlanması önerilir. PCT kullanımı önerilmez
 - güçlü öneri, orta kalitede kanıt.

Antibiyotik kesilme kararında

JOURNAL ARTICLE GUIDELINES

Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society ^{FREE}

Andre C. Kalil , Mark L. Metersky, Michael Klompas, John Muscedere,

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

Joshua P. Metlay*, Grant W. Waterer*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley,

- HAP/VAP'li hastalar için, **antibiyotik tedavisinin kesilmesine** rehberlik etmek için **linik kriterlere ilave olarak PCT düzeylerinin kullanılmasını önerilir**
 - zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt
- **Standart tedavi süresinin 7 gün veya daha az olduğu durumlarda rutin kullanımı önerilmez**
- **Daha uzun antibiyotik tedavisi** gerektirebilecek belirli koşullarda, **PCT düzeylerinin seri ölçümü kullanılabilir**

Sonuç

- Yüksek PCT, hastanın klinik durumu ve diğer laboratuvar sonuçları birlikte bakteriyel pnömoni olasılığını destekler.
 - Enfeksiyonun erken evresinde normal olabilir
- TKP'de prognozu ve tedavi etkinliğini tahmin etmek için ardışık ölçümler önerilir.
 - 1. güne kıyasla tedavinin 3. gününde kontrol PCT değerlerinin artış, tedavi başarısızlığının bir göstergesi olabilir.
- Antibiyotik tedavisini yönlendirmede klinik bulgularla birlikte PCT kullanımı antibiyotik maruziyetini, antibiyotiğe bağlı yan etkileri azaltır.
 - Ardışık ölçümlerde PCT'nin <0.5 ng/ml olması veya başlangıç değerinden %80 veya daha fazla oranda düşmesi antibiyotik tedavisinin kesilmesinde eşik olarak kullanılabilir

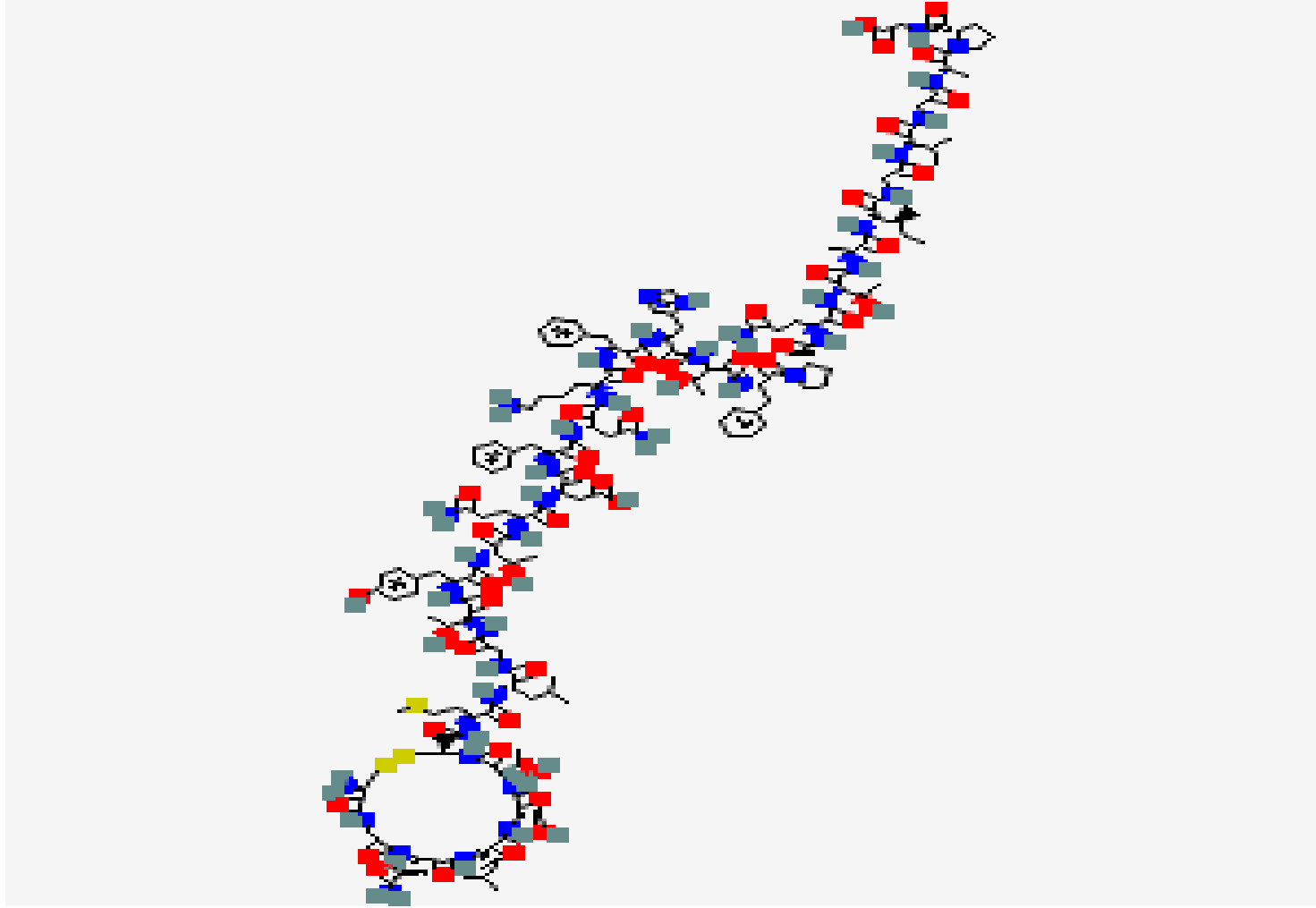
Yapay zeka ne diyor?



Prokalsitonin (PCT), pnömoni tanısı, prognozu ve antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında önemli bir biyomarkerdir. İşte bu konudaki beş temel bilgi:

- Pnömoni Tanısı:** PCT seviyeleri, bakteriyel pnömoni varlığında yükselir ve bu durum, bakteriyel enfeksiyonun tanısında yardımcı olabilir. [VIKIPEDI](#)
- Prognoz Belirleme:** Yüksek PCT seviyeleri, pnömoni hastalarında daha kötü klinik seyir ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir. [TEZ YÜKSEKOKULU](#)
- Antibiyotik Başlama Kararı:** PCT seviyeleri, antibiyotik tedavisinin başlanması konusunda tek başına belirleyici olmamalı; klinik değerlendirme ile birlikte kullanılmalıdır. [SOLUNUM](#)
- Antibiyotik Tedavisinin Süresi:** PCT seviyelerindeki düşüş, antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasına rehberlik edebilir ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilir. [JAREM](#)
- Klinik Karar Destek Aracı:** PCT, pnömoni yönetiminde klinik kararları destekleyen bir araç olarak kullanılabilir, ancak diğer klinik bulgular ve laboratuvar sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir. [DERGIPARK](#)





Teşekkürler