

PNÖMONİ YÖNETİMİNDE PROKALSİTONİN KILAVUZLUĞU

PROF. DR. AYHAN SARITAŞ
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
ACİL TIP AD

Giriş

- DSÖ verilerine göre her yıl tüm ölümlerin %7'si pnömoniye bağlı
- Ayakta tedavi edilen hastalarda mortalite %1-5
- Hastanede tedavi edilen olgularda mortalite %12
- Yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda %40

Biyobelirteç kullanımı giderek yaygınlaşmakta

- Semptomların nonspesifik olması (özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan)
- Görüntüleme yöntemleri ve fizyolojik ölçümlerde sınırlılıklar
- Prognozu değerlendirmede
- Tanı ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede

Enfeksiyon Biyobelirteçleri

Biyo-belirteç	Prognoz	Tanısal	Klinik durum
CRP	Evet	Hayır	Sepsis
Prokalsitonin	Evet	Evet	Sepsis/solunum yolu enf/pnömoni
S-TREM 1	Evet	Evet	Sepsis/pnömoni/menenjit
Pro-ADM	Evet	Hayır	Pnömoni
SuPAR	Evet	Hayır	Sepsis/tüberküloz
Presepsin	Evet	Evet	SIRS/sepsis
L-selektin	Evet		Sepsis
Neopterin	Evet		28-gün mortalite
Pentraxin 3	Evet		28-gün mortalite

Camacho CE, et al. BioMed Research International 2014, Article ID 547818
Sankar V, et al. J Anesth (2013) 27:269–283

Antibiyoterapi takibinde enfeksiyon biyobelirteçleri

- Lökosit
- C-reaktif protein (CRP)
- Sedimentasyon
- Prokalsitonin

WBC

- Tanı ve takipte en sık kullanılan parametre
- Bazı enfeksiyonlarda yükselmiyor
- Enfeksiyon dışı bazı durumlarda yükseliyor

C-reaktif Protein (CRP)

- IL-1 β , IL-6 ve TNF- α uyarımı ile karaciğerden salınır
- Sağlıklıların %99'unda < 10 mg/l
- Duyarlılık: % 67.6 - 93.4
- Özgüllük: % 61.3 - 86.3

C-reaktif Protein (CRP)

Hastalık	CRP düzeyi
Bakteriyel enfeksiyonlar (Gram pozitif ve negatif)	Belirgin artış
Kronik Enfeksiyonlar (Tbc, Lepra)	İlımlı artış
Akut viral enfeksiyonlar	Genellikle hafif artış
Adenovirus, kızamık, Kabakulak ve İnfluenza, sistemik CMV ve herpes enf.	Genellikle belirgin yükselme
Travma, cerrahi, yanık, immun aracılı enflamatuvar hastalıklar, son dönem kanser	Belirgin artış
Ağır egzersiz, güneş çarpması, bazı psikiyatrik hastalıklar	Hafif yükselme

Sedimentasyon

- Hastalık takibi ve antibiyotik süresi belirlemede ikincil öneme sahip
- Başarılı bir tedaviyle dahi geç düzelir
- Düzeyini etkileyen faktörler
 - Enflamasyon
 - Otoimmün hastalıklar
 - Plazma fibrinojen düzeyi
 - Plazma globulin düzeyi
 - Travma
 - Cerrahi
 - Malignite

Prokalsitonin (PCT)

- 11. kromozom üzerindeki kalsitonin-1 (CALC-1) genince kodlanmakta
- Kalsitoninin prekürsörü olarak üretilmekte
 - Tiroid parafoliküler hücrelerinden (C hücreler)
 - Karaciğer
 - Akciğer
 - Bağırsaklar
 - Pankreasdaki bazı nöroendokrin hücrelerden
- Hemen tamamı kalsitonine dönüşür

Prokalsitonin (PCT)

- İlk kez 1993
- Ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda serum PCT düzeylerinin çok yükseldiği ve antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğü saptanmış

Prokalsitonin üretimi

- Bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmekte
- Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- α en güçlü PCT indükleyicileri

Prokalsitonin (PCT)

- Enfeksiyon başladıktan 2-3 saat sonra yükselmeye başlar
- Tepe zamanı: 24 saat
- Yarılanma zamanı: 22-26 saat
- Enfeksiyon kontrol altına alındıktan 48 saat sonra önemli oranda azalır
- Enfeksiyon düzelince tamamen normal düzeyine iner

Prokalsitonin Düzeyi

- Normal düzeyi: 0.02 ng/ml
- 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik
- Enfeksiyon durumlarında prokalsitonin kalsitonine dönüşmemekte ve seruma geçmekte

Prokalsitonin Düzeyi

- $< 0,1 \mu\text{g/L}$: Bakteriyel enfeksiyon yok,
Antibiyotik verme
- $0,1\text{--}0,25 \mu\text{g/L}$: Bakteriyel enfeksiyonun zayıf olasılık,
Antibiyotik verilmeyebilir
- $0,25\text{--}0,5 \mu\text{g/L}$: Bakteriyel enfeksiyon kuvvetli olasılık,
Antibiyotik verilir
- $> 0,5 \mu\text{g/L}$: Bakteriyel enfeksiyon çok güçlü olasılık,
Antibiyotik kesinlikle verilmeli

Serum CRP ve PCT düzeylerinin karşılaştırıldığı birçok araştırmada;

CRP

- Bakteriyel
- Viral
- Otoimmün hastalıklarda arttığı

PCT

- Genellikle bakteriyel infeksiyonlarda arttığı

Antibiyoterapi süresini belirlemede PCT kullanılabilir

Prokalsitonin (PCT)

Yükseltenler

- Travma
- Cerrahi
- Yanık
- Malignite
- Kardiyojenik şok
- SIRS

Etkilemeyenler

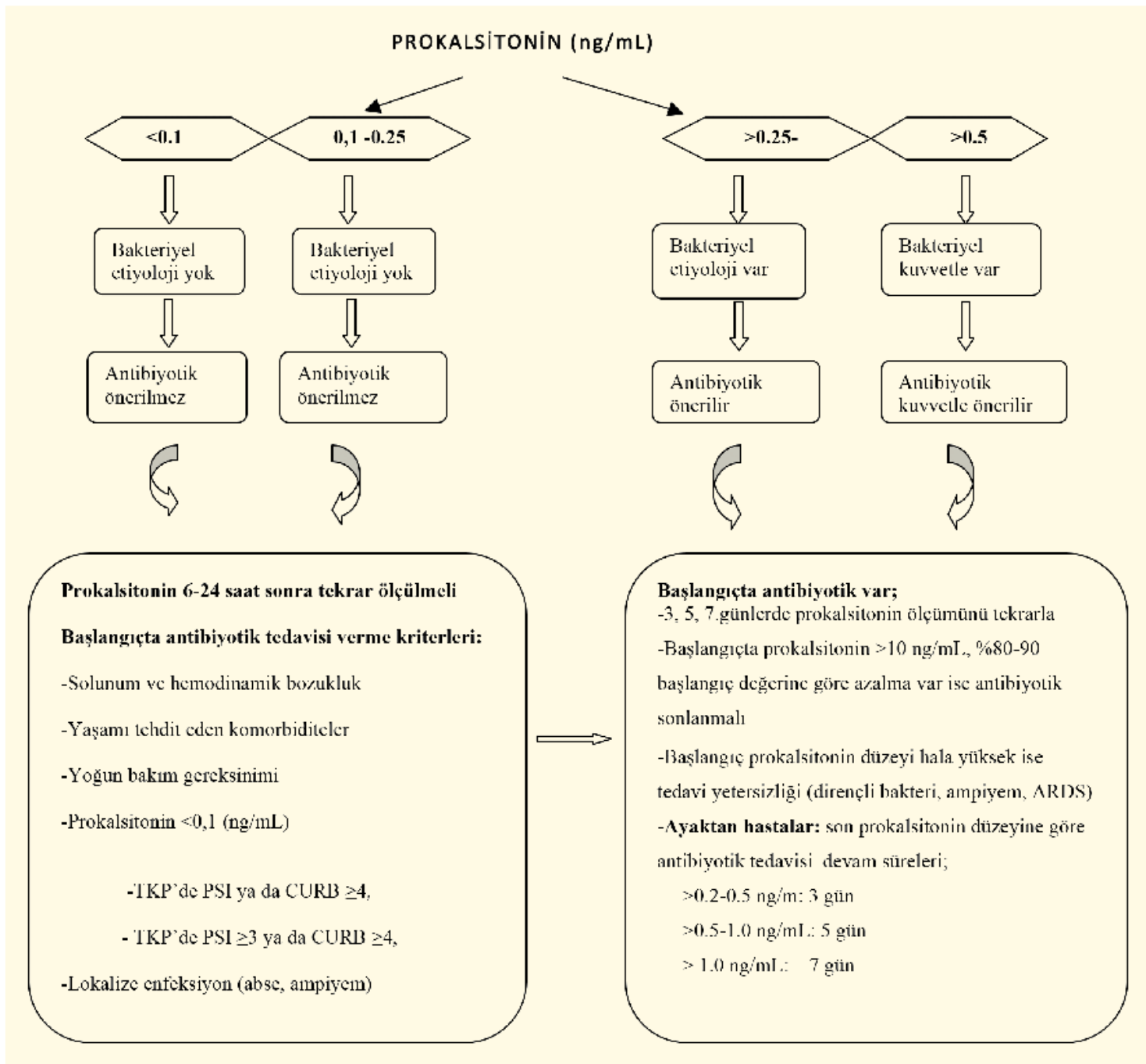
- Viral enfeksiyonlar
- Kortikosteroid
- NSAİD
- WBC düzeyi

Prokalsitonin (PCT)

Antibakteriyel tedavinin başlanmasından sonra 24 saat içinde

- PCT düzeyinde %30'dan fazla düşme olması, uygun antibiyotiğin başlandığını ve enfeksiyonun kontrol altına alınmış olduğunu göstermekte
- PCT değerinde yükselme olması ise antibiyotik değişikliğine gidilmesini gerektirmekte

HKP'de Tedavi Yaklaşımı



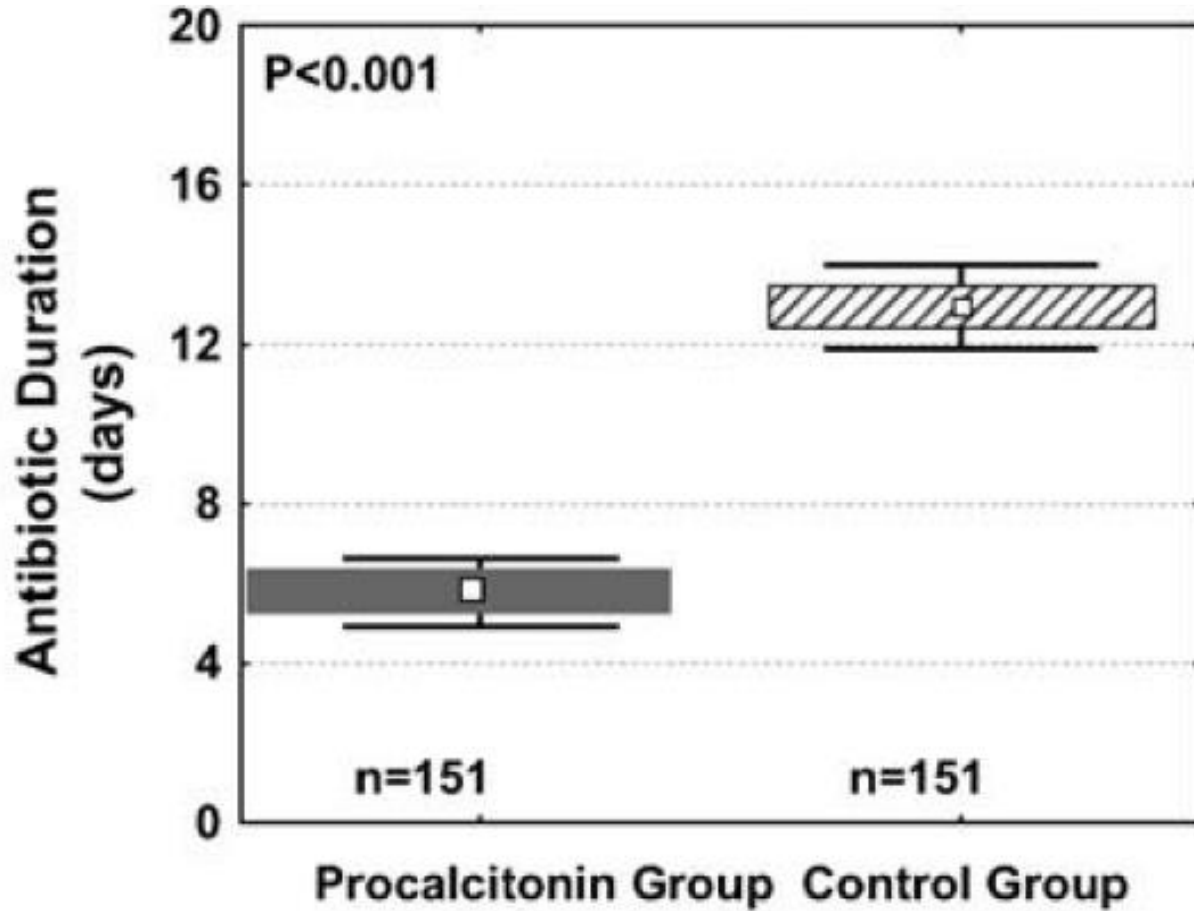
Randomized Controlled Trial

➤ Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jul 1;174(1):84-93.

doi: 10.1164/rccm.200512-1922OC. Epub 2006 Apr 7.

Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial

Mirjam Christ-Crain¹, Daiana Stolz, Roland Bingisser, Christian Müller, David Miedinger, Peter R Huber, Werner Zimmerli, Stephan Harbarth, Michael Tamm, Beat Müller



- Prokalsitonin takibi ile tedavi süresi 12 günden 5 güne düşmekte
- Antibiyotik kullanım süresini %65 azaltmakta

Prokalsitonin

- Enfeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde
- Prognozunun tahmininde
- Tedaviye yanıtının izlenmesinde

Multicenter Study

➤ [Int J Infect Dis. 2020 Mar;92:228-233. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.018.](#)

Epub 2020 Jan 22.

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

Akihiro Ito¹, Isao Ito², Daiki Inoue³, Satoshi Marumo⁴, Tetsuya Ueda⁵, Hiroaki Nakagawa⁶, Masato Taki⁷, Atsushi Nakagawa⁸, Shuji Tatsumi⁹, Takashi Nishimura¹⁰, Tetsuhiro Shiota¹¹, Tadashi Ishida¹²

Table 2

Biomarkers in survivors and non-survivors.

	Survivors n = 688	Non-survivors n = 22	<i>P</i> value
PCT D1 (ng/mL)	0.31 [0.11–1.50]	1.01 [0.35–5.95]	0.008
PCT D3 (ng/mL)	0.24 [0.09–1.19]	1.23 [0.32–10.54]	0.002
PCT D7 (ng/mL)	0.1 [0.05–0.29]	0.41 [0.22–1.14]	<0.001
Peak PCT (ng/mL)	0.40 [0.14–2.18]	1.95 [0.42–14.55]	0.002

- TKP’de prognoz ve tedavi etkinliğini değerlendirmede PCT ölçümünün sadece hastaneye başvuru esnasında değil seri ölçümlerinin ideal olabileceği vurgulanmakta
- Başvuruda esnasındaki PCT seviyesi 3. günde hala artış gösteriyorsa antibiyotik değiştirilmesinin gerekebileceği önerilmekte

Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with COVID-19

Ze-Ming Liu¹, Jin-Peng Li², Shi-Pei Wang¹, Dan-Yang Chen¹, Wen Zeng³, Si-Chao Chen¹, Yi-Hui Huang¹, Jiang-Long Huang¹, Wei Long¹, Man Li¹, Rong-Fen Gao⁴, Liang Guo¹, Xiao-Hui Wu⁵

1525 hasta

Hasta grupları

- Normal PCT (<0.05 ng/ml) 1008 hasta
- Yüksek PCT (≥0.05 ng/ml) 517 hasta

Mediyan hayatta kalma günleri

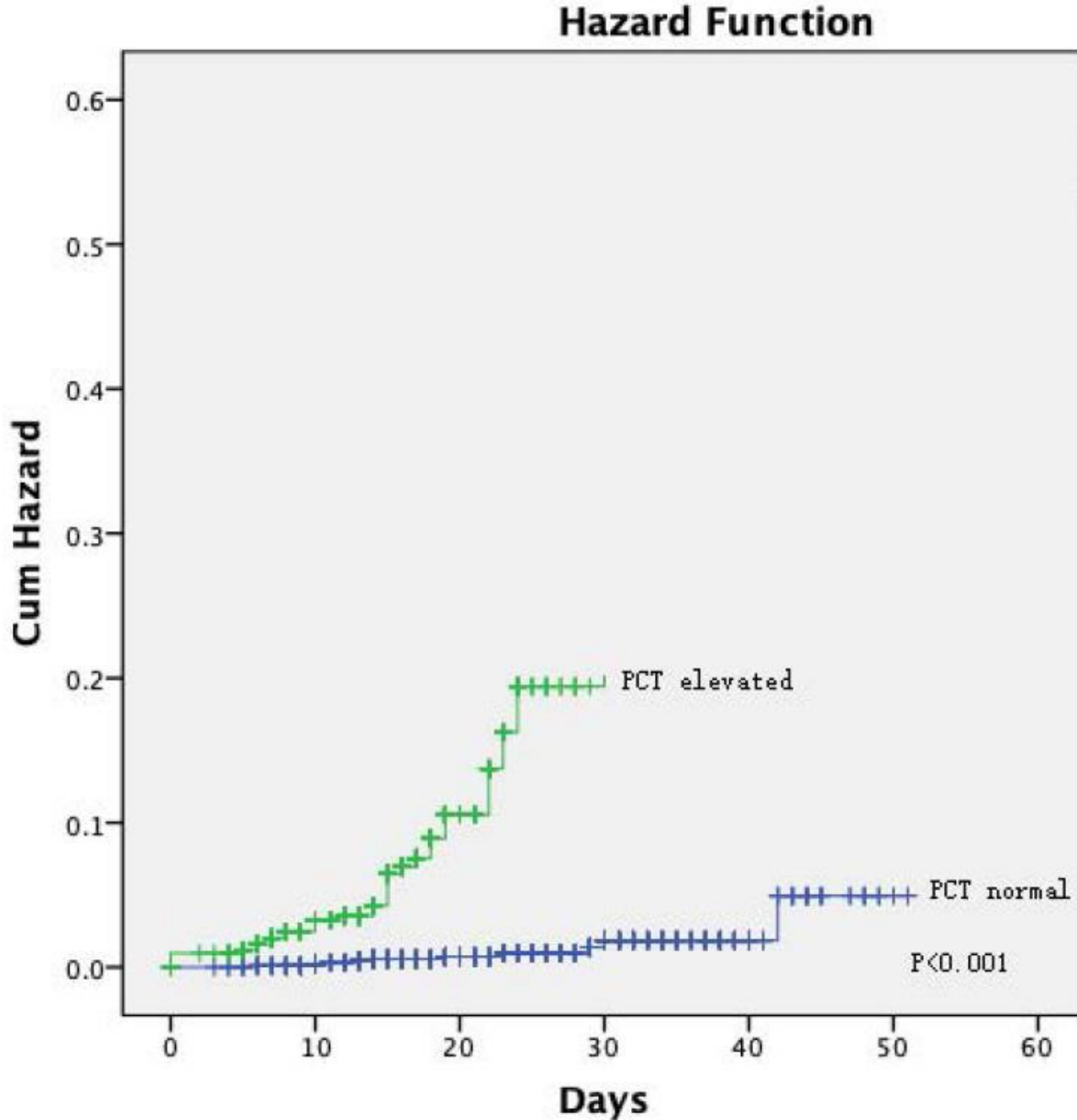
- Normal PCT: 21 gün
- Yüksek PCT: 14 gün

Mortalite

- Normal PCT: %0.6
- Yüksek PCT: %1.4

CT Skoru

- Normal PCT: %47.9
- Yüksek PCT: %71.7



- Kötü progresyon ya da kritik-ciddi hastalık gelişme riski PCT seviyesi yüksek olan grupta anlamlı derecede daha yüksek
- PCT düzeyi COVID-19 hastalarında hastane mortalitesi açısından bağımsız bir risk faktörü

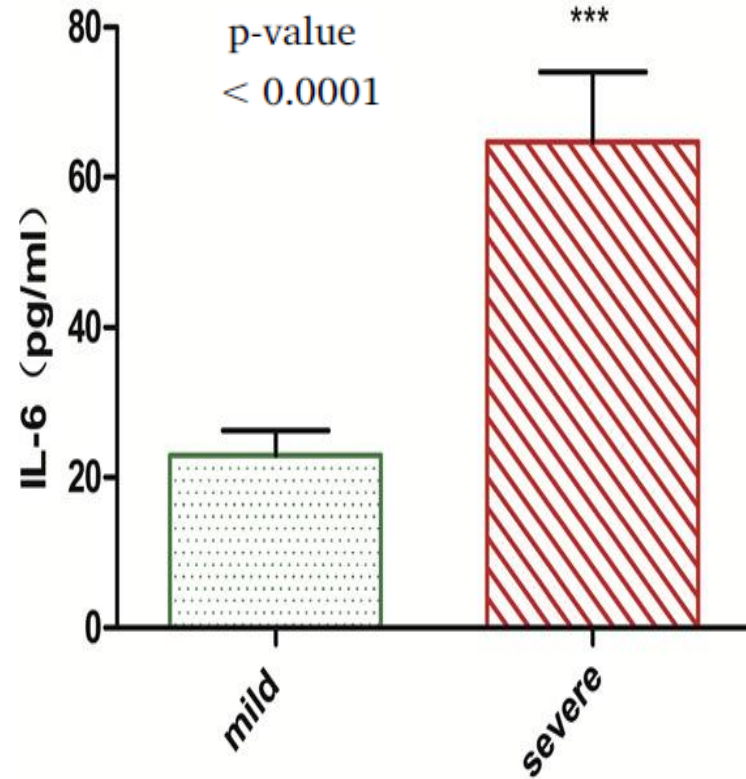
Epub 2020 Apr 14.

Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19

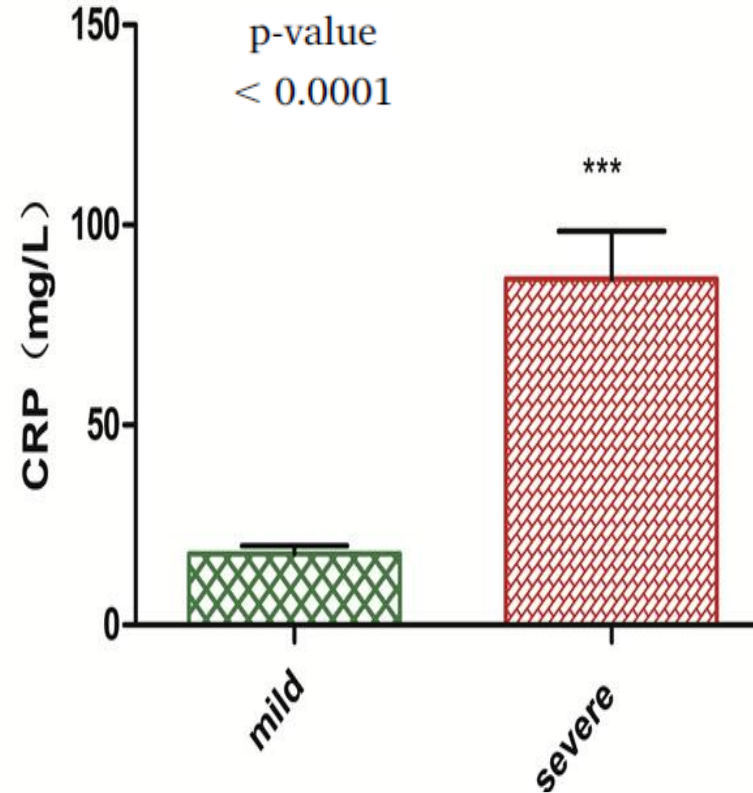
Fang Liu¹, Lin Li¹, MengDa Xu¹, Juan Wu¹, Ding Luo¹, YuSi Zhu¹, BiXi Li¹, XiaoYang Song¹, Xiang Zhou²

- 140 hasta
 - Hafif: 107 hasta
 - Ciddi: 33 hasta
- SARS-CoV-2 nucleic acid RT-PCR (+)

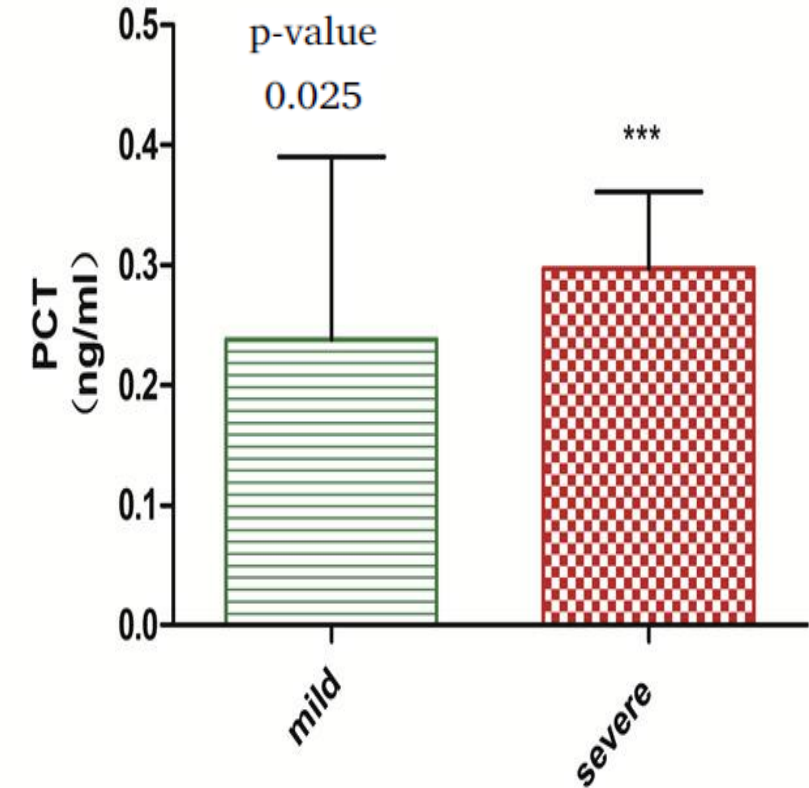
IL-6 on admission



CRP on admission



PCT on admission



- IL-6, CRP ve PCT serum seviyeleri COVID-19 şiddeti ile korele
- Risk tahmininde bağımsız faktör olarak kullanılabileceği
- PCT için daha büyük örnekleimde ilave çalışmalara ihtiyaç

Özet

- Gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmakta
- Antibiyotik kullanım süresini kısaltmakta
- Pnömonilerdeki maliyet oranını azaltmakta
- Seri ölçümler prognozda daha anlamlı
- Tedavi stratejisini belirlemede yol göstermekte