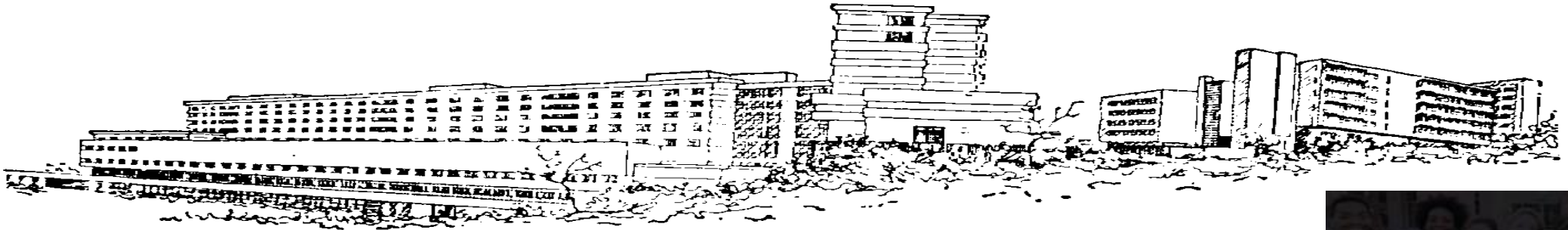


Dođru Antibiyotik Kullanımında Prokalsitonin



Dr. Gökhan Metan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
ANKARA

“Çıkar çatışması”*

- Kongre katılımları için destek
 - Pfizer
- Uydu sempozyum konuşmaları için «Honorarium»
 - Pfizer, Gilead, MSD, Roche, Thermofischer, Abdi İbrahim İlaçları
- Danışmanlık
 - Pfizer, Abdi İbrahim
- Bilimsel araştırmalar için destek
 - Abdi İbrahim İlaçları

*2023-2026

Sunum planı

- Prokalsitonin (PCT) nedir?
- Antimikrobiyal yönetimde prokalsitonin
 - Solunum Yolu Enfeksiyonları
 - Sepsis
- Günlük pratikte prokalsitonin tedaviye nasıl yön vermeli?
- Prokalsitonin sonuçlarını yorumlarken nelere dikkat edelim?



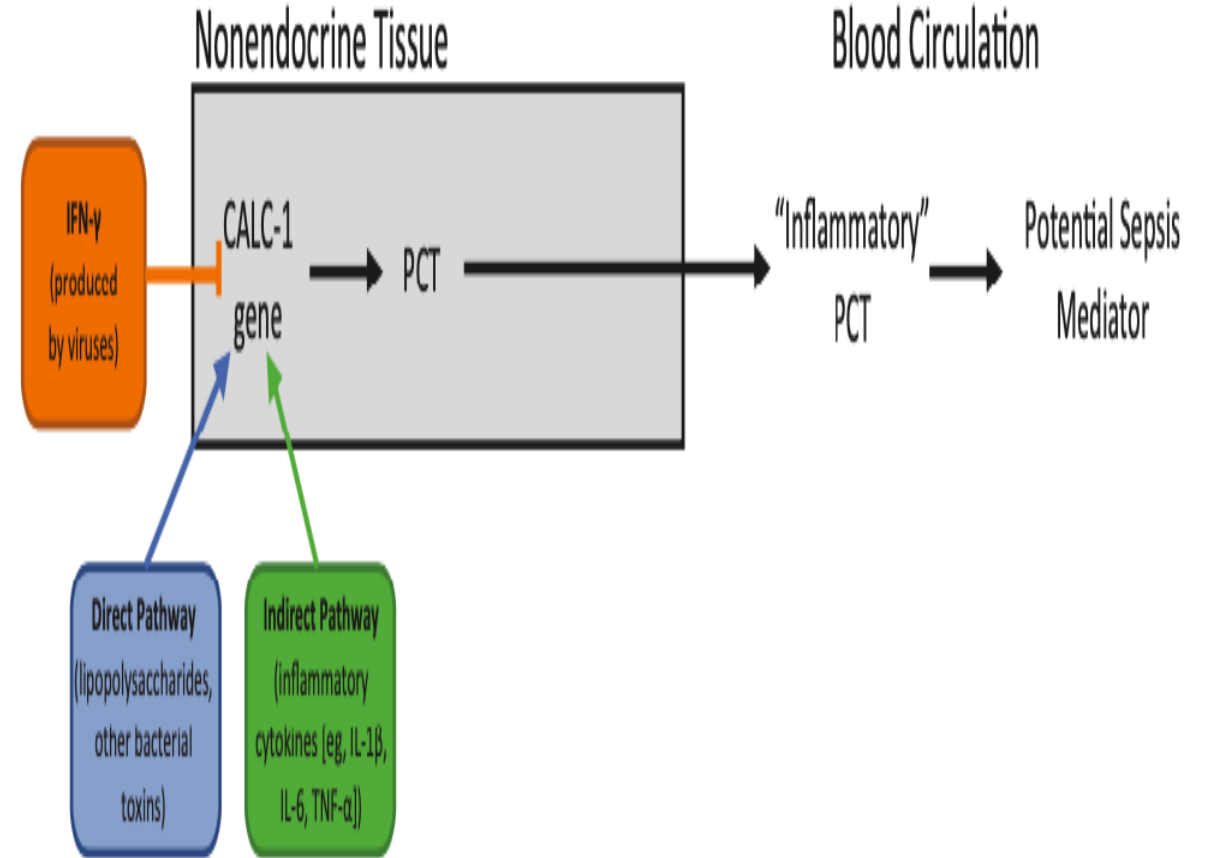
Antibakteriyel
tedaviye
başlamak



Antibakteriyel
tedaviyi
kesmek

Prokalsitonin

- PCT esas olarak tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden üretilir ve kalsitonin oluşturmak üzere parçalanır
- PCT üreten kalsitonin 1 (CALC-1) geninin çeşitli inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılır ("up-regulation")
- IL-2, IL-6, TNF- α , ... gibi enflamatuvar sitokinlere ve bakteriyel endotoksinlere yanıt olarak PCT düzeyi yükselir
- İnterferon-gama CALC-1 aktivitesini azaltır, dolayısı ile viral enfeksiyonlarda prokalsitonin artmaz veya minimum artar

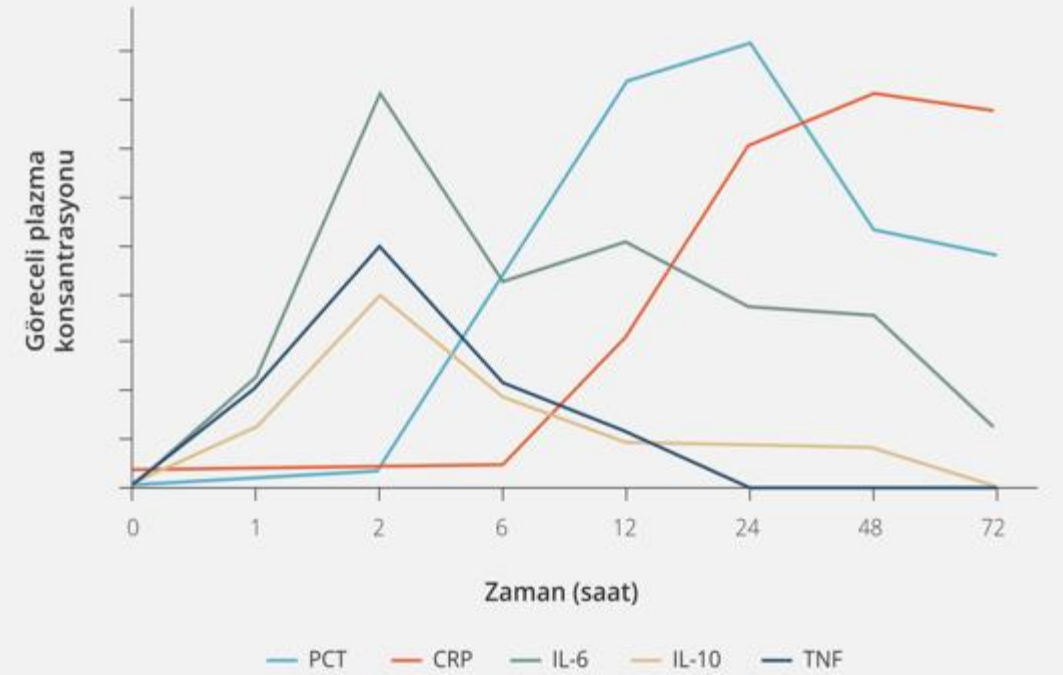


CRP- PCT

- CRP düzeyi bakteriyel enfeksiyon sonrası
 - 12-24 saat sonra yükselmeye başlar ve en yüksek seviyesine 2-3 günde ulaşır
 - Yarılanma ömrü 19 saattir
- PCT düzeyi bakteriyel enfeksiyonu takiben;
 - 4-6 saat içinde yükselir, 12-24 saat arasında en yüksek seviyeye ulaşır
 - Yarılanma ömrü 24 saattir

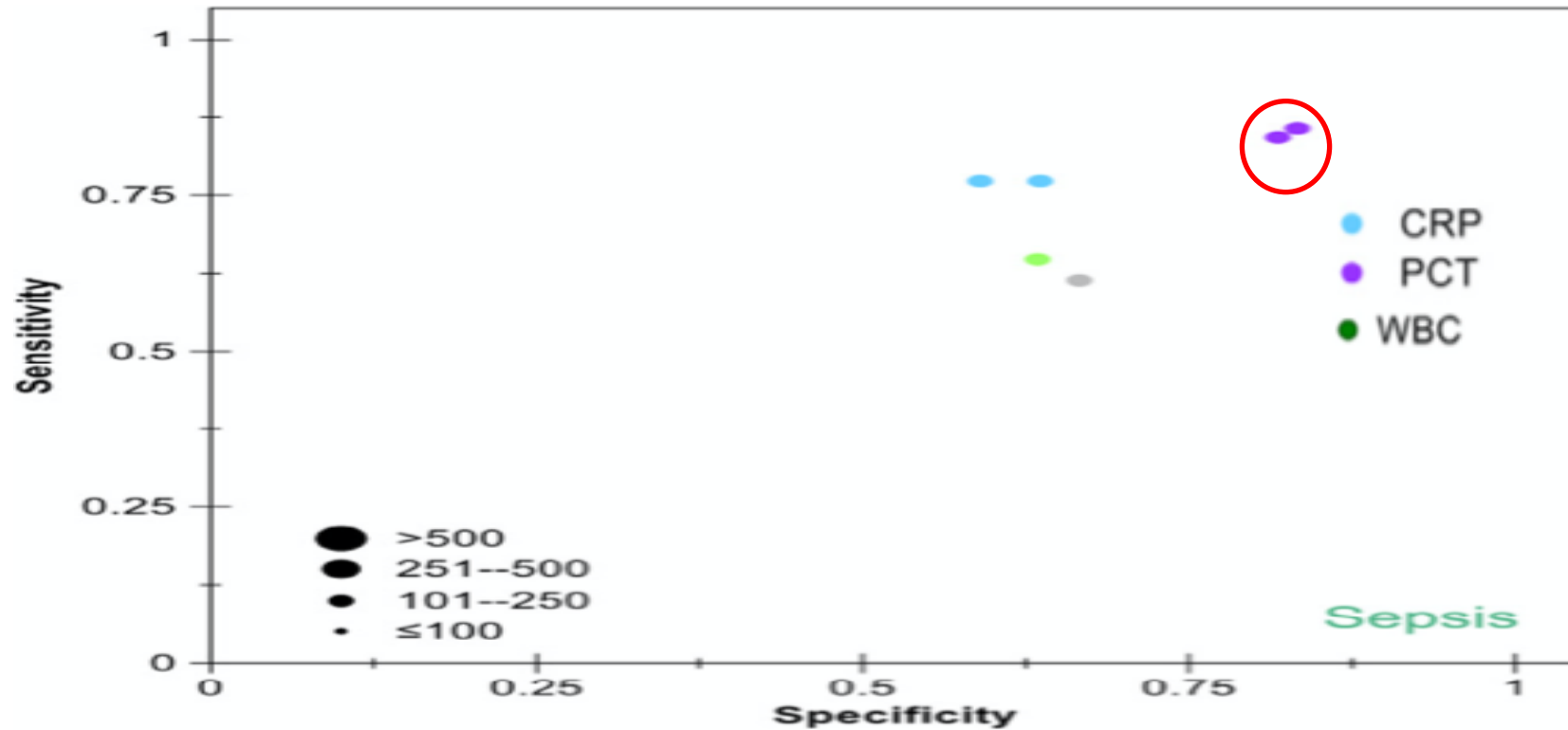
*Meisner M.. Curr Opin Crit Care. 2005;11(5):473-480.
Ala-Selek, S ve ark. Klimik Derg. 2025; 38(2): 62-96.*

Bakteriyel enfeksiyonlarda farklı biyobelirteçlerin kinetik profilleri



Bakteriyel enfeksiyonu belirlemede hangi biyobelirteç?

- 2015-2019 yılları arasında 55 çalışmada biyolojik belirteçler bakteriyel enfeksiyonları ayırt edebilme becerisi açısından incelenmiş



Akut Solunum Yolu Enfeksiyonlarında PCT Rehberliğinde Tedavi

- Cochrane analizinde 2004-2016 yılları arasında yürütülen diğer benzer randomize kontrollü çalışmaların sonuçları incelenmiş
- Toplam 26 randomize kontrollü çalışmada 6708 hasta analize dahil edilmiş
 - 13'ü YBÜ'de, 11'i acil servislerde ve 2'si birinci basamakta
 - Toplum kökenli pnömoni, Bronşit, KOAH akut atak, Hastane kökenli pnömoni, Ventilatör ilişkili pnömoni
- Akut solunum yolu enfeksiyonlarında PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi;
 - Daha düşük 30-gün mortalitesi (%8.6'ya karşı %10, $P = 0.037$)
 - Daha kısa antibiyotik tedavisi süresi (5.7 güne karşı 8.1 gün, $P < 0.001$)
- VIP hariç tüm enfeksiyon gruplarında PCT kolunda antibiyotik maruziyeti azalmış

ASYE'de prokalsitonin ve hızlı tanı yöntemi destekli klinik karar destek sistemi

- (1) FilmArray® Solunum Paneli ile pozitif viral PCR sonucu
- (2) <0.25 ng/mL PCT sonucu
- (3) bir veya daha fazla antibiyotik istemi var

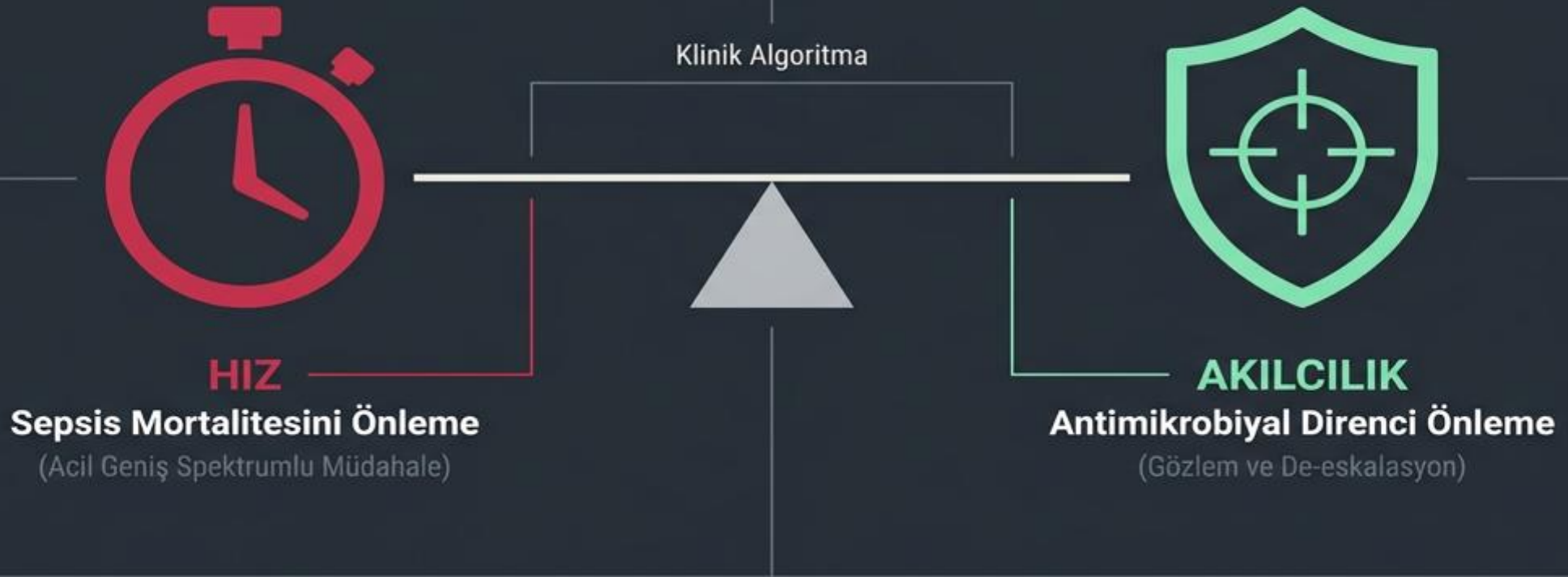
Reçeteyi yazan kişi hastanın dosyasını açtığında
«Sonuçlar viral enfeksiyona işaret ediyor»

«Lütfen antibiyotik gerekliliğini belirtildiği şekilde yeniden değerlendirin»

Enfeksiyon hastalıkları doktoru veya eczacı tarafından gerçek zamanlı müdahale yok,

- Yatan hastalarda antibiyotik tedavi süresi müdahale sonrası ortalama 8 günden 5 güne düşmüş, $p < 0.001$)
- Taburcu antibiyotik reçetesi oranı müdahale sonrası %47.8'den %20'ye düşmüş, $p < 0.001$
- Ayakta antibiyotik tedavi süresi 2.4 günden 0.9 güne düşmüş, $p < 0.001$

Sepsiste prokalsitonin



Sepsis Tanısında Prokalsitonin

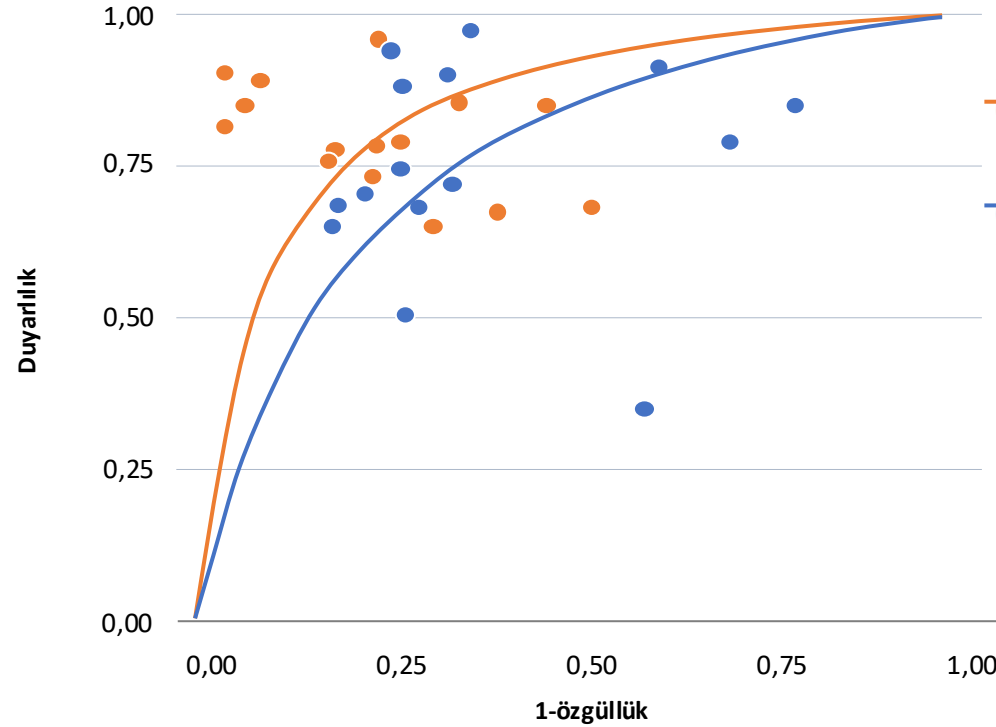
Sistemik bir inceleme ve meta-analiz

Meta-analiz (33 Çalışma,
3943 hasta)

Sistemik enflamasyon ile
komplike olan enfeksiyonun
tanısına yönelik genel OR

- PCT: **15,7** (%95 CI 9,1 – 27,1)
 - CRP: **5,4** (%95 CI 3,2 – 9,2)
- p=0,01

Sepsis tanısında PCT ve CRP'ye yönelik özet ROC eğrileri
(n=15 çalışma)

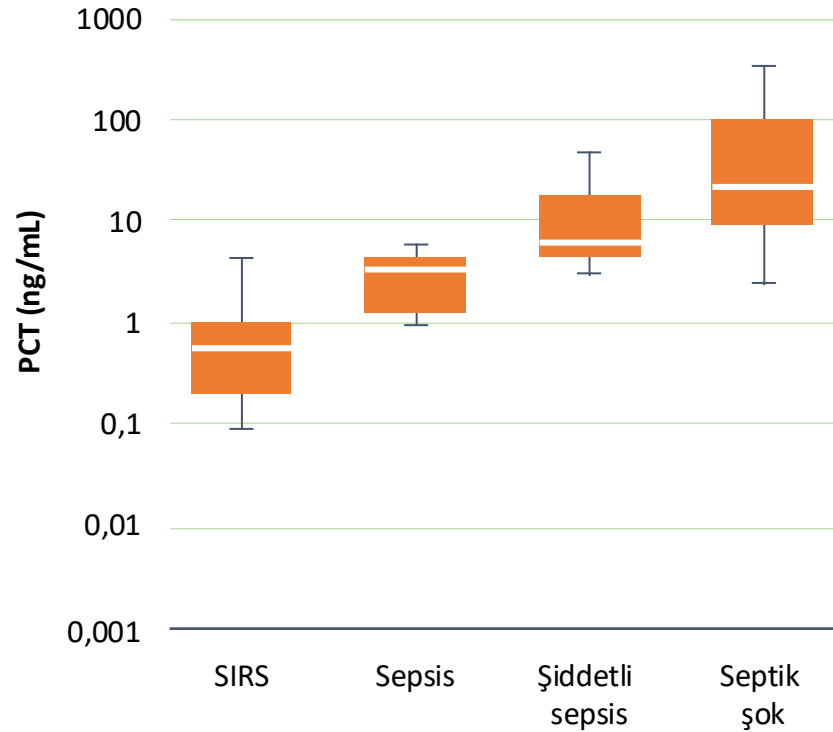


Gözlemlenen PCT verileri
PCT ROC eğrisi
Gözlemlenen CRP verileri
CRP ROC eğrisi

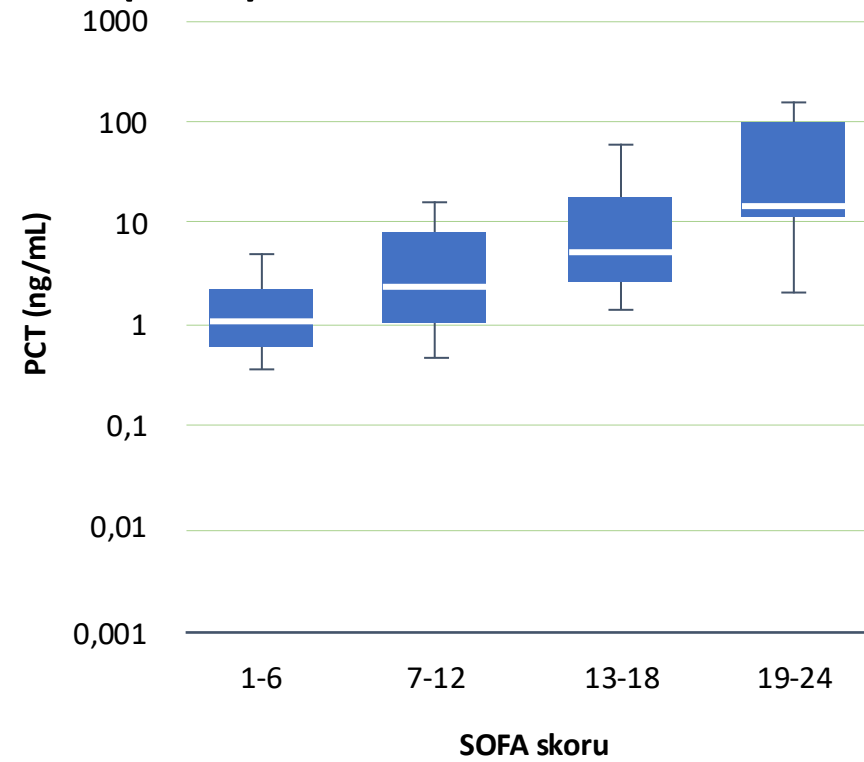
*AUC: Alıcı işletim
karakteristiği (ROC
eğrisinin altında
kalan alan*

Sepsis şiddeti ve prokalsitonin düzeyleri

Sepsis evresine göre PCT seviyeleri (n=78)¹



Organ fonksiyon bozukluğuna göre PCT seviyeleri (n=40)²



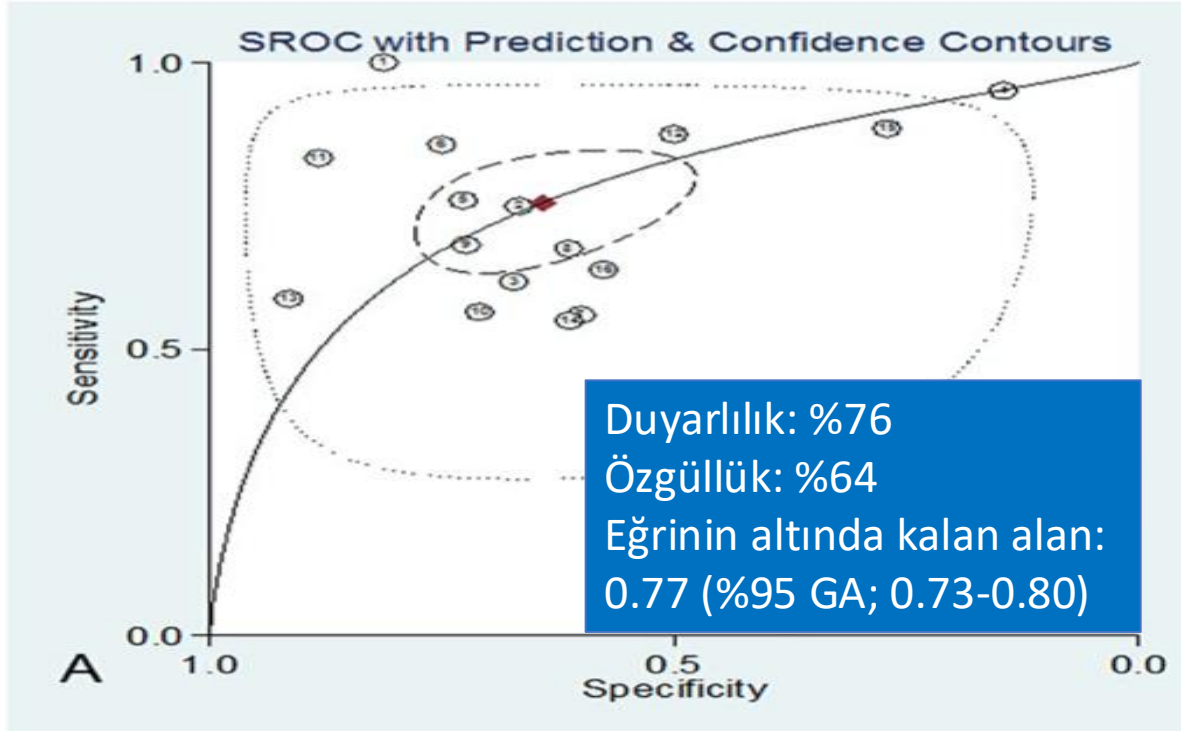
Kutu diyagramları medyan çizgileri, 25. ve 75. yüzdilik kutuları ve 10. ve 90. yüzdilik çubukları göstermektedir.

SIRS: Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu; SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
1. Harbarth et al (2001). Am J Respir Crit Care Med 164:396-402; 2. Meisner et al (1999). Crit Care 3:45-50.

Septik hastalarda PCT ve mortalite

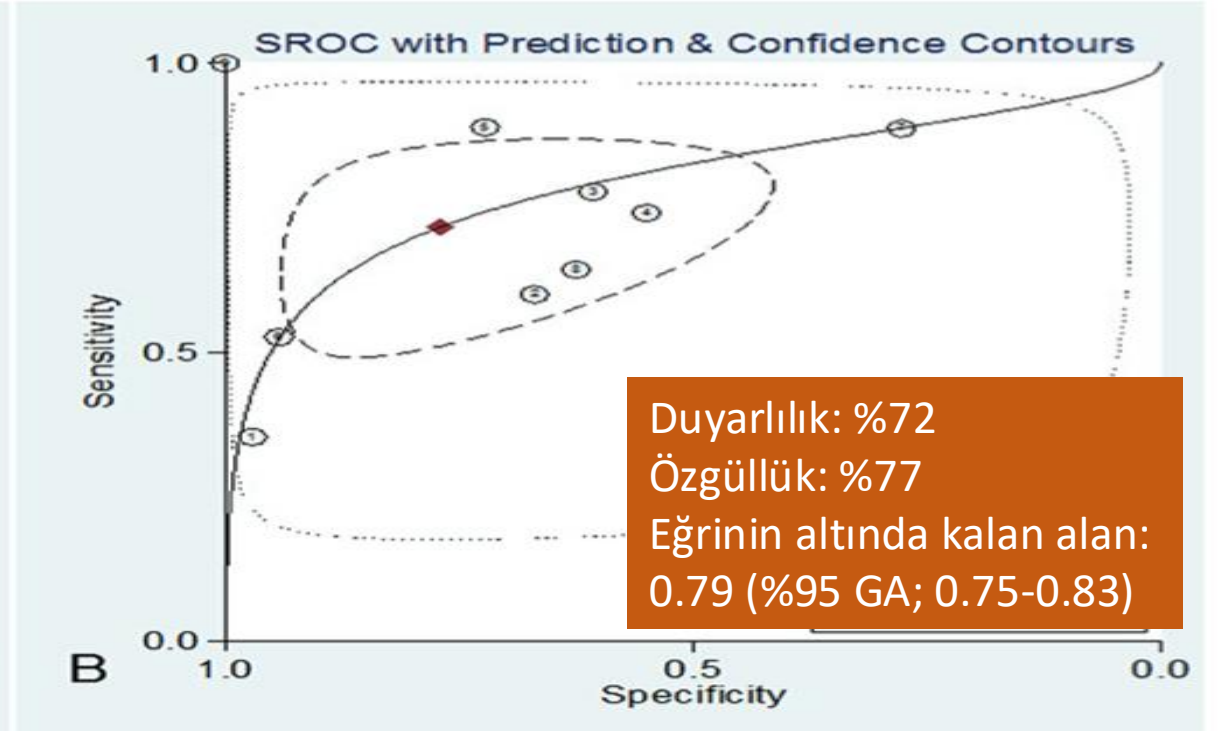
Tek bir prokalsitonin değeri

- Yirmi üç çalışmada 3994 hasta
- Artmış PCT düzeyi mortalite riskini 2.60 (2.05–3.30) kat artırıyor



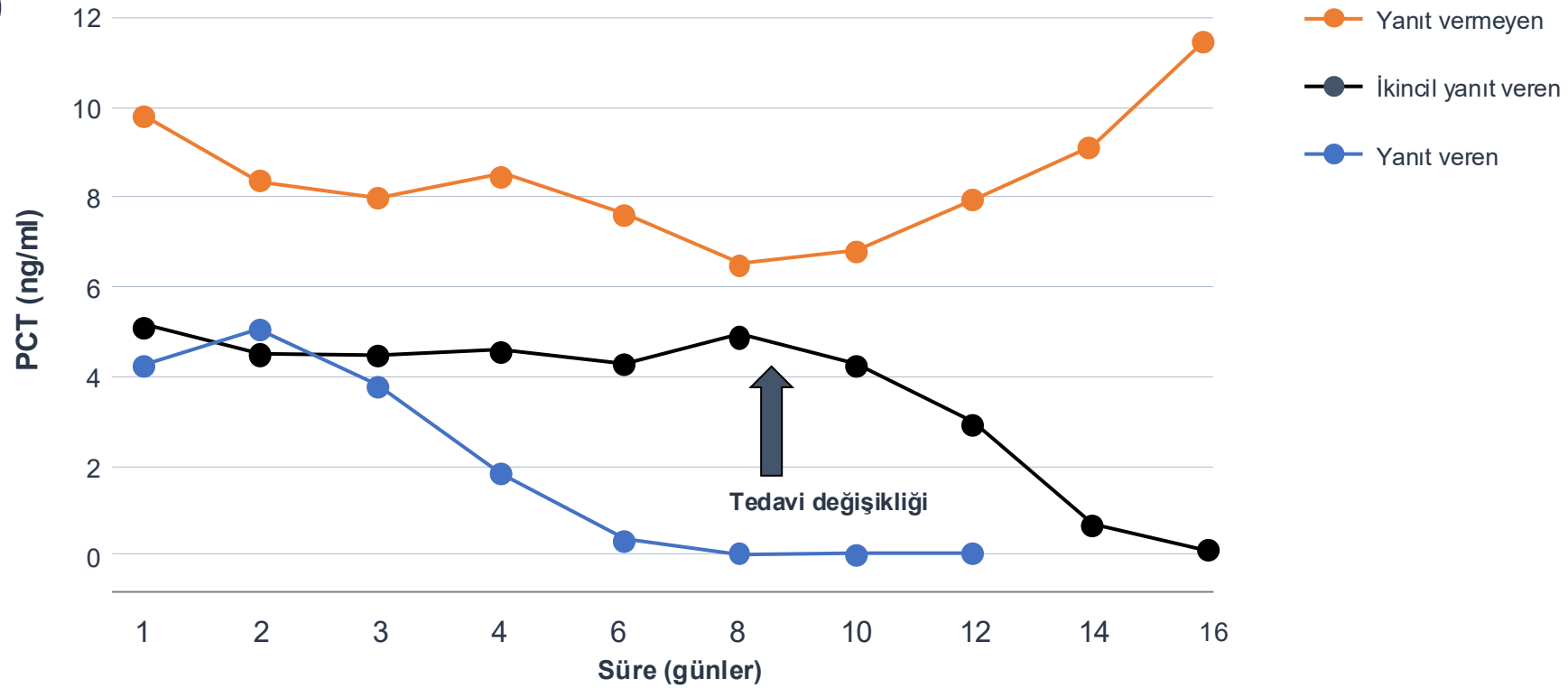
Prokalsitonin klirensi

- Dokuz çalışmada 868 septik hasta
- PCT düzeyinde 48 saat ila 7 gün içinde en az %25 azalma olmaması mortalite riskini 3,05 (2,35-3,95) kat artırıyor



Tedavi yanıtının izlenmesinde prokalsitonin

Tedavi yanıtına göre bakteriyel enfeksiyonu olan YBÜ hastalarındaki PCT serum düzeyi (n=109)



YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Stüber, 21. Uluslararası Yoğun Bakım ve Acil Tıp Sempozyumu (ISICEM), Brüksel 2001.

Hangi Sınır Değeri Kullanalım?

Uluslararası Konsensus Raporu

Clin Chem Lab Med 2019; 57(9): 1308–1318

DE GRUYTER

Opinion Paper

Philipp Schuetz*, Albertus Beishuizen, Michael Broyles, Ricard Ferrer, Gaetan Gavazzi, Eric Howard Gluck, Juan González del Castillo, Jens-Ulrik Jensen, Peter Laszlo Kanizsai, Andrea Lay Hoon Kwa, Stefan Krueger, Charles-Edouard Luyt, Michael Oppert, Mario Plebani, Sergey A. Shlyapnikov, Giulio Toccafondi, Jennifer Townsend, Tobias Welte and Kordo Saeed

Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use

*Schuetz P, et al. Clin Chem Lab Med
2019; 57(9): 1308–1318*

- 12 ülkeden 19 uzman
 - yoğun bakım, acil tıp, göğüs hst, klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları, eczacılık, hasta güvenliği ve laboratuvar tıbbı

Algoritma Geliştirme Süreci

- Tartışmalı konular açıkça ele alınmış
- Fikir birliği sağlanana kadar algoritmalar düzenlenmiş
- Tüm delegeler her algoritma için oy kullanmış



Katılıyorum



Katılmıyorum



Çekimser

Modifiye edilmiş Delphi süreci uygulanmış

Hangi Sınır Değeri Kullanalım?

Uluslararası Konsensus Raporu



Başlangıç değerinden %80 azalma veya $<0,25$ (YBÜ'de $<0,50$)'nin altına düştüğünde antibiyotik tedavisi güvenle kesilebilir

Endikasyon	PCT Eşik Değeri	Öneri	Açıklama / Gerekçe
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	≥ 0.25 ng/mL	<ul style="list-style-type: none">Antibiyotik başlamak için kullanılması önerilir. < 0.25 ng/mL ise antibiyotikten kaçınılmalıdır. KOAH atakta (?)	<i>PCT kılavuzluğu, antibiyotik kullanım sıklığını ve süresini azaltırken mortaliteyi artırmaz</i>
Piyelonefrit	0.25 ng/mL + Pyüri	<ul style="list-style-type: none">PCT düzeyleri pyüri varlığıyla birlikte değerlendirilerek antibiyotik kullanımında yol gösterebilir.	<i>Bu kombinasyon antibiyotik kullanımını anlamlı şekilde azaltabilir ve prognozu olumsuz etkilemez.</i>
Akut Pankreatit	> 1.0 ng/mL	<ul style="list-style-type: none">Antibiyotik başlamak için kullanılması önerilir.	<i>Enfeksiyon ve steril enflamasyonu ayırt etmede faydalıdır. Antibiyotik kullanım oranını ve süresini güvenle azaltır.</i>

Bazı Özel Durumlarda Prokalsitonin Sınır Değeri

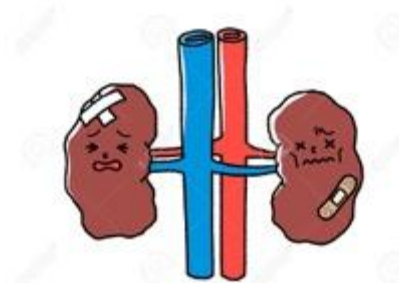
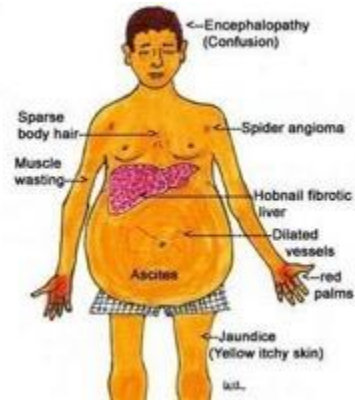
Karaciğer Sirozu

- Sınır değer 0.5 ng/mL olarak kullanılan beş çalışmanın alt analizinde
 - Duyarlılık %83 (%95 GA, 64–93)
 - Özgüllük %89 (%95 GA, 81–94)

Lin KH, et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;80(1):72-8.

Böbrek Yetmezliği

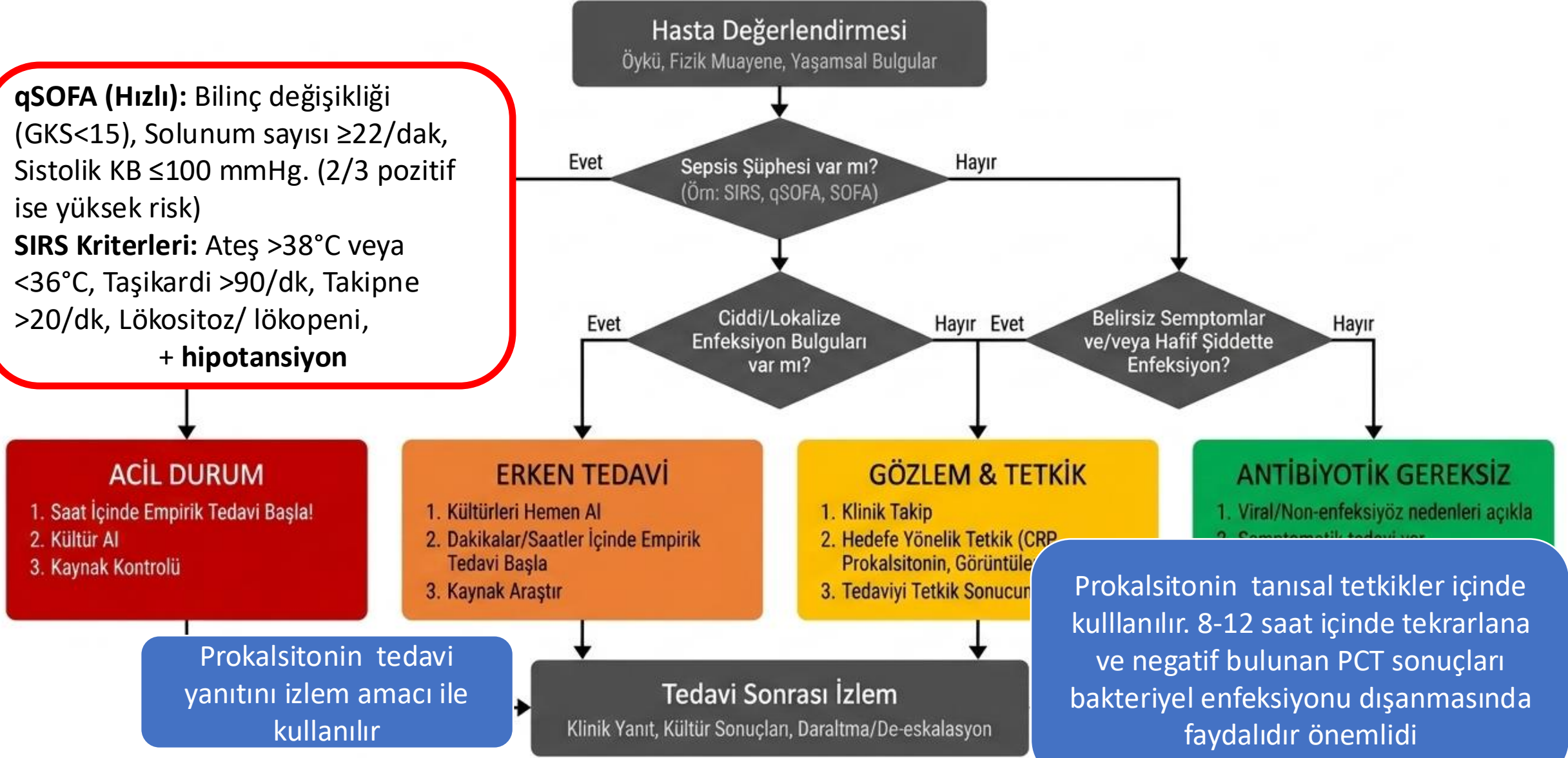
- Mikrobiyolojik dökümanente sepsis tanısı için sınır değer 1.5 ng/mL olarak kullanılan iki alışma;
 - Hemodiyaliz hastaları; Duyarlılık %89 , Özgüllük %81
 - Böbrek yetmezliği olan hastalar; Duyarlılık; %94, Özgüllük %94



Lin XL, et al. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(1):122-9.

Antibakteriyel Tedaviye Başlama Kararında Prokalsitonin

qSOFA (Hızlı): Bilinç değişikliği (GKS<15), Solunum sayısı ≥ 22 /dak, Sistolik KB ≤ 100 mmHg. (2/3 pozitif ise yüksek risk)
SIRS Kriterleri: Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$, Taşikardi >90 /dk, Takipne >20 /dk, Lökositoz/ lökopeni, + hipotansiyon



Prokalsitonin (PCT) Rehberliğinde Antibiyotik Tedavisi: Klinik Sonuçlar ve Riskler

Geniş Analiz Kapsamı
(Kasım 2022'ye Kadar Veriler)



26 Randomize
Kontrollü Çalışma



9048
Hasta



Meta-Analiz
Sonuçları

PCT rehberliğindeki protokollerin antibiyotik süresini ve ölüm oranlarını standart bakım (SOC) ile karşılaştıran bir analiz.

KLİNİK SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI (PCT GRUBU vs. STANDART BAKIM)

PCT Rehberliği Avantajları



1.79 GÜN
DAHA KISA
Antibiyotik Tedavi
Süresi



%16 DAHA
DÜŞÜK
28 Günlük
Ölüm Oranı

Potansiyel Risk



%36 DAHA
YÜKSEK
Tekrarlayan
Enfeksiyon Oranı

GENEL ÇIKARIM VE STRATEJİ



STRATEJİK ANTİBİYOTİK YÖNETİMİ

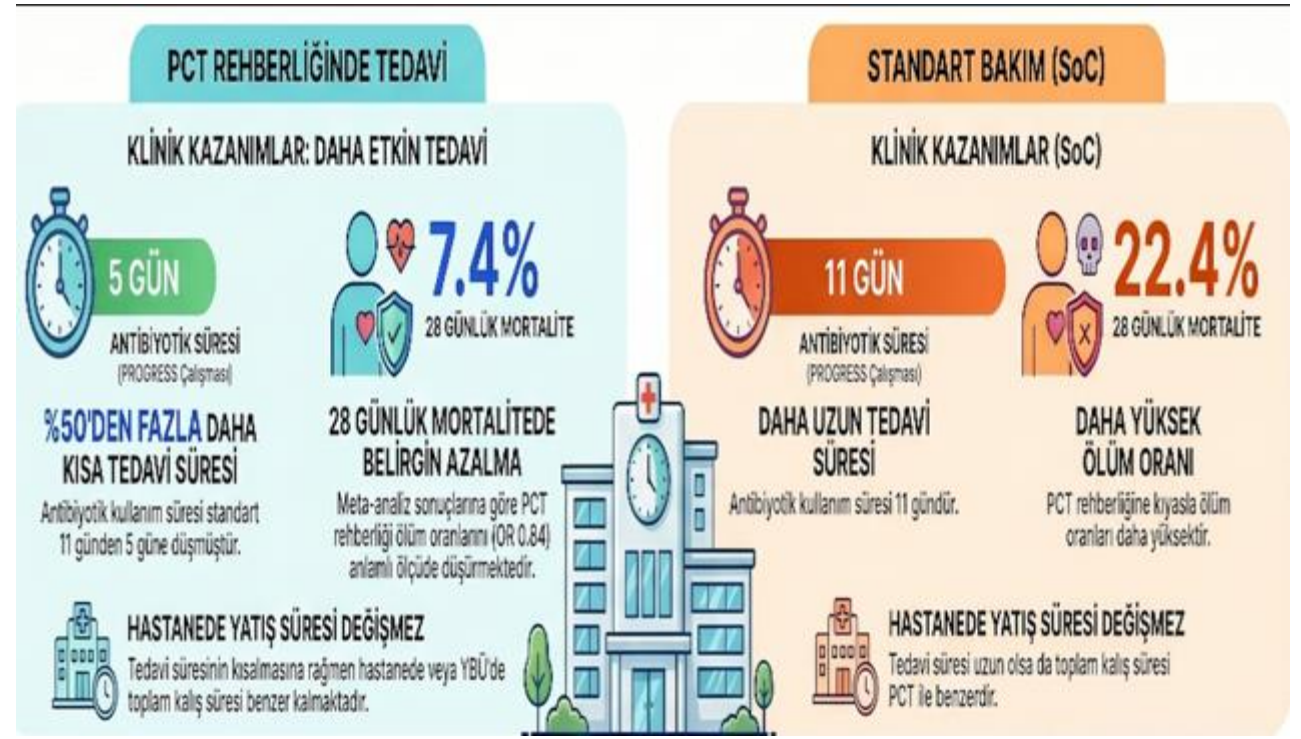
PCT rehberliği, yoğun bakımda kalış süresini değiştirmese de antibiyotik kullanımını optimize eder.

Papp et al. Critical Care (2023) 27:394

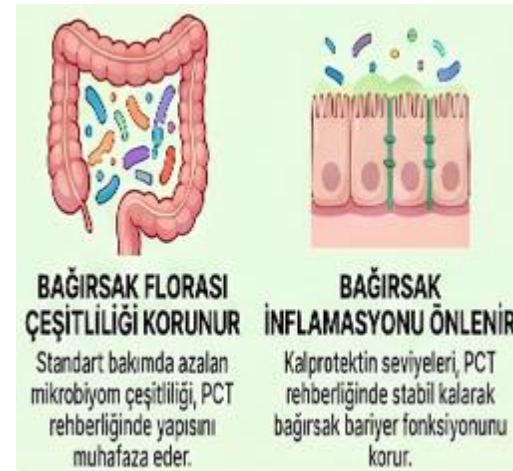
Görsel NoteBook LM ile Oluşturulmuştur

Prokalsitonin Rehberliği ve Mikrobiyom

- PROGRESS Randomize kontrolü çalışma
 - Standard tedavi süresi 76 hasta,
 - PCT rehberliğinde tedavi (PCT<0.5 veya %80'den fazla düşme) 81 hasta
- Hastalık ağırlığı, enfeksiyon kaynakları ve kullanılan antibiyotik türleri her iki grupta benzer



MIKROBIYOM



MIKROBIYOM



Kyriazopoulou E, et al.. Int J Antimicrob Agents. 2025 ;66(2):107507.

Prokalsitonin (PCT) Kılavuzluğunda Antibiyotik Tedavisi

Meta-Analiz (Papp et al., 2023)

26 RKÇ, n=9.048 (YBÜ)

Antibiyotik Kullanma Süresi ↓ MD -1.79 gün

28 Günlük Mortalite ↓ OR 0.84

Enfeksiyon Tekrarı ↑ OR 1.36

YBÜ/Hastane Yatışı → Değişmez

PROGRESS Çalışması (Kyriazopoulou et al.)

RKÇ, n=157 (Sepsis, Dahiliye)

Antibiyotik Kullanma Süresi ↓ 5 gün vs 11 gün (SoC)

28 Günlük Mortalite ↓ %7.4 vs %22.4

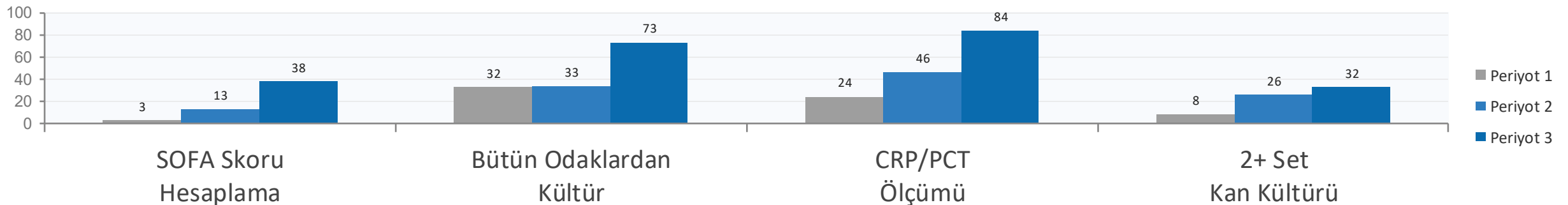
Bağırsak İnflamasyonu SoC'de ↑, PCT'de →

Mikrobiyom Çeşitliliği SoC'de ↓, PCT'de korunur

PCT rehberliği antibiyotik süresini kısaltır, 28 günlük mortaliteyi azaltır ve bağırsak mikrobiyomunu ile bariyer fonksiyonunu korur.

Yoğun Bakımda Sepsis ve VİP Yönetimi: Girişimsel Süreç Analizi

Parametre	PERİYOT 1 Standart Yaklaşım <i>Lokal algoritma yok, eğitim sınırlı</i>	PERİYOT 2 Algoritma ve Eğitim <i>Lokal algoritma + Eğitim toplantıları</i>	PERİYOT 3 Geri Bildirim Etkisi <i>Algoritma + Eğitim + Günlük İzlem/Geri Bildirim</i>	p Değeri
SOFA Skoru Hesaplama	2.7%	12.8%	37.8%	p < 0.001
Bütün Odaklardan Kültür	32.4%	33.3%	▲ 73.0%	p < 0.001
Antibiyotik Öncesi CRP/PCT	24.3%	46.2%	▲ 83.8%	p < 0.001
2+ Set Kan Kültürü	8.1%	25.6%	32.4%	p 0.034



Prokalsitonin Sonuçları Dikkatli Yorumlanmalı

⚠️ Bakteriyel Enfeksiyon OLMADAN Yükselme Nedenleri

☐ Kardiyojenik Şok

😞 Travma

🔪 Cerrahi

🔥 Yanıklar

🧠 Beyin Kanaması

☐ Pankreatit

🏠 Ağır Karaciğer Hastalığı

🦋 Medüller Tiroid Kanseri

☐ Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

💊 Kawasaki / Alemtuzumab

📈 Klinikten Bağımsız Yüksek Değer

Klinik durumdan bağımsız olarak yüksek PCT değerleri enfeksiyonu düşündürür

💊 Antimikrobiyal Tedaviye Yanıt

Antibiyotik başlandıktan 48 saat sonra PCT değerinde dramatik düşme beklenir

▾ Bakteriyel Enfeksiyon VARLIĞINA Rağmen Düşük Düzey

Lokalize Enfeksiyonlar

Apse, osteomyelit, endokardit

Erken Dönem

Enfeksiyonun başlangıcında test edilmesi

Atipik Bakteriler

Legionella, Mycoplasma ve diğer atipik etkenler

Mantar & Parazit

Candida spp., *Aspergillus spp.*, *Plasmodium spp.*

Diğer Patojenler

Pneumocystis jirovecii, *Mycobacterium tuberculosis*

🔍 Enfeksiyon Odağı

Klinik değerlendirmede enfeksiyon odağının varlığını göz önünde bulundurun

PCT Sonuçlarını Etkileyen Analitik Faktörler



Mevcut Kanıt



BRAHMS lisanslı PCT immünoassayleri Kryptor yöntemiyle iyi bir genel korelasyon göstermiş ve yaygın klinik karar noktaları etrafında yüksek kategorik uyum sergilemiştir



BRAHMS dışı testler genellikle Kryptor ile daha düşük korelasyon göstermiştir



Yöntemler arasındaki sapmalar referans aralıklarını ve PCT sonuçlarının klinik karar aralıklarında yorumlanmasını etkileyebilir

Üretici Platformlara Göre PCT Yöntemi Sınıflandırması

Manufacturer (platform)	BRAHMS PCT ^a	Diazyme PCT ^b	Other ^b
Abbott (Alinity)	X		
Abbott (Architect)	X	X	
Beckman Coulter (AU)		X	
Beckman Coulter (Unicel, Access)			X (Access PCT)
bioMérieux (VIDAS)	X		
BRAHMS (Kryptor)	X		
DiaSorin (LIAISON)	X		
Diazyme (DZ-Lite)		X	
Fujirebio (Lumipulse)	X		
Ortho-Clinical (VITROS)	X		
Roche (cobas)	X	X	
Siemens (Atellica)	X		

Chambliss AB, et al. J Appl Lab Med. 2023;8(3):598-634



Öneriler

1

Referans Yöntem Eksikliği

PCT için henüz bir referans yöntem bulunmamaktadır

2

Altın Standart: BRAHMS Kryptor

BRAHMS PCT'ye duyarlı Kryptor cihazı, PCT klinik karar noktalarını belirleyen ilk klinik çalışmaların çoğunda kullanılmıştır. Altın standart olarak kabul edilmelidir

3

Yöntem Tutarlılığı

Aynı hasta için PCT değerlerini trend haline getirmek için aynı PCT yöntemi kullanılmalıdır; yöntemler arası uyumluluk yoktur ve mevcut yöntemler arasında yanlılıklar mevcuttur

4

Laboratuvar Doğrulaması

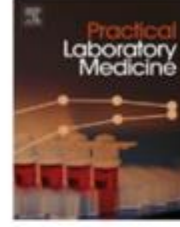
PCT uygulayan veya PCT yöntemlerini değiştiren laboratuvarlar referans aralığını doğrulamalı, klinik olarak ilgili konsantrasyonlardaki hasta numunelerini kullanarak BRAHMS PCT'ye duyarlı Kryptor veya başka bir BRAHMS yöntemiyle robust korelasyon çalışmaları yapmalıdır



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Practical Laboratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/plabm

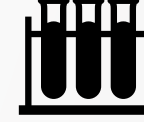


Research Article

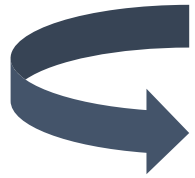
Determining procalcitonin at point-of-care; A method comparison study of four commercial PCT assays

Chunbao Li, Yaping Huang, Yubin Xu*

KingMed Diagnostics Laboratory, Kangxin Road, Pudong New Area, Shanghai, China



- Radiometer (Denmark)
- Getein (China)
- Wondfo (China)
- Micropoint (China)



Dört non-B·R·A·H·M·S PCT testinden yalnızca biri (Radiometer), referans yöntemle (B·R·A·H·M·S PCT) karşılaştırılabilir performans gösterirken; diğer POC testleri, klinik güvenilirliklerini kısıtlayabilecek analitik sınırlılıklar sergilemiştir

Tüm PCT testleri eşdeğer değildir; B·R·A·H·M·S standardıyla uyum kritik öneme sahiptir.

PCT Rehberliđinin Antibiyotik Yönetimine Ekonomik Katkısı Ne Olabilir?

Belçika'da AMR Yüğü ve PCT'nin Rolü

Prokalsitonin Rehberli Antibiyotik Yönetimi Model Analiz

~530

Çok ilaca dirençli bakteri
enfeksiyonları ile ölüm

24M € → 787M €
yıllık ekonomik yük (2050
projeksiyonu)

⚠ PCT için geri ödeme yok

66.868

Antibiyotik günü
azaltılabilir

1,98M €

Antibiyotik tedavi
tasarrufu

%7,7

Antibiyotik direnci
azalması

Standart tedaviye kıyasla (%6,1 vs %9,2)

1,90 €

Hasta başına yatırım

1,5 gün

YBÜ yatış süresi
azalması

14,8 günden 12,8 güne

%22,7

Mekanik ventilasyon
azalması

(%18,1 – %27,2 aralığı)



Hasta başına 1.405 € tasarruf

Garnfeldt VM, et al PLoS
One. 2023 Oct
30;18(10):e0293544.

Sentez: PCT Yönetimi İçin 8 Altın Kural



**Sepsis/Septik Şokta
PCT'yi Beklemeyin!**



**Klinik Senaryoya Göre
Eşik Değerleri Değişebilir.**



**Klinik Akıl Her Zaman
Önceliklidir.**



**Dinamik Seyri (Trendi)
Mutlaka Takip Edin.**



**PCT'yi Hasta Güvenliği
Aracı Olarak Görün.**



**Tedaviyi Bitirme Kararında
Güvenle Kullanın.**



**Viral-Bakteriyel
Ayrımında Yardımcıdır.**



**Yalancı Pozitif ve Negatif
Durumları Asla Unutmayın.**

Akılcı antibiyotik kullanımı, hastaları korur ve direnci önler.

Okuma Önerileri

Klimik Derg. 2025; 38(2): 62-96

İnfeksiyon Hastalıklarının Tanı ve Tedavisinde Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein Kullanımı: Ulusal Uzlaşı Raporu

Use of Procalcitonin and C-Reactive Protein in the Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases: National Consensus Report

Selva Ala-Selek¹, Halis Akalin², Alpay Azap³, Özlem Kurt-Azap⁴, Oktay Demirkıran⁵, Derya Doğan⁶, Nurettin Özgür Doğan⁷, Ahmet Görkem Er⁸, Melike İnan-Hekimoğlu³, Esat Kıvanç Kaya⁹, Oğuzhan Kayhan⁵, Metin Özkan¹⁰, Ali Cankut Tatlıpırmak¹¹, Arzu Topeli⁹, Tuğhan Utku¹², Serhat Ünal⁸, Serap Şimşek-Yavuz¹³

American Journal of Emergency Medicine 89 (2025) 109–123



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem



GRADE-based procalcitonin guideline for emergency departments

Chien-Chang Lee, MD, ScD^{a,b,c,*}, Lorenzo Porta, MD^{b,d,e}, Ye Liu, MD, MPH^{c,f}, Pin-Tung Chen^{b,g}, Hung-Hsuan Pan^{c,g}, Yi-Tzu Lee, MD, PhD^{h,o}, Kuan-Fu Chen, MD, PhD^{i,j}, Ching-Chi Lee, MD, MSc^k, Weide Tsai, MD^l, Chorng-Kuang How, MD, PhD^h, Philipp Schuetz, MD, MPH^{m,n,*}





Artan antibiyotik direnci

Sınırlı tedavi

Teşekkür ederim

