

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 Akalın² , Alpay Azap³ , Özlem Kurt-Azap⁴ , Oktay Demirkıran⁵ , Derya Doğan⁶ , Nurettin Özgür Doğan⁷ , Ahmet Görkem Er⁸ , Melike İnanc-Hekimoğlu³ , Esat Kıvanç Kaya⁹ , Oğuzhan Kayhan⁵ , Metin Özkan¹⁰ , Ali Cankut Tatlıparmak¹¹ , Arzu Topeli⁹ , Tuğhan Utku¹² , Serhat Ünal⁸ , Serap Şimşek-Yavuz¹³ 

¹Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye; ²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye; ³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; ⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; ⁵İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ⁶Etilik Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; ⁷Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye; ⁸Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; ⁹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; ¹⁰Ankara Memorial Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye; ¹¹Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ¹²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ¹³İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye;

ÖZET

Gerek bir akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP)'in, gerekse prokalsiton (PCT)'in serum ve bazı vücut sıvılarındaki düzeyleri, başta bakteriyel infeksiyonlar olmak üzere inflamatuvar durumlarda yükselmekte; tedaviyle ya da tetikleyici neden ortadan kalktığında düşmektedir. Bu nedenle, her iki biyobelirteç de infeksiyon hastalıklarının tanısında, viral bakteriyel infeksiyonların ayırt edilmesinde, antibiyotik tedavisine yanıtın takibinde ve tedavinin sonlandırılmasına karar verilmesinde kullanılabilir. Başta ülkemiz olmak üzere tüm dünyada son yıllarda büyük artış gösteren antimikrobiyal dirençle mücadelede, akılcı antimikrobiyal kullanım uygulamalarının bir bileşeni olarak bu biyobelirteçlerin kullanımı önem kazanmıştır. Bu uzlaşi raporunda, konuyla ilgili yedi derneğin iş birliği ve mevcut güncel literatürün gözden geçirilmesi yoluyla CRP ve PCT'nin erişkin hastalarda farklı klinik ortam ve hasta gruplarındaki infeksiyon hastalıklarının yönetiminde en iyi ne şekilde kullanılabileceği konusunda rehberlik sağlanması amaçlandı. Raporun, erişkinlerde infeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisinde rol alan bütün hekimlerimize yararlı olacağını umuyoruz.

Anahtar kelimeler: C-reaktif protein, CRP, prokalsitonin, PCT

ABSTRACT

Levels of C-reactive protein (CRP), an acute-phase protein, and procalcitonin (PCT) in serum and certain body fluids increase during inflammatory conditions, particularly bacterial infections, and decrease following treatment or resolution of the triggering cause. Therefore, both biomarkers can be effectively utilized for diagnosing infectious diseases, differentiating between viral and bacterial infections, monitoring antibiotic treatment response, and making decisions regarding the cessation of therapy. In recent years, with the significant global and national increase in antimicrobial resistance, these biomarkers have become increasingly important as part of antimicrobial stewardship practices promoting rational antimicrobial use. This consensus report aims to guide the optimal utilization of CRP and PCT in managing infectious diseases in adult patients across various clinical settings and patient groups based on a review of the current literature and collaboration among seven relevant medical societies. We hope this report will benefit all physicians involved in diagnosing and treating adult infectious diseases.

Keywords: C-reactive protein, CRP, procalcitonin, PCT

Cite this article as: Ala-Selek S, Akalın H, Azap A, et al. [Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis and treatment of infectious diseases: National Consensus Report]. Klimik Derg. 2025;38(2):62-96. Turkish. **Sorumlu Yazar / Correspondence:** Serap Şimşek-Yavuz, **E-posta / E-mail:** serapsimsekyavuz@gmail.com, **Geliş / Received:** 25 Aralık / December 2024, **Kabul / Accepted:** 8 Nisan / April 2025, **Yayın Tarihi / Published Date:** 28 Haziran / June 2025, **DOI:** 10.36519/kd.2025.5180

GİRİŞ

Bu uzlaşlı raporunun amacı, konuyla ilgili yedi derneğin iş birliğiyle mevcut güncel literatürün gözden geçirilmesi sonucunda, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) biyobelirteçlerinin erişkin hastalarda farklı klinik ortamlar ve hasta gruplarında en etkili şekilde nasıl kullanılabileceğine dair rehberlik sağlamaktır. Rapor, infeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisinde görev alan tüm hekimler için hazırlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Akut Faz Yanıtı ve Akut Faz Proteinleri

Akut faz yanıtı, doğal (innate) bağışıklık yanıtının bir parçasıdır ve hücre yüzeyi veya içinde bulunan ve mikroorganizmaları veya doku hasarını algılayabilen patern tanıma reseptörleri (Pattern Recognition Receptors – PRRs) [Toll-like reseptörler (TLRs), “nucleotide-binding oligomerization domain-like” reseptörler (NOD-like receptors, NLRs), “retinoic acid-inducible gene I-like” reseptörler (RIG-like receptors, RLRs) vb.] aracılığıyla başlatılır (1). Akut faz yanıtı, PRR’nin uyarılmasıyla tetiklenen yolların aktivasyonu sonucu gelişen inflamasyonun önemli bir eşlikçisidir. İnflamasyonla ilişkili sitokinler, başta karaciğer olmak üzere vasküler sistem, kemik iliği ve merkezi sinir sistemi dahil çoklu sistemleri etkileyen akut faz yanıtını indükler. Bu yanıtın temel amacı savunma ve adaptasyondur. Akut faz yanıtı sırasında nöroendokrin, hematopoietik ve metabolik birçok etki tetiklenmekle birlikte; özellikle hepatositler tarafından sentezlenen plazma proteinlerinde meydana gelen değişiklikler, inflamasyonun sistemik göstergesi olarak uzun yıllardır araştırılmaktadır.

İnflamasyon sonucunda plazma konsantrasyonunda bazal değerlere göre en az %25’lik değişiklik gösteren proteinler “akut faz proteinleri” olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1). Akut faz yanıtı sırasında sentezi artan proteinlere ise “pozitif akut faz proteinleri” ve düzeyi azalanlara “negatif akut faz proteinleri” adı verilir.

Pozitif akut faz proteinleri arasında:

- Kompleman sistemi bileşenleri; C3, C4, C9, faktör B, C1 inhibitörü, C4b-bağlanma proteini, mannoz bağlayıcı lektin,
- Koagülasyon ve fibrinolitik sistem proteinleri; fibrinojen, plazminojen, doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz, protein S, vitronektin, plazminojen aktivatör inhibitörü 1,
- Anti-proteazlar; α 1-proteaz inhibitörü, α 1-antikimotripsin, pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü, inter- α -tripsin inhibitörleri,
- Taşıyıcı proteinler; seruloplazmin, haptoglobulin hemopeksin,
- İnflamatuar yanıt proteinleri; sekrete edilen fosfolipaz A2, lipopolisakkarid bağlayıcı protein, interlökin 1 (IL-1) reseptör antagonisti, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF),
- C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), α 1-asid glikoproteini, ferritin, anjiyotensinojen bulunmaktadır.

Negatif akut faz proteinleri ise şunlardır: Antitrombin III, protein S, pre-albumin, albumin, transferrin, apolipoprotein A-I, transtiretin, α -HS glikoprotein, alfa-fetoprotein, tiroksin bağlayıcı globulin, insulin benzeri büyüme faktörü I, faktör XII.

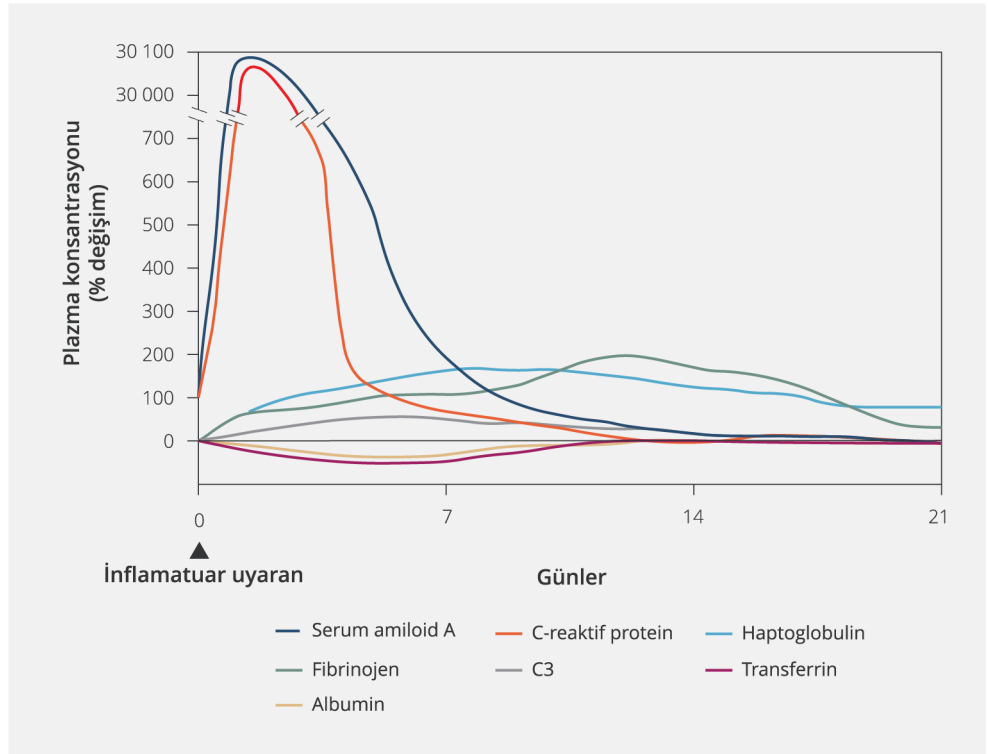
Akut faz proteinlerinin serum düzeylerindeki artış ya da azalış hızları ile normale dönüş süreleri değişkendir. Örneğin CRP ve SAA düzeyleri akut infeksiyonlarda 1000 katı aşan artışlar gösterebilir ve 2-3 gün içinde pik yapabilir (Şekil 1).

Akut faz yanıtının hepatik uyarıcıları, inflammatuar yanıtın ön safhasında yer alan aktive monositler, makrofajlar, nötrofiller, doğal katil hücreler ve endotel hücrelerinden salgılanan sitokinlerdir. Karaciğerde bu yanıtı başlatan ana sitokin, daha önce “hepatosit-stimulan faktör” olarak adlandırılan IL-6’dır. IL-1 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α gibi farklı sitokinler de IL-6 ile sinerjistik etki gösterir ancak rolleri sınırlıdır. Akut faz proteinlerinin inflamasyonda rol oynamalarının yanı sıra, doku hasarının tamirinde de yer aldığı düşünülmektedir (2).

Majör akut faz proteinleri (CRP, SAA vb.) 100 kat ve üzerinde artış gösterirken, orta düzeyde artış gösteren proteinlerde (fibrinojen, haptoglobulin vb.) 2-4 kat, minör akut faz proteinlerinde (örneğin kompleman C3) ise %50-100’lük artışlar izlenir. Negatif akut faz proteinlerinin (albumin, transferrin vb.) düzeylerinde ise azalma görülür.

C-Reaktif Protein

Bir akut faz proteini olan CRP’nin serum konsantrasyonu, birçok hastalıkta inflamasyonu diğer testlere göre daha iyi yansıtır. İlk kez 1930 yılında *Streptococcus pneumonia* ile infekte bir hastanın serumunda, bakteri



Şekil 1. Orta Dereceli İnflamatuar Uyarı ile Plazma Akut Faz Proteinlerindeki Tipik Değişiklikler.*

*Majör akut faz proteinleri (C-reaktif protein, serum amiloid A vb.) 100 kat ve üzerinde artarken, orta düzeyli olanlarda (fibrinojen, haptoglobulin, vb.) 2-4 katlık, minör akut faz proteinlerinde (kompleman C3, vb.) %50-100’lük artışlar; negatif akut faz proteinlerindeyse (albumin ve transferrin gibi) azalma görülür (2).

hücre duvarının C polisakkaridine bağlanabilen bir protein olduğunun farkedilmesiyle bulunmuştur. Eksikliği tanımlanmamış olan CRP, tüm insanların plazmasında düşük konsantrasyonlarda (kadın ve yaşlılarda

Tablo 1. Serum CRP Düzeylerinde Artış Nedenleri (2)

Minör Artış Olabilen Durumlar (<10 mg/Lt)
Yoğun egzersiz
Nezle
Gebelik
Gingivitis
Nöbet
Depresyon
İnsülin direnci ve diabetes mellitus
Genetik polimorfizmler
Obezite
Orta Dereceli Artış Olabilen Durumlar (10–100 mg/Lt)
Myokard infarktüsü
Malignasiler
Pankreatit
Mukozal infeksiyonlar (bronşit, sistit)
Sistemik otoimmün hastalıklar
Romatoid artrit
Majör Artış Olabilen Durumlar (>100 mg/Lt)
Akut bakteriyel infeksiyon (%80–85)
Majör travma
Sistemik vaskülit

daha yüksek olmak üzere kabaca 1 mg/Lt) bulunur. Plazma CRP'si esas olarak hepatositlerde sentezlenir. Tam fonksiyonu henüz net olarak bilinmemekle birlikte, CRP'nin tanıma ve aktivasyon özellikleri vardır ve çok sayıda liganda bağlanabilir. C-reaktif protein; doku hasarı olan yerlerde ve apoptotik hücrelerde ortaya çıkan fosfokolin, fosfolipidler, fibronektin, kromatin ve histonları tanıyıp klirens için işaretleyebilir. Klasik kompleman yolağını aktive ederek ve Fcγ reseptörlerine bağlanmak suretiyle bağışıklık sistemi hücreleriyle etkileşime girer; böylece doğal ve edinilmiş bağışıklık arasında köprü kurar ve fagositlerin adersansını artırır (3). C-reaktif protein, inflammatuar sitokinleri, doku faktörünü ve IL-6 reseptörlerinin ekspresyonunu indükler; bu etkilerin tümü, doku hasarında kompleman aktivasyonunun artmasına yol açar. Ek olarak, apoptotik hücrelerin inflammatuar olmayan klirensini desteklemesi ve nötrofillerin endotele adezyonunun önlenmesi gibi antiinflammatuar işlevleri de bulunmaktadır. Sonuç olarak; CRP inflammatuar süreç boyunca birçok patofizyolojik rol üstlenir.

Akut bir inflammatuar uyarandan sonra CRP düzeyi hızla artar ve doku hasarının boyutunu yansıtabilecek şekilde 2 – 3 gün içinde pik yapar. Eğer bu uyarandan ortadan kaldırılırsa serum CRP düzeyleri yaklaşık 19 saatlik bir yarılanma ömrüyle hızla düşer. CRP, kronik inflammatuar veya infeksiyöz durumlarda; ve yaygın malign hastalığı olanlarda sürekli yüksek seyredebilir.

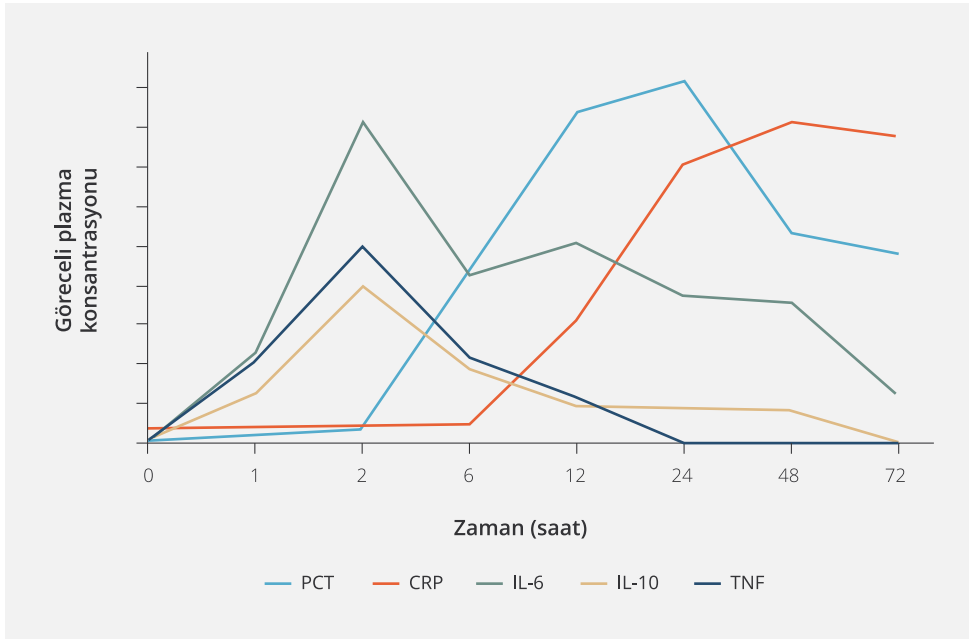
Serum CRP düzeylerinin belirlenmesinde, maliyeti orta düzeyde olan immünoassay ve lazer nefelometri yöntemleri kullanılmaktadır. Sağlıklı erişkinlerin çoğunda CRP düzeyi 3 mg/Lt'nin altındadır. C-reaktif proteindeki minör artışların klinik önemi konusu hâlen tartışmalıdır. Ancak klasik yöntemler, 3–10 mg/Lt arasındaki konsantrasyonları tanımlamada çok yeterli değildir. Bu nedenle, bu düzeyleri doğru bir şekilde ölçebilmek için yüksek duyarlılığa sahip (hs-CRP) yöntemler kullanılmaktadır. Genel olarak 10 mg/Lt'nin üzerindeki değerler klinik açıdan önemli inflammatuar hastalığı yansıtır; 10–100 mg/Lt arasındaki değerler hafif artışı temsil ederken, >100 mg/Lt belirgin artışı gösterir. Çok yüksek CRP düzeyi (>150 mg/Lt) olan hastaların büyük çoğunluğunda bakteriyel bir infeksiyon bulunmaktadır; ancak sistemik vaskülitler ve majör travmalarda da yüksek düzeyler tespit edilebilir. C-reaktif protein düzeyi >500 mg/Lt olanların %88'inde infeksiyon olduğu gösterilmiştir (Tablo 1). Farklı klinik durumların serum CRP düzeylerine etkisi Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Farklı Klinik Durumların Serum CRP Düzeyleri Üzerine Etkileri

Klinik	İnfeksiyonlarda CRP Düzeyi (Normale göre)	İnfeksiyonlarda PCT Düzeyi (Normale göre)	İnfeksiyon Tanısında PCT		İnfeksiyon Tanısında CRP	
			Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Yaşlılık (219)	Düşük	Düşük	70.8 (ED: 0.75 ng/ml)	61.5 (ED: 0.75 ng/ml)	70.8 (ED: 139 mg/Lt)	65.4 (ED: 139 mg/Lt)
Karaciğer Yetmezliği (176)	Düşük	Düşük	79 (ED: 0.5 ng/ml)	89 (ED: 0.5 ng/ml)	77	85
Böbrek Yetmezliği (164)	Yüksek	Yüksek	76–100 (ED: 0.5–15.5 ng/ml)	14.3–100 (ED: 0.5–15.5 ng/ml)	61–95 (ED: 50 mg/Lt)	47–90 (ED: 50 mg/Lt)
ECMO (183)	Düşük	Düşük	80 (ED: 1.9 ng/ml)	30 (ED: 1.9 ng/ml)	80 (ED: 25.5 mg/Lt)	37 (ED: 25.5 mg/Lt)
CRRT (189)	Düşük	Düşük	*	*	*	*
Postoperatif Hastalar (127-129)	Yüksek	Yüksek	*	*	*	*

* Yeterli veri bulunmamaktadır.

ED: Eşik değeri, **CRP:** C-reaktif protein, **PCT:** Prokalsitonin, **ECMO:** Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (extracorporeal membrane oxygenation), **CRRT:** Sürekli renal replasman tedavisi (continuous renal replacement therapy).



Şekil 2. İnflamasyon Göstergelerinin Serum Kinetiği.*

* PCT plazmada 2-6 saat içinde yükselmeye başlar ve 12. saatte pik düzeyine ulaşır, yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir (10).

Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir. Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, PCT'nin tiroid bezinin C hücreleri tarafından intraselüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT'nin plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Enfeksiyonlar sırasında PCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır (4). PCT, CALC-1 geni tarafından kodlanan 116 amino asitlik bir proteindir. Gen ürünü olan prePCT, proteolitik ayrılma basamakları sonucu PCT ve kalsitonine dönüşür. Normal fizyolojik koşullarda CALC-1 geninin transkripsiyonu nöroendokrin hücrelerde, primer olarak da tiroidin C hücrelerinde gerçekleşir ve dolaşımda PCT belirlenemez düzeydedir. Bakteriyel enfeksiyon ve sistemik inflamasyon gibi uyaranlara yanıt olarak, PCT'yi kalsitonine dönüştüremeyen tiroid dışı birçok hücrede de (adipositler, fibroblastlar) PCT üretimi aktifleşir ve böylece PCT düzeyleri yükselir. Bakteriyel enfeksiyonlarda PCT üretimine sitokinler aracılık eder. IL-1 β , TNF- α ve IL-6, PCT üretimini aktive ederken, viral enfeksiyonlar sırasında sekrete edilen interferon (INF)- γ görünümünü azaltır. PCT'nin inflamatuvar uyarıdan sonraki birkaç saat içinde yükseldiği, yaklaşık 12. saatte pik yaptığı ve serum yarılanma ömrünün 22-35 saat (ortalama 24 saat) olduğu bilinmektedir. PCT düzeyleri her zaman klinik belirti, bulgular ve diğer laboratuvar testlerinin sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir. Küçük bir protein (14.5 kDa) olması nedeniyle böbreklerden atıldığı düşünülen PCT'nin, ağır böbrek yetmezliğinde atılım süresinin uzayabileceği unutulmamalıdır. Çalışmalar, artmış serum PCT düzeylerinin enfeksiyonla inflamasyonun diğer nedenlerini ayırt etmede, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi biyobelirteçlere kıyasla daha yüksek özgüllük sağladığını göstermiştir (5-9) (Şekil 2). PCT artışının derecesi, hastalığın ağırlığıyla korelasyon gösterirken, konsantrasyonda düşme olması hastalığın iyileşmesine işaret eder. Açıklanmış bu özellikler, PCT'nin esas olarak bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt edebilen bir enfeksiyon biyobelirteci olarak ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml). Sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıtı dışlamak için sıklıkla kullanılan eşik değeri ≤ 0.2 ng/ml iken PCT'nin 0.5 ng/ml ve üstündeki değerleri patolojik kabul edilmektedir.

Viral enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi işlemler, iskemi gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT'de anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür.

PCT'nin yalancı pozitif olarak saptanabildiği durumlar; kardiyojenik şok, yanık, malignite, büyük cerrahi girişimler, sıtma, vaskülit (Kawasaki, Still hastalığı vb.), son dönem böbrek yetmezliği, ATG (anti-thymocyte globulin) veya alemtuzumab tedavisi olarak sıralanabilir. Ayrıca tiroid medüller karsinomu, karsinoid tümör gibi nöroendokrin tümörlerde de PCT üretiminin artmasına bağlı olarak

PCT'nin yükseldiği görülür. Lokalize enfeksiyonlarda (osteomyelit, apse vb.), subakut-kronik infektif endokarditte ve enfeksiyonun erken döneminde PCT negatif olarak saptanabilir.

PCT, birçok çalışmada ve klinik araştırmada da gösterildiği gibi bazı klinik ortamlarda, sepsis tanısına yardımcı olma, hastalığın ağırlığını ve ölüm dahil kötü sonuçlarını öngörme ve antibiyotik tedavisine rehberlik etme potansiyeli taşımaktadır. Ancak birçok klinik ortamda ve hasta grubunda PCT'nin yararı henüz tanımlanmamıştır. Avrupa ve ABD'de PCT'nin onaylı endikasyonları arasında; ağır sepsis/septik şoka ilerleme riskinin değerlendirilmesi, solunum yolu enfeksiyonu ve/veya sepsisli hastalarda 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin değerlendirilmesi ve akılcı antibiyotik kullanımı yer almaktadır. PCT kullanımının sınırlılıkları arasında her ortamda ulaşılabilir olmaması, maliyeti, sepsis/enfeksiyon için özgül olmaması, farklı klinik ortam ve hasta gruplarındaki yararı konusunda uzlaşa eksikliği ve yorumlanmasındaki farklılıklardır (eşik değerler, ne sıklıkla ölçüleceği vb.) (2,10).

PCT plazmada 2-6 saat içinde yükselmeye başlar, 12. saatte pik düzeyine ulaşır ve yaklaşık 24 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir.

ÖNERİLERİN ÖZETİ

1. Sepsisli Hastaların Tanısında, Tedavinin İzlenmesinde/Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

1.1. Sepsisli hastaların tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Serum CRP veya PCT değerleri, tek başına sepsis tanısının konulması amacıyla kullanılmamalıdır; bu biyobelirteçler ancak klinik ve diğer laboratuvar bulgularının da sepsis düşündürdüğü hastalarda tanıyı desteklemek üzere kullanılabilir. Sepsis tanısında PCT'nin CRP'ye kıyasla duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksektir. Sepsisli kritik hastalarda anti-

biyotik tedavisi başlanması kararının biyobelirteç düzeyinden bağımsız olarak verilmesi önerilir.

1.2. Sepsisli hastalarda tedavinin takibinde/kesilmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Klinik değerlendirme ve rehber önerilerine dayalı takibe göre üstünlük göstermediği için sepsisli hastalarda serum PCT veya CRP düzeylerindeki artışa dayanarak antibiyotik tedavisinin genişletilmesi önerilmez. Klinik olarak iyileşmiş, stabil sepsis hastalarında serum PCT düzeyinin ≤ 0.5 ng/ml olması veya başlangıç değerine göre ≥ 80 oranında azalması halinde antibiyotik tedavisinin kesilmesi önerilir. Antibiyotik tedavisinin kesilme kararında, serum CRP düzeyinin kullanımı serum PCT'nin kullanımına kıyasla daha az güvenilirdir; ancak PCT düzeyinin ölçülemediği koşullarda, CRP'nin ≤ 25 mg/L düzeyine inmesi veya başlangıç düzeyinden > 50 oranında azalması durumunda antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinde klinik değerlendirmeye yardımcı bir kriter olarak göz önünde bulundurulabilir.

2. Toplumda Gelişen Pnömonisi Olan Hastaların Tanısında, Tedavinin İzlenmesinde / Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

2.1. Toplumda gelişen pnömonisi olan hastaların tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Toplumda gelişen pnömoni (TGP) ile uyumlu semptom ve bulgularla başvuran hastalarda CRP ve PCT yüksekliği bakteriyel bir etkenin söz konusu olduğunu düşündürür ve diğer etkenlerin dışlanmasına yardımcı olur. Bakteriyel TGP'yi destekleyen CRP ve PCT eşik değerleri konusunda uzlaşa bulunmamakla birlikte, serum PCT düzeyinin < 0.1 ng/ml veya ≤ 0.25 ng/ml olduğu ve viral test pozitifliği saptandığı durumlarda hastalarda klinik ve diğer laboratuvar bulgularının da desteklemesi halinde ön planda viral pnömoni düşünülerek antibiyotik başlanmaması değerlendirilebilir. Serum PCT düzeyi > 0.25 ng/ml olan hastalarda ise klinik ve diğer laboratuvar bulgularının da desteklemesi halinde ön planda bakteriyel pnömoni düşünülerek antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

2.2. Toplumda gelişen pnömonisi olan hastalarda tedavinin takibinde/kesilmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Bakteriyel TGP ile ayaktan izlenen hastalarda, tedavi sürecinde CRP düzeyinde belirgin düşüş saptanması ve klinik tablonun da düzelmiş olması durumunda antimikrobiyal tedavinin kesilmesi mümkün olabilir; bu da gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilir.

Yatarak tedavi gören hastalarda ise özellikle tedavi başlangıcını izleyen dönemde CRP ve PCT değerlerinin takibi tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olabilir. CRP düzeyinde 2. günde başlangıç değerine göre %25'ten ya da 5. günde %50'den az düşüş; PCT düzeylerindeyse 3. günde 1. güne göre düşüş olmaması kötü prognozla ilişkili olabilir. Mevcut prognoz ve risk belirleme araçlarından olan Pnömoni Şiddet İndeksi (Pneumonia Severity Index, PSI) ve CURB-65 (confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, and age ≥ 65 years) gibi skorlama sistemlerine CRP ve PCT'nin eklenmesi, prognozun daha doğru ve kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine katkıda bulunabilir.

Yoğun bakım gerektirmeyen TGP olgularında, ayaktan veya yatırılarak izlenen bireylerde klinik bulguların da iyileşmiş olması koşuluyla, 1-2 günde bir yapılan CRP veya PCT ölçümlerinde belirgin düşüş saptanması durumunda antibiyotik tedavisi sonlandırılabilir. Antimikrobiyal tedavinin kesilebileceği eşik serum CRP düzeyi net olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, serum PCT düzeyinin başlangıç değerine göre ≥ 80

oranında azalması ya da ≤ 0.25 ng/ml'e düşmesi halinde antibiyotik tedavisi sonlandırılabilir.

3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Alevlenmelerinin Tanısında, Tedavisinin İzlenmesinde/Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmelerinin tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi tanısı, semptom ve bulgulara bağlı olarak konulmakla birlikte özellikle bakteriyel bir alevlenmenin bakteriyel olmayan alevlenmeden ayırt edilmesinde CRP ve PCT düzeylerinden faydalanılabilir. Serum PCT düzeyinin > 0.5 ng/ml olması bakteriyel kökenli alevlenmenin varlığını destekleyebilir. Ancak CRP için yapılan çalışmalarda farklı eşik değerlerin kullanılması nedeniyle net bir öneride bulunmak mümkün değildir. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ'de) izlenen hastalarda KOAH alevlenme tanısında CRP ve PCT'nin tanısal değeri sınırlıdır.

3.2. KOAH alevlenmelerinin tedavisinin takibinde/kesilmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde, bakteriyel olan ve olmayan formların ayırımının yapılması, antibiyotik tedavisinin gerekliliğini belirlemede önemlidir. Kesitsel PCT ve CRP ölçümleri her ne kadar mortalite ve diğer klinik sonuçları üzerinde anlamlı bir etki göstermesi de antimikrobiyal reçetelenme oranını ve antimikrobiyal kullanım süresini azaltabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesinde CRP için evrensel bir eşik değeri henüz tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, klinik bulguların da desteklemesi koşuluyla serum PCT düzeyinin > 0.25 ng/ml olması durumunda antibiyotik tedavisi önerilmekte; 0.5 ng/ml üzerindeki değerlerde ise söz konusu tedavi şiddetle önerilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen KOAH alevlenmesi hastalarının antibiyotik tedavisi kararının verilmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde CRP ve PCT düzeylerinin güvenilirliği düşüktür; bu nedenle bu amaçla kullanılmaları önerilmemektedir.

4. Akut Bronşitli Hastaların Tanısında, Tedavinin İzlenmesinde/Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

Akut bronşit tanısı, genellikle hasta yakınmaları, öykü ve fizik muayene bulgularına dayanarak konulabilmekte ve hastalığın tedavisinde antimikrobiyal kullanımı gerekmemektedir. Ancak tanının netleştirilemediği olgularda düşük serum CRP ve özellikle PCT düzeyleri akut bronşit tanısının desteklenmesine katkı sağlayabilir. Akut bronşitli hastalarda tedavinin izlenmesi veya kesilmesinde biyobelirteçlerin kullanılması önerilmemektedir.

5. Menenjitli Hastaların Tanısında, Tedavinin İzlenmesinde/Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

5.1. Menenjitli hastaların tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Klinik ve diğer laboratuvar bulguları nedeniyle bakteriyel menenjitten şüphelenilen hastalarda, serum PCT düzeyinin > 0.25 ng/ml veya beyin omurilik

sıvısı (BOS) PCT düzeyinin >0.5 ng/ml olması, bakteriyel menenjit tanısının desteklenmesi amacıyla kullanılabilir. Serum CRP düzeyinin bu amaçla kullanılmasına ilişkin belirlenmiş bir eşik değer önerisi bulunmamaktadır.

5.2. Menenjitli hastalarda tedavinin takibinde/kesilmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Menenjitli hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, serum CRP düzeyinin 72 saatten daha uzun sürede daha anlamlı bir değişim göstermesi ve araya giren infeksiyon dışı komplikasyonlardan etkilenmesi nedeniyle tek başına kullanımı önerilmez.

Serum PCT düzeyinin, tedavi sonrası 48. saatte başlangıç değerine kıyasla düşüş göstermesi, ampirik tedavinin uygunluğunu ve sürdürülmesini destekleyici bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Tedavi sürecinin izlenmesi ve kesilmesi kararlarında BOS'ta CRP ve PCT'nin düzeylerinin kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

6. Nötropenik Hasta Enfeksiyonlarının Tanısında, Tedavisinin Takibinde/Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

6.1. Ateşli nötropenik hastalarda ateşin infeksiyondan kaynaklandığını tahmin etmede ve antibiyotik tedavisi başlama kararında biyobelirteçler (CRP, PCT) kullanılabilir mi?

Febril nötropeni (FEN) tıbbi acil bir durum olarak kabul edilir ve hastalara bir saat içinde uygun antibiyotik tedavisinin başlanması gereklidir. Aksi kanıtlanana kadar nötropenik hastalarda gelişen ateşin infeksiyona bağlı olduğu varsayılmalıdır. Bu nedenle, hiçbir biyobelirtecin antimikrobiyal tedaviye başlanıp başlamaması kararında belirleyici olarak kullanılması önerilmemektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların hiçbirinde PCT veya CRP'nin pozitif ya da negatif kestirim değerinin %100 olduğu gösterilmemiştir. Antibiyotik tedavisine başlanması kararı, hastaların klinik değerlendirmesi sonucunda ve biyobelirteç düzeylerinden bağımsız olarak mevcut rehberlere uygun bir şekilde verilmelidir.

6.2. Ateşli nötropenik hastalarda viral, fungal ve bakteriyel etkenlerin ayırımında biyobelirteçler (CRP, PCT) yardımcı olabilir mi?

Bakteriyemisi olan febril nötropenik hastalarda, serum CRP ve PCT düzeylerinin bakteriyemisi olmayan hastalara kıyasla belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir. Viral enfeksiyonlarda artan INF- γ nedeniyle baskılanan PCT düzeyleri, viral-bakteriyel enfeksiyon ayırımında kullanılabilir. Fungal enfeksiyonlarda ise iki biyobelirtecin birbirlerine üstünlüğü olmamakla beraber persistan ateş varlığında akut faz yanıtı alınamıyorsa hasta invazif fungal enfeksiyon açısından araştırılmalıdır. Biyobelirteçler enfeksiyöz etkenin ayırımında tek başına yeterli değildir; bu nedenle ek tanı testleri ve klinik bulgularla desteklenmelidirler.

6.3. Biyobelirteç (CRP, PCT) düzeyleri ateşli nötropenik hastalarda risk skorlamalarında kullanılabilir mi, bu biyobelirteçler enfeksiyonun ciddiyetini ve prognozu gösterebilir mi?

İlk bir saat içinde tedaviye başlanması gereken FEN hastalarında, biyobelirteçler dahil laboratuvar testlerinin kullanımının pratik olmaması ve bu uygulamanın yararını gösteren yeterli çalışmanın da bulunmaması nedeniyle CRP ve PCT'nin FEN risk skorlamalarında kullanılmaları önerilmemektedir. Bununla birlikte, ateşli nötropenik hastalarda başvuru anındaki PCT düzeyinin >0.25 ng/ml olması, bu değer yüksekliğiyle

orantılı olacak şekilde enfeksiyonun şiddeti ve prognozu hakkında öngörüle bulunmak için kullanılabilir.

6.4. Ateşli nötropenik hastalarda antimikrobiyallerin erken kesilmesi için biyobelirteçler (CRP, PCT) kullanılabilir mi?

Ateşli nötropenik hastalarda, biyobelirteç rehberliğinde antibiyotik tedavisinin kesilmesine ilişkin çalışmalar kısıtlıdır. Özellikle ateş odağı belirlenemeyen hastalarda, antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesi veya tedaviye son verilmesi kararında sadece biyobelirteçlere dayanılması uygun olmayıp "4th European Conference on Infections in Leukemia" (ECIL-4) rehberinin önerilerine uyulmalıdır.

7. Yoğun Bakım Hastalarındaki Nozokomiyal Enfeksiyonların Tanısında, Tedavisinin İzlenmesinde/Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

7.1. Yoğun bakım hastalarındaki nozokomiyal enfeksiyonların tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

C-reaktif protein ve/veya PCT düzeylerindeki artış yoğun bakımda gelişen enfeksiyonların erken tanınmasında yardımcı olabilir. Bu amaçla, özellikle önceki düzeylere göre CRP ve/veya PCT düzeylerinde gözlenen artışın (değişim kinetiğinin) klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

7.2. Ventilatörle ilişkili pnömoni ve ventilatörle ilişkili trakeobronşit tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Prokalsitonin veya CRP düzeylerinin ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) tanısında belirleyici bir yeri bulunmamaktadır. Ayrıca ventilatörle ilişkili trakeobronşit (VİT) ile VİP ayırıcı tanısında da bu belirteçler yararlı değildir.

7.3. Üriner sistem enfeksiyonları tanısında biyobelirteçlerin yeri nedir?

Prokalsitonin ve/veya CRP düzeyinde gözlenen artışlar, YBÜ'de pyelonefrit (ürosepsis) ve sistit ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

7.4. Üriner sistem enfeksiyonlarının prognozunda biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Başvuru sırasında PCT düzeyinin yüksek olması, erken tedavi başarısızlığının bir göstergesi olabilir.

7.5. Majör cerrahi geçirmiş kişilerde cerrahi alan enfeksiyonları dahil postoperatif enfeksiyon gelişiminin tanınmasında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Majör cerrahi işlemlerin sonrasında, CRP düzeylerinde ilk 3-5 gün içinde, PCT düzeylerinde ise ilk 1-3 gün içinde, yapılan işleme bağlı yükselmeler gözlenebilir ve bu değerlerin normale dönmesi zaman alabilir. Postoperatif dönemde klinik semptom ve bulguların enfeksiyonu düşündürmesi hâlinde, özellikle ameliyat sonrası düşme eğiliminde olan CRP/PCT düzeylerinin yeniden yükselmesi enfeksiyon lehine yorumlanabilir.

7.6. Gram-pozitif/negatif enfeksiyon ve kandidemi ayırıcı tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Enfeksiyona neden olan etkenlerin öngörülmesinde CRP ve PCT düzeylerinin kullanımı uygun değildir.

7.7. Yoğun bakım hastalarındaki nozokomiyal infeksiyonlarda tedavinin takibinde/kesilmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Yoğun bakım hastalarında izlenen nozokomiyal infeksiyonlarda, antibiyotik tedavisinin takibinde ve/veya genişletilmesinde sadece PCT ve/veya CRP düzeylerinin kullanılması önerilmemektedir. Her ne kadar antimikrobiyal tedavi altında PCT düzeyinin yüksek kalmasının ya da günlük olarak bakılan CRP ölçülerinde, antibiyotik tedavisi öncesi değere göre CRP oranının $>0.6-0.7$ olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da antibiyotik tedavisinin genişletilmesi kararında yalnızca bu biyobelirteçlerin kullanımı için daha yüksek düzeyde kanıtı ihtiyaç vardır. Buna karşılık, PCT ve CRP düzeylerindeki düşüşün klinik bulgularla birlikte değerlendirilerek antibiyotik tedavisinin kesilmesi, mortalitede artışa neden olmadan antibiyotik tedavi süresinin kısaltılmasına katkı sağlayabilir. Ventilatörle ilişkili pnömoni olgularında, klinik bulgular ve PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi sonlandırılabilir. Ancak non-fermentatif Gram-negatif bakterilere bağlı infeksiyonların tedavisinin sonrasında rekürrens oranlarının yüksek olması nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Üriner sistem infeksiyonlarında (pyelonefrit-ürosepsis), klinik bulgular ve PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi sonlandırılabilir.

Yoğun bakım hastalarında izlenen nozokomiyal infeksiyonlarda, tedavinin sonlandırılmasında kullanılacak en yüksek kanıt düzeyi aşağıdaki eşik değerlere dayanmaktadır:

- PCT düzeyinde başlangıca göre ≥ 80 oranında azalma ya da ≤ 0.5 ng/ml'ye düşüş,
- CRP düzeyinin <25 mg/l olması ya da antibiyotik tedavisi öncesi değere göre ≥ 50 oranında azalma.

8. Böbrek ve Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalarda Bakteriyel İnfeksiyon Tanısında Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

8.1. Böbrek yetmezliği olan hastalarda bakteriyel infeksiyon tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Böbrek yetmezliği olan hastalarda bakteriyel infeksiyon tanısında biyobelirteçler, diğer klinik ve mikrobiyolojik verilerle birlikte değerlendirilmelidir. Serum CRP'nin infeksiyon tanısı koymadaki gücü, yüksek eşik değerlerin belirlenmesi ve serum PCT ile birlikte kullanılması durumunda artmaktadır; PCT için önerilen eşik değer ise >0.5 ng/ml'dir.

8.2. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda bakteriyel infeksiyon tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Karaciğer yetmezliği olan ve infeksiyon geçiren hastalarda, serum CRP ve PCT düzeyleri, karaciğer yetmezliği olmayan kişilere kıyasla daha düşük seyretmektedir. Bu nedenle, infeksiyon tanısında biyobelirteçler, diğer klinik ve mikrobiyolojik verilerle birlikte değerlendirilmelidir. Ancak, bu hastalarda biyobelirteçlerin kullanımı için net eşik değer önerisi yapılamamaktadır.

9. ECMO ve CRRT Uygulanan Hastalarda İnfeksiyon Tanısında Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) ve sürekli renal replasman tedavisi (continuous renal replacement therapy, CRRT) uygulanan hastalarda biyobelirteçlerin infeksiyon tanısındaki yeri mevcut veriler ışığında henüz net olarak belirlenememiştir. Bu konuda öneri yapılabilmesi için iyi tasarlanmış ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

10. Akılcı Antimikrobiyal Kullanımında Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yararı Var mıdır?

10.1. Birinci basamakta veya ayaktan izlenecek hastalarda akılcı antimikrobiyal kullanımında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Birinci basamakta veya ayaktan solunum yolu infeksiyonu semptomlarıyla başvurmuş hastalarda, antimikrobiyal yönetim programlarının bir bileşeni olarak ve mümkünse elektronik klinik karar destek sistemlerine entegre şekilde, ilgili klinisyenlerin test yorumlama becerilerini artıracak eğitimlerle desteklenmiş, sahada hızlı (<30 dk) ve kolay uygulanabilir CRP testlerinin kullanılması önerilmektedir.

Akut solunum yolu infeksiyonu (ASYİ) semptomlarıyla başvuran birinci basamak hastalarında, antibiyotik tedavi gereksinimini belirlemede kullanılacak CRP eşik değerleri konusunda bir uzlaşma olmamakla birlikte, klinik bulguların da desteklemesi koşuluyla serum CRP düzeyi <20 mg/l olanlarda antibiyotik başlanmaması, CRP düzeyi >100 mg/l olanlarda ise başlanması önerilir. Birinci basamak sağlık kuruluşları için PCT testinin, antimikrobiyal yönetim amacıyla kullanımı konusunda öneri yapılabilecek yeterli veri bulunmamaktadır.

10.2. Yoğun bakım ünitelerinde akılcı antimikrobiyal kullanımında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda, antibiyotik tedavisinin kesilmesinde PCT rehberliğinin kullanıldığı algoritmalar, yüksek kullanıcı uyumu sağlandığında ve güçlü bir antimikrobiyal yönetim programı ile desteklendiğinde, akılcı antimikrobiyal kullanım açısından yarar sağlar ve kullanılmalıdır. Ancak bu algoritmaların, akılcı antimikrobiyal uygulamaların ilk aşamaları gerçekleştirildikten sonra sisteme entegre edilmeleri önerilir. Belirlenmiş ve uygulamaya konulmuş bir antimikrobiyal yönetim sistemi içine entegre edilmeyen hızlı testlerin yararı sınırlıdır.

Hastanede yatan kritik hastalarda, antimikrobiyal yönetim programının bir bileşeni olarak CRP rehberliğini içeren algoritmaların kullanılması düşünülebilir; ancak antimikrobiyal yönetim aracı olarak CRP rehberliğinin kullanımı konusunda ek çalışmalar gereklidir.

11. Yaşlı Hastalarda İnfeksiyon Tanısında Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

Yaşlı hastalar sistemik infeksiyonlara yatkındır ve bu hastalarda infeksiyonlara özgü klasik semptom ve bulgular görülmeyebilir. Bu nedenle tanı ve tedavinin takibinde CRP ve PCT düzeylerinin kullanılması önerilir. Ancak özellikle CRP düzeyindeki artışın, yaşlılığa eşlik eden infeksiyon dışı sağlık sorunlarından da kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Biyobelirteçler, özellikle de PCT, sepsisli ve TGP'li yaşlı hastalarda, yaşlı olmayan erişkin hastalarda olduğu gibi (Madde 1.2 ve Madde 2.2) tedavinin kesilmesi kararında kullanılabilir.

12. COVID-19 Hastalarının Tanısında, Prognozunun Öngörülmesinde ve Bakteriyel Koinfeksiyonların Belirlenmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

12.1. COVID-19 hastalarında prognozunu öngörülmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

COVID-19'a bağlı pnömoni gelişmiş hastalarda, serum CRP düzeyinin yüksekliği, prognoz değerlendirmesi ile oksijen ihtiyacı, yoğun bakım yatışı ve mortalite gibi kötü klinik sonuçları öngörmek için kullanılabilir. Bu amaçla kullanılacak serum CRP eşik değeri konusunda uzlaşma olmamakla birlikte, en sık önerilen aralık $40-50$ mg/l'dir.

12.2. COVID-19 hastalarında bakteriyel koinfeksiyonların belirlenmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

COVID-19 hastalarında bakteriyel koinfeksiyon oranı düşük (yaklaşık %5) olmasına rağmen ampirik antibiyotik başlanma oranı hâlâ yüksektir. PCT, COVID-19 hastalarında eşlik eden bakteriyel infeksiyon varlığını göstermede CRP'den daha özgül bir biyobelirteçtir. Ancak COVID-19 hastalarında rutin PCT bakılması önerilmemektedir. Klinik şüphe halinde kapsamlı bir klinik değerlendirmeye beraber serum PCT düzeyinin ≤ 0.25 ng/ml olması bakteriyel infeksiyonu dışlamak ve antibiyotik kullanımını azaltmak için kullanılabilir. Tek başına serum PCT düzeyinin yüksek olması antibiyotik başlamak için yeterli değildir. Ancak klinik veya radyolojik olarak sekonder bakteriyel pnömoni geliştiğinden kuşku edilen hastalarda serum PCT düzeyinin >0.25 ng/ml olması halinde antibiyotik tedavisi verilmesi düşünülebilir.

13. Antibiyotik Tedavi Süresinin PCT Rehberliğinde Belirleneceği Hastalarda Serum PCT Düzeyleri Başlangıçtan Sonra Hangi Aralıklarla Ölçülmelidir?

Başlangıç ölçümü sonrası PCT'nin hangi sıklıkta tekrarlanacağı konusunda yeterli kanıt olmayıp mevcut çalışmalarda sepsis hastalarında PCT ölçüm sıklığının 24 ila 72 saat arasında değiştiği bildirilmiştir. Var olan kanıtlar ve olanaklar bir arada değerlendirildiğinde PCT testinin klinik durumu iyileşen hastalarda 72 saatte bir, iyileşmeyen veya bozulan hastalardaysa 24–48 saatte bir tekrarlanması önerilir.

YÖNTEMLER

Komite ve Raporun Hazırlık Süreci

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)'nin çağrısıyla, KLİMİK, Hastane İnfeksiyonları Derneği (HİDER), Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği (TİHUD), Türk Toraks Derneği (TTD), Türk Yoğun Bakım Uzmanları Derneği (TÜYUD), Türk Yoğun Bakım Derneği (TYBD) ve Türkiye Acil Tıp Derneği (TATD) temsilcileri bir araya gelerek "İnfeksiyon Hastalarının Tanı ve Tedavisinde Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein Kullanımı: Ulusal Uzlaş Raporu Komitesi"ni oluşturmuştur.

Komite, ilk toplantısını 15 Aralık 2022 tarihinde gerçekleştirmiş; toplantıda raporda yanıtlanacak sorular ve her sorunun çalışılmasından sorumlu dernek(ler) belirlenmiştir. Aşağıda bu sorular ve ilgili dernekler sunulmuştur:

1. Sepsisli hastaların tanısında, tedavinin takibinde/kesilmesinde CRP ve PCT'nin yeri nedir? (TYBD, TÜYUD)
2. Toplumda gelişen pnömonisi olan hastaların tanısında, tedavinin takibinde/kesilmesinde CRP ve PCT'nin yeri nedir? (TATD, TTD)
3. KOAH alevlenmelerinin tanısında, tedavinin takibinde/kesilmesinde CRP ve PCT'nin yeri nedir? (TATD, TTD)
4. Akut bronşitli hastaların tanısında, tedavinin takibinde/kesilmesinde CRP ve PCT'nin yeri nedir? (TİHUD)
5. Menenjitli hastaların tanısında, tedavinin takibinde/kesilmesinde CRP ve PCT'nin yeri nedir? (KLİMİK)
6. Nötropenik hasta infeksiyonlarının tanısında, tedavinin takibinde/kesilmesinde CRP ve PCT'nin yeri nedir? (KLİMİK)
7. Yoğun bakım hastalarındaki nozokomiyal infeksiyonların tanısında, tedavinin takibinde/kesilmesinde CRP ve PCT'nin yeri nedir? (HİDER, TÜYUD)
8. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda bakteriyel infeksiyon tanısında CRP ve PCT'nin yeri nedir? (KLİMİK)

9. ECMO ve CRRT uygulanan hastalarda bakteriyel infeksiyon tanısında CRP ve PCT'nin yeri nedir? (TYBD)
10. Akılcı antimikrobiyal kullanımında CRP ve PCT'nin yararı var mıdır? (KLİMİK)
11. Yaşlı hastalarda infeksiyon tanısında CRP ve PCT'nin yeri nedir? (TİHUD)
12. COVID-19 hastalarında CRP ve PCT'nin yeri nedir? (KLİMİK)
13. Antibiyotik Tedavi Süresinin PCT Rehberliğinde Belirleneceği Hastalarda Serum PCT Düzeyleri Başlangıçtan Sonra Hangi Aralıklarla Ölçülmelidir? (HİDER, KLİMİK, TATD, TİHUD, TTD, TÜYUD, TYBD)

Komite çalışmaları kapsamında, literatür taramaları PubMed ve ULAK-BİM veri tabanları üzerinden, herhangi bir tarih kısıtlaması olmaksızın gerçekleştirilmiştir. Her bir soru için mevcut literatür özetlenmiş, öneriler tüm üyelerin katılımıyla uzlaşısı temelinde oluşturulmuştur. Sonuçta uzlaşıyla belirlenen bu öneriler temel alınarak, farklı klinik durumlar ve infeksiyonlarda serum CRP ve PCT testlerinin nasıl kullanılabileceğine dair akış diyagramları hazırlanmış ve Şekil 3a-b-c'de sunulmuştur.

SORULAR VE ÖNERİLER

1. Sepsisli Hastaların Tanısında, Tedavinin İzlenmesinde/ Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

1.1. Sepsisli hastaların tanısında ve antibiyotik tedavisi başlama kararında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Serum CRP veya PCT değerleri, tek başına sepsis tanısının konulması amacıyla kullanılmamalıdır; bu biyobelirteçler ancak klinik ve diğer laboratuvar bulgularının da sepsis düşündürdüğü hastalarda tanıyı desteklemek üzere kullanılabilir. Sepsis tanısında PCT'nin CRP'ye kıyasla duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksektir. Sepsisli kritik hastalarda antibiyotik tedavisi başlanması kararının biyobelirteç düzeyinden bağımsız olarak verilmesi önerilir.

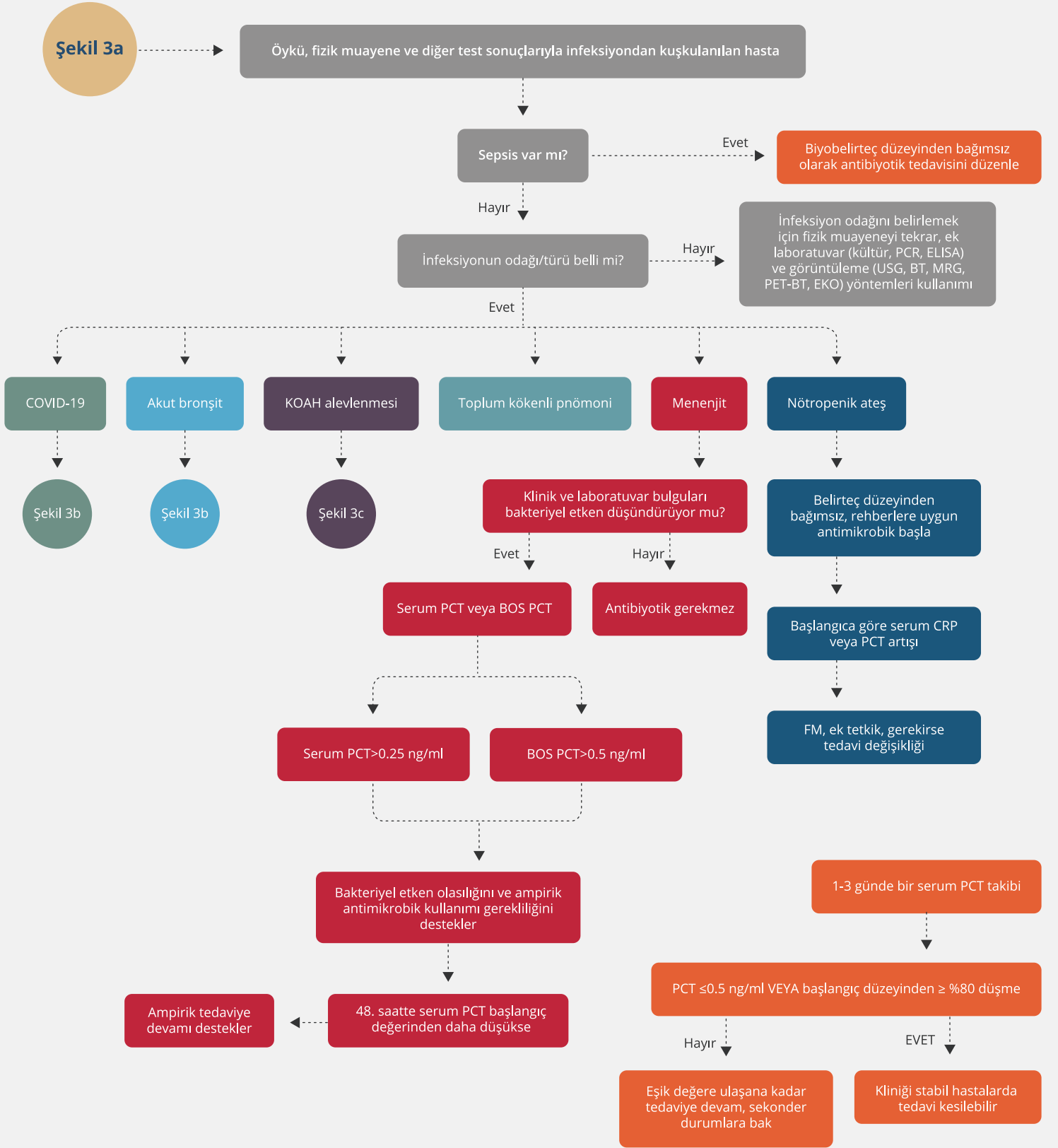
Önerinin Gerekçeleri

Sepsis, farklı klinik tablolarla seyredebilmesi ve infeksiyon dışı durumların da benzer bulgularla ortaya çıkabilmesi nedeniyle tanı konulması güç bir sendromdur. Sepsis şüphesi olan hastalarda infeksiyon olasılığının ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi, antimikrobiyal tedavinin aciliyeti ve gerekliliği konusunda kritik öneme sahiptir. Antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi, sepsisli hastalarda mortalite oranını artırabileceğinden tanının erken konulması ve tedaviye erken başlanması oldukça önemlidir.

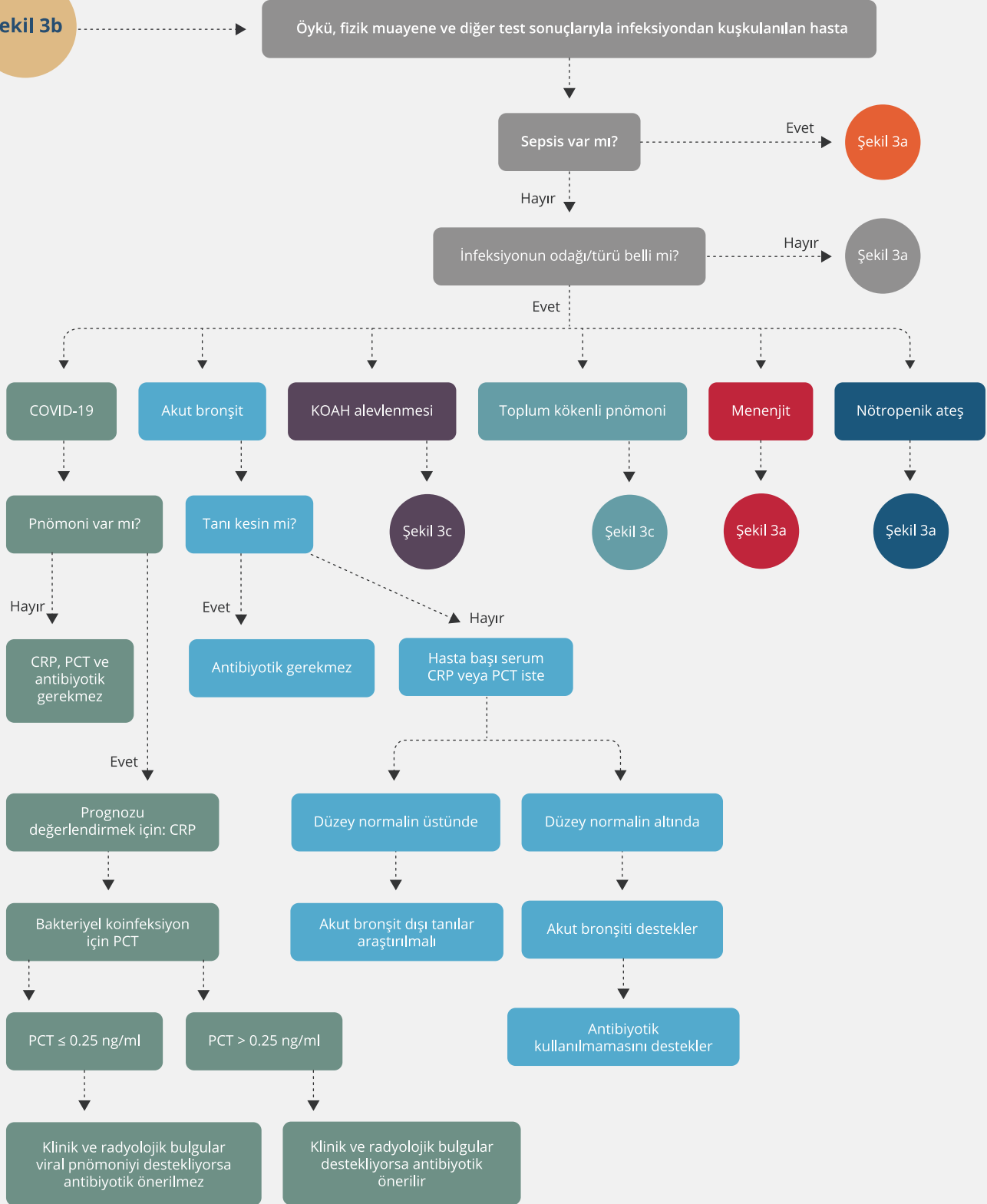
Biyobelirteçlerin sepsis tanısındaki yeri halen araştırılmakta olup sepsis veya septik şok düşünülen kritik hastalarda ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanması kararı, biyobelirteç düzeylerinden bağımsız olarak verilmektedir. Sepsis tanısında PCT'nin yerini irdeleyen çok sayıda gözlemsel çalışma mevcuttur ve elde edilen sonuçlar birbirinden oldukça farklıdır. Birbirinden oldukça farklı hasta grupları ile çalışılması ve PCT için farklı eşik değerlerin kullanılması, sonuçların bu kadar değişken olmasının nedenleri olarak bildirilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda, PCT düzeylerinin sepsisin ciddiyetini ve hastanın prognozunu belirlemede önemli olabileceği vurgulanmış olup öncelikli kullanım amacının antimikrobiyal tedavi süresini kısaltmak olduğu belirtilmiştir.

Üç binden fazla hasta verisinin dahil edildiği 30 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, PCT'nin sepsis tanısında iyi bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmıştır (11).

Şekil 3.Farklı Klinik Durumlar ve İnfeksiyonlar için Serum CRP ve PCT Testlerinin Kullanımına Yönelik Genel Akış Diyagramları



Şekil 3b



Şekil 3c



Diğer yanda, PCT'nin yanı sıra CRP'nin de sepsiste biyobelirteç olarak değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Örneğin, PCT ve CRP'nin sepsis tanısında duyarlılık ve özgüllüklerinin değerlendirildiği bir meta-analizde, CRP'nin duyarlılığı %80, özgüllüğü %61; PCT'nin duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %77 olarak rapor edilmiştir. Bu sonuca göre PCT'nin ve CRP'nin sepsiste tanı değeri orta düzeyde olup PCT'nin tanı keskinliği ve özgüllüğü CRP'den daha yüksek olarak bildirilmiştir (12). Bir başka çalışmada, sepsis tanısı için PCT sınır değeri 1.1 ng/ml olarak kabul edildiğinde duyarlılık ve özgüllük %71 olarak raporlanmış olup CRP ve PCT değerleri arttıkça prognozun kötüleştiği bildirilmiştir (13). Sepsis ve septik şok hastalarında PCT ve CRP'nin tanısal ve prognostik değerini inceleyen bir çalışmada, septik şok tanısında PCT'nin CRP'den daha güvenilir bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, septik şoka gidiş ve mortaliteyi öngörme açısından her iki biyobelirtecine de pozitif prediktif değerlerinin düşük olduğu vurgulanmıştır (14).

1.2. Sepsisli hastalarda tedavinin takibinde/kesilmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Klinik değerlendirme ve rehber önerilerine dayalı takibe göre üstünlük göstermediği için sepsisli hastalarda serum PCT veya CRP düzeylerinin artışı dayanarak antibiyotik tedavisinin genişletilmesi önerilmez. Klinik olarak iyileşmiş, stabil sepsis hastalarında serum PCT düzeyinin ≤ 0.5 ng/ml olması veya başlangıç değerine göre ≥ 80 oranında azalması halinde antibiyotik tedavisinin kesilmesi önerilir. Antibiyotik tedavisinin kesilme kararında, serum CRP düzeyinin kullanımı serum PCT'nin kullanımına kıyasla daha az güvenilirdir; ancak PCT düzeyinin ölçülemediği koşullarda, CRP'nin ≤ 25 mg/Lt düzeyine inmesi veya başlangıç düzeyinden > 50 oranında azalması durumunda antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinde klinik değerlendirmeye yardımcı bir kriter olarak göz önünde bulundurulabilir.

Önerinin Gerekçeleri

Sepsisli hastalarda, uygun antibiyotik tedavisine erken başlanması mortalite oranını azaltmaktadır (15,16). Ancak gereksiz, gereğinden uzun süren ve uygun olmayan antibiyotik tedavisi çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalarla infeksiyon gelişim riskini artırabilmektedir (17,18). Sepsiste genel olarak kısa süreli antibiyotik tedavisi önerilmekle birlikte, yapılan çalışmalarda sepsis tanılı hastaların gerektiğinden daha uzun süre antibiyotik tedavisi aldığı gösterilmiştir (19,20).

Sepsisli hastalarda antibiyotik tedavisinin takibinde (tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve antibiyotik tedavisinin genişletilmesi) ve sonlandırılmasında, klinik değerlendirmeye birlikte biyobelirteçler de kullanılmaktadır. Konak yanıtını değerlendirmede en sık kullanılan biyobelirteçler PCT ve CRP'dir.

PCT rehberliğinde antibiyotik tedavi süresinin kısaltılabileceği ve bunun mortalite üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir; CRP rehberliğinde ise tedavi yönetiminin benzer bir etkinlik sağladığına dair net bir kanıt bulunmamaktadır (16, 21, 22).

PCT düzeylerinin tedavinin 3. veya 4. gününde yüksek seyretmesi, antibiyotik tedavisine yanıt alınmadığını düşündürmektedir (23). Ancak randomize kontrollü bir çalışmada, serum PCT düzeylerinin yükselmesi nedeniyle antimikrobiyal tedavi spektrumu genişletilen ve genişletilmeyen hastalarda mortalite oranları arasında fark görülmezken, iki grup arasında antibiyotik tedavi süresinin, mekanik ventilatörde ve YBÜ'de geçirilen gün sayılarının arttığı bildirilmiştir (24).

Büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalarda, PCT düzeyine dayalı antibiyotik tedavisini sonlandırma stratejilerinin, mortaliteyi artırmadan

tedavi süresini kısalttığı gösterilmiştir (16). 2021 yılında yayımlanan bir meta-analizde, PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisinin sonlandırılması kararının mortaliteyi azaltabildiği ve antibiyotik tedavisi süresini kısalttığı, ancak yoğun bakım ve hastane yatış süresini değiştirmedeği bildirilmiştir (16). Standardize olmamakla birlikte, PCT rehberliğinde en sık kullanılan eşik değerler, PCT düzeyinin ≤ 0.5 ng/ml olması veya başlangıç değerine göre ≥ 80 oranında azalmasıdır (21).

Öte yandan, CRP değerinin antibiyotik tedavisini sonlandırma kararındaki etkinliğine yönelik veriler tutarsızdır. Gram-negatif bakteriyemi hastalarında yapılan bir çalışmada, CRP düzeyinde bazal değere göre > 75 oranında bir azalma olduğunda antibiyotik tedavisi süresinin yedi güne indirilebileceği gösterilmiş olmakla birlikte mortalite veya tedavi başarısızlığı açısından belirgin bir fark saptanmamıştır (25). Bir diğer randomize kontrollü çalışmada, başlangıç CRP düzeyi < 100 mg/Lt olan hastaların antibiyotik tedavisinin 4. gününde CRP düzeyi < 25 mg/Lt ise tedavi sonlandırılmış; başlangıç değeri > 100 mg/Lt olanlarda ise tedavinin 5. gününde ≥ 50 oranında düşüş sağlandığında tedaviye son verilmiştir. Bu çalışmada, CRP rehberliğinde antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinin, etkili olduğu tespit edilmiş ve kötü sonuçlarda bir artış saptanmamıştır (26). Ancak daha yakın tarihli, geniş ölçekli bir randomize kontrollü çalışmada, CRP rehberliğinin standart bakım ile karşılaştırıldığında antibiyotik süresini kısaltmadığı ve mortaliteyi etkilemediği bildirilmiştir (22).

Mevcut literatürde, PCT rehberliğinde antibiyotik tedavi süresinin kısaltılması güvenli kabul edilmekle birlikte CRP rehberliğinde bu etkiyi destekleyen yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır. En son yayımlanan sepsis rehberlerinde, CRP ile ilgili spesifik bir öneriye yer verilmemiştir (16). Mevcut veriler ışığında, sepsisli hastalarda antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinde ve tedavinin sonlandırılması kararında, klinik değerlendirme ile birlikte PCT değerinin kullanımının önerilebileceği ancak CRP'nin bu amaçla rutin kullanımının önerilmediği sonucuna ulaşılmıştır.

2. Toplumda Gelişen Pnömonisi Olan Hastaların Tanısında, Tedavinin İzlenmesinde/Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

2.1. Toplumda gelişen pnömonisi olan hastaların tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Toplumda gelişen pnömoni (TGP) ile uyumlu semptom ve bulgularla başvuran hastalarda CRP ve PCT yüksekliği bakteriyel bir etkenin söz konusu olduğunu düşündürür ve diğer etkenlerin dışlanmasına yardımcı olur. Bakteriyel TGP'yi destekleyen CRP ve PCT eşik değerleri konusunda uzlaşa bulunmamakla birlikte, serum PCT düzeyinin < 0.1 ng/ml veya ≤ 0.25 ng/ml olduğu ve viral test pozitifliği saptandığı durumlarda hastalarda klinik ve diğer laboratuvar bulgularının da desteklemesi halinde ön planda viral pnömoni düşünülerek antibiyotik başlanmaması değerlendirilebilir. Serum PCT düzeyi > 0.25 ng/ml olan hastalarda ise klinik ve diğer laboratuvar bulgularının da desteklemesi halinde ön planda bakteriyel pnömoni düşünülerek antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Önerinin Gerekçeleri

Toplumda gelişen pnömoni yalnızca bakterilerin değil aynı zamanda virusların da neden olabileceği alt solunum yolu infeksiyonlarını kapsar. Bakteriyel TGP tanısının doğru ve hızlı bir şekilde konulması, uygun hastalarda erken bir şekilde antibiyotik tedavisine başlanmasını sağlarken gereksiz antibiyotik kullanımını da önler (27). Genel olarak viral infeksiyonlara yanıt olarak salınan bir sitokin olan IFN- γ PCT salınımını inhibe ettiği için, viral infeksiyonlarda PCT düzeylerinin artmadığı, PCT yük-

selmesinin daha çok bakteriyel infeksiyonlara özgü olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle PCT'nin bakteriyel infeksiyonları viral infeksiyonlardan ayırmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (28). İncelenen hasta sayısı 852 olan bir retrospektif olgu-kontrol çalışmasında, bakteriyemiyi tahmin etmede, bakteriyel infeksiyonları bakteriyel olmayan infeksiyonlardan ayırt etmede ve bakteri türünü tahmin etmede PCT'nin, CRP'den daha doğru sonuç verdiği bildirilmiş; PCT için 0.5 ng/ml'lik eşik değerde duyarlılık %70, özgüllük %70 ve CRP için 50 mg/l'tlik eşik değerde duyarlılık %63 ve özgüllük %65 olarak raporlanmıştır (29). Bir diğer çalışmada da atipik etkenlerin neden olduğu TGP olgularında (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, respiratuar sinsisyum virusu vb.) PCT düzeylerinin daha düşük saptandığı bildirilmiştir (30).

Bazı araştırmacılar, ≤ 0.1 ng/ml serum PCT düzeylerinin viral pnömoni, ≥ 0.25 ng/ml düzeylerinin ise bakteriyel pnömoni olasılığını desteklediğini ileri sürmüştür (31, 32). Bu durum, PCT'nin infeksiyonun etiolojisinin anlaşılmasında kullanılabileceğini işaret etmektedir.

Acil servis ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında yapılan 14 çalışmayı ve 6599 hastayı kapsayan bir meta-analiz çalışmasında, CRP için TGP tanısında tek bir eşik değeri yerine düşük, orta ve yüksek eşik değerlerin tanımlanmasının daha etkili olduğu saptanmıştır. Bu analizde, yüksek CRP değerlerinin, yüksek özgüllük nedeniyle tanı koyabilme gücü, düşük CRP değerlerininse dışlayabilme özelliği vurgulanmıştır (33).

Viral bakteriyel pnömoninin ayırımı dışında, farklı bakteri türlerinin neden olduğu TGP'de de serum CRP düzeylerinin farklılık gösterebileceği bildirilmiştir. Olguların %44.8'inde etken mikroorganizmaların tanımlanabildiği bir TGP çalışmasında, yüksek serum CRP düzeyleri *Streptococcus pneumoniae* ve *Legionella pneumophila* ile, düşük serum CRP düzeyleri ise virüsler ve *Coxiella burnetii* ile ilişkilendirilmiştir (34). Bir diğer çalışmada da 25 mg/l't üzerindeki serum CRP düzeylerinin *L. pneumophila* pnömonilerinde diğer etkenlerin neden olduğu pnömonilere göre 6.9 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (35).

2.2. Toplumda gelişen pnömonisi olan hastalarda tedavinin takibinde/kesilmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Bakteriyel TGP ile ayaktan izlenen hastalarda, tedavi sürecinde CRP düzeyinde belirgin düşüş saptanması ve klinik tablonun da düzelmiş olması durumunda antimikrobiyal tedavinin kesilmesi mümkün olabilir; bu da gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilir.

Yatarak tedavi gören hastalarda ise özellikle tedavi başlangıcını izleyen dönemde CRP ve PCT değerlerinin takibi tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olabilir. CRP düzeyinde 2. günde başlangıç değerine göre %25'ten ya da 5. günde %50'den az düşüş; PCT düzeylerindeyse 3. günde 1. güne göre düşüş olmaması kötü prognozla ilişkili olabilir. Mevcut prognoz ve risk belirleme araçlarından olan Pnömoni Şiddet İndeksi (Pneumonia Severity Index, PSI) ve CURB-65 (confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, and age ≥ 65 years) gibi skorlama sistemlerine CRP ve PCT'nin eklenmesi, prognozun daha doğru ve kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine katkıda bulunabilir.

Yoğun bakım gerektirmeyen TGP olgularında, ayaktan veya yatırılarak izlenen bireylerde klinik bulguların da iyileşmiş olması koşuluyla, 1–2 günde bir yapılan CRP veya PCT ölçümlerinde belirgin düşüş saptanması durumunda antibiyotik tedavisi sonlandırılabilir. Antimikrobiyal tedavinin kesilebileceği eşik serum CRP düzeyi net olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, serum PCT düzeyinin başlangıç değerine göre ≥ 80

oranında azalması ya da ≤ 0.25 ng/ml'ye düşmesi halinde antibiyotik tedavisi sonlandırılabilir.

Önerinin Gerekçeleri

Hopstaken ve arkadaşlarının (36) yaptığı bir çalışmada, pratisyen hekimlerce ayaktan izlenen 246 TGP hastasının, klinik ve radyolojik değerlendirmelerinin yanı sıra serum CRP düzeylerinin de kullanımıyla gereksiz antibiyotik reçetelerinin azaltıldığı gösterilmiştir. Yapılan benzer bir çalışmada, birinci basamakta izlenen 431 hastanın antibiyotik tedavisi kararında biyobelirteçlerden CRP'nin kullanımıyla antibiyotik reçetesi oranlarında da düşüş gözlenmiştir (37).

Farah ve arkadaşlarının (38) yaptığı çalışmada, 500 TGP hastasında hastane yatışının 1. ve 2. günü arasında CRP düzeyindeki düşüş, hastanede kalış süresinin kısalması ve hızlı iyileşmeyle ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, TGP'nin şiddeti ve komplikasyonu için bir belirteç olarak CRP'nin kullanımını desteklemektedir.

Nseir ve arkadaşlarının (39) çalışması, 2. gün CRP'de düzeyinde görülen %25'ten az olan düşüşün mortaliteyle ilişkili olduğunu, Coelho ve arkadaşlarının (40) analizleri ise 5. gün ölçülen CRP değerinin başvuru esnasında ölçülenden %50'den daha az olmasının kötü sonlanımla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Guo ve arkadaşları (41) 350 TGP hastası üzerinde yaptıkları analizde, prognoz tayini için seri ölçümlerin ve hem CRP hem de PCT düzeylerindeki değişimlerin takibinin daha değerli olduğunu belirtmişlerdir.

Viasus ve arkadaşlarının (42) sekiz çalışma ve iki veri tabanını kapsayan bir sistematik derleme ve meta-analizinde, PCT'nin kısa dönem mortaliteyi öngörmedeki duyarlılığı %71 özgüllüğü ise %59 olarak tespit edilmişken, CRP'de bu değerlerin sırasıyla %60 ve %56 ile daha düşük olduğu görülmüştür (42).

Prokalsitonin rehberliğinde antimikrobiyal yönetim stratejilerinde, bakteriyel infeksiyon olasılığı ve hastalığın ciddiyeti beraber değerlendirildiğinde sabit bir eşik değerden ziyade, hafif-orta şiddette infeksiyonlar için 0.25 ng/ml, ağır infeksiyonlar için ise 0.5 ng/ml düzeyinde PCT sınır değerlerinin kullanılması önerilmektedir (23). Prokalsitonin algoritmalarının kullanılmasının, antibiyotik tedavisi ve hastanede yatış sürelerinin kısaltılmasına ve antibiyotiğe bağlı yan etki oranlarının azaltılmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda TGP'li hastalarda, serum PCT düzeyinde başlangıca göre %80 veya daha fazla azalma ya da ≤ 0.25 ng/ml'ye düşüş sağlanmasının, antibiyotik tedavisinin güvenli biçimde son verilmesini mümkün kıldığı ve tedavi süresini kısaltarak antibiyotik tüketimini azalttığı ortaya konulmuştur (23).

Toplumda gelişen pnömoni hastalarının prognozunun ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, seri PCT ölçümlerinin katkısını araştıran prospektif, çok merkezli, bir kohort çalışmada, başvuru anında (D1), 48–72 saat sonra (D3) ve 144–192 saat sonra (D7) yapılan PCT ve CRP ölçümleri, PSI ve CURB-65 skorları ile karşılaştırılmıştır. D1, D3 ve D7'deki hem PCT hem de CRP değerleri mortalite gelişenlerde hayatta kalanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hayatta kalan gruba kıyasla mortalite gelişen grupta D1'den D3'e kadar PCT düzey artışı daha sık görülmüş ($p=0.002$) olmakla birlikte CRP düzeyindeki değişim gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (43).

Schuetz ve arkadaşlarının (44) TGP tanılı hastalarda PCT, PSI ve CURB-65 ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada, başvurudan 3. güne kadar PCT düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenen hastalarda sağkalımın daha yüksek olduğu; buna karşılık PCT düzeyinde artış eğilimi gösteren hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Alevlenmelerinin Tanısında, Tedavisinin İzlenmesinde /Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmelerinin tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi tanısı, semptom ve bulgulara bağlı olarak konulmakla birlikte özellikle bakteriyel bir alevlenmenin bakteriyel olmayan alevlenmeden ayırt edilmesinde CRP ve PCT düzeylerinden faydalanılabilir. Serum PCT düzeyinin >0.5 ng/ml olması bakteriyel kökenli alevlenmenin varlığını destekleyebilir. Ancak CRP için yapılan çalışmalarda farklı eşik değerlerin kullanılması nedeniyle net bir öneride bulunmak mümkün değildir. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ'de) izlenen hastalarda KOAH alevlenme tanısında CRP ve PCT'nin tanısasal değeri sınırlıdır.

Önerinin Gerekçeleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi, bakteriyel veya viral enfeksiyon, hava kirliliği ya da başka bir etkene maruz kalmayla, lokal ve sistemik inflamasyon artışı sonucu takipne ve/veya taşikardinin de eşlik edebildiği öksürük, balgam ve/veya nefes darlığı semptomlarının son 14 gün içinde kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır. KOAH alevlenme tanısı, hastanın klinik bulgularının uygun ek tetkiklerle (pulse oksimetri, arterial kan gazı, laboratuvar ve radyolojik tetkikler vb.) değerlendirilmesi sonucu konulur (45).

Laboratuvar tetkiklerinde biyobelirteçler için bazı olası eşik değerlerin kullanılabileceğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Xiong ve arkadaşları (5) tarafından yürütülen çalışmada, PCT için eşik değeri 0.76 ng/ml olarak alındığında, bakteriyel alevlenmenin %92.5 duyarlılık ve %79 özgüllükle tanımlanabildiği gösterilmiştir. Ni ve arkadaşları (6) tarafından 2019 yılında yapılan sistematik derlemede, PCT için eşik değeri 0.35 ng/ml olarak alındığında duyarlılık %60, özgüllük %76'dır (6).

Prokalsitonin, KOAH alevlenmelerinde bakteriyolojik kökenin tanınmasında yardımcı olabileceği gibi hastalığın stabil dönemi ile alevlenme dönemini birbirinden ayırabilmektedir. Stabil dönemde hastaların PCT değerlerinin ortalaması 0.066 ng/ml (± 0.027) iken, alevlenme döneminde bu ortalama 0.272 ng/ml'ye (± 0.586) yükselbilmektedir (46).

İnfekte KOAH alevlenmelerinin saptanmasında PCT düzeylerinin 0.5 ng/ml üzerinde olması pozitif balgam kültürü ile, dolayısıyla infekte alevlenmelerle ilişkili bulunmuştur (47).

Prokalsitoninin, KOAH alevlenmesinin tanısında ve bakteriyel etiyolojiye sahip olabilecek hastaların ayırt edilmesindeki yerine ilişkin yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Hoult ve arkadaşlarının (48) yaptığı sistematik derleme ve meta-analizinde, alevlenmelerde PCT'nin bakteriyel alevlenmelerden bakteriyel olmayanları ayırt etme kabiliyetini inceleyen ve sayısal değişken veren 15 araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmaların 11'i bakteriyel kökenli olan alevlenmelerde PCT düzeylerinin arttığını bildirmiş, altısı istatistiksel fark olduğunu raporlamıştır. Doğrudan sürekli değişken etkisini incelemeyen iki çalışma ise PCT düzeyinin 0.5 ng/ml'nin üzerinde olduğu durumların pozitif balgam kültürü ile ilişkili olduğunu, 0.5 ng/ml'nin altında olduğu durumların bakteriyel olmayan alevlenmelerle ilişkili olduğunu vurgulamıştır.

Yoğun bakımda tedavi gören hastalar üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada yapılan alt grup analizinde, PCT'nin bakteriyel etkenli KOAH alev-

lenmesini saptamadaki duyarlılığı %48'e özgüllüğü ise %69'a düşmektedir (6). Bu bulgular, PCT rehberli algoritmaların olumsuz sonuçları artırma-dan gereksiz antimikrobiyal uygulamaları azaltabileceğini, ancak YBÜ hastalarında tanısasal değerin zayıf olabileceğini göstermektedir.

Hassan ve arkadaşlarının (7), hastanede yatarak tedavi edilen akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda yürüttüğü çalışmada, bakteriyel patojenlerin öngörülmesinde serum CRP için 15 mg/l olan eşik değerde duyarlılığın %95.5 ve özgüllüğün %100 olduğu bildirilmiştir. Pázmány ve arkadaşları (8) tarafından gerçekleştirilen başka bir sistematik derlemenin sonuçlarında da KOAH alevlenmelerinde bakteriyel enfeksiyon tanısında CRP'nin duyarlılığı %67 iken, özgüllüğü %62 olarak bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada, CRP tek başına yeterince duyarlı ve özgül değilken, majör bir alevlenme semptomuyla kombine edildiğinde (dispne, balgam miktarında artış, balgam pürülansında artış vb.) tanısasal başarısının oldukça yükseldiğine dikkat çekilmektedir (9).

3.2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinin tedavisinin takibinde/kesilmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde, bakteriyel olan ve olmayan formların ayrımının yapılması, antibiyotik tedavisinin gerekliliğini belirlemede önemlidir. Kesitsel PCT ve CRP ölçümleri her ne kadar mortalite ve diğer klinik sonuçları üzerinde anlamlı bir etki göster-mese de antimikrobiyal reçetelenme oranını ve antimikrobiyal kullanım süresini azaltabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesinde CRP için evrensel bir eşik değeri henüz tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, klinik bulguların da desteklemesi koşuluyla serum PCT düzeyinin >0.25 ng/ml olması durumunda antibiyotik tedavisi önerilmekte; 0.5 ng/ml üzerindeki değerlerde ise söz konusu tedavi şiddetle önerilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen KOAH alevlenmesi hastalarının antibiyotik tedavisi kararının verilmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde CRP ve PCT düzeylerinin güvenilirliği düşüktür; bu nedenle bu amaçla kullanılmaları önerilmemektedir.

Önerinin Gerekçeleri

Li ve arkadaşları (49) tarafından yapılan bir meta-analizde, sekiz randomize klinik araştırmadan elde edilen 1376 hasta verisiyle, PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisinin etkinliği değerlendirilmiş; PCT aracılığıyla bakımın antimikrobiyal reçetelenmesini yaklaşık yarı yarıya azalttığı buna karşın antimikrobiyal kullanım süresi, tedavi başarısızlığı, mortalite, hastane yatış süresi ve istenmeyen olay sıklığı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, KOAH alevlenme hastalarında PCT rehberli tedavi yönetiminin, diğer sonuçları ve istenmeyen olay sıklığını değiştirmeden antibiyotik reçete oranlarını azaltabileceğini ortaya koymaktadır.

Ni ve arkadaşlarının (6) çalışmasında da benzer şekilde, KOAH alevlenmeli hastaların tedavisinin PCT rehberliğinde yönetilmesiyle antibiyotik reçete edilme oranlarının azaldığı, antibiyotik kullanım süresinin kısaldığı (ortalama gün farkı=2.6) ancak tedavi başarısızlığı, hastanede yatış süresi, yeniden alevlenme ve mortalite oranlarında anlamlı bir fark yaratmadığı bildirilmiştir.

Prokalsitonin rehberli bakımın KOAH alevlenmesi üzerine etkilerini değerlendiren retrospektif bir kohort çalışmada, serum PCT düzeylerinin ölçülmesinin hastaların 30 günlük yeniden başvuru ve mortalite oranları üzerine etkisi olmadığı; ancak PCT düzeyleri <0.25 ng/ml olan hastalarda intravenöz antibiyotik kullanım süresinde %25.5 oranında azalma sağlandığı gösterilmiştir (50). Mathioudakis ve arkadaşlarının (51) yürüttüğü

bir meta-analizde, PCT rehberli bakımın antibiyotik reçetelenmesini ve antibiyotığe maruz kalma süresini azalttığı; ancak tedavi başarısızlığı, hastanede yatış süresi, tekrarlayan alevlenmeler ve mortalite üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (51).

2019 yılında yayımlanan PCT rehberli antimikrobiyal yönetim uzlaşi raporunda, KOAH alevlenmesi olan hastalarda PCT düzeyinin 0.25 ng/ml olması durumunda antibiyotik önerilmesi, >0.5 ng/ml olması durumunda ise antibiyotik tedavisinin şiddetle önerilmesi gerektiği, bu yaklaşımla antibiyotik kullanım oranlarında anlamlı azalma sağlandığı bildirilmiştir (23).

Yoğun bakım ünitesinde ventilatör desteğiyle takip edilen KOAH alevlenme hastalarında PCT algoritmasının değerlendirildiği çalışmada hem PCT hem de standart bakım grubu için 28 günlük mortalite oranları benzer iken PCT grubunda 3 aylık mortalitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Antibiyotik tedavisine hemen başlanmayan hastalarda mortalite oranları yüksek saptanırken tedaviye erken başlanan hastalarda PCT grubu ile standart bakım grubu arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu veriler, yüksek riskli hastalarda bakteriyel enfeksiyondan şüphelenildiğinde antibiyotik tedavisinin derhal başlatılması gerektiği yönündeki önerileri desteklemektedir (52).

Kronik obstrüktif akciğer hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir meta-analizde, başvuru sırasında saptanan yüksek CRP düzeylerinin yalnızca mortaliteyle değil daha fazla alevlenme ve hastaneye yatış gereksinimiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (53).

Karşılaştırmalı bir randomize klinik çalışmada, acil veya yatan hasta servislerinde KOAH alevlenmesi tanısı alan hastaların bir kısmı "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease" (GOLD) rehberine göre (7 günlük amoksisilin-klavulanik asit), bir kısmı ise CRP rehberli stratejiye göre (serum CRP düzeyi >50 mg/l olan hastalara antibiyotik tedavisi başlanması, eğer düşüğe 24 saat içinde kontrol CRP düzeyi bakılması ve değerlerin yükselmesi durumunda antibiyotik tedavisi başlanması) tedavi edilmişlerdir. Toplam 220 hastanın dahil edildiği çalışmada, CRP grubunda antibiyotik tedavisi uygulanan hasta sayısının GOLD grubuna göre daha az olduğu; buna karşın her iki hasta grubunda da tedavi başarısızlık oranı, hastanede kalış süreleri, yaşam kalitesi ve ciddi yan etki oranları açısından fark bulunmadığı gösterilmiştir (54).

4. Akut Bronşitli Hastaların Tanısında, Tedavinin İzlenmesinde/Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

Öneri

Akut bronşit tanısı, genellikle hasta yakınmaları, öykü ve fizik muayene bulgularına dayanarak konulabilmekte ve hastalığın tedavisinde antimikrobiyal kullanımı gerekmemektedir. Ancak tanının netleştirilemediği olgularda düşük serum CRP ve özellikle PCT düzeyleri akut bronşit tanısının desteklenmesine katkı sağlayabilir. Akut bronşitli hastalarda tedavinin izlenmesi veya kesilmesinde biyobelirteçlerin kullanılması önerilmemektedir.

Önerinin Gerekçeleri

Akut bronşit; akciğer grafisinde pnömoneyle uyumlu infiltrasyonun olmadığı, büyük ve orta ölçekli hava yollarında gelişen, genellikle kendini sınırlayan ve kısa süreli olan inflamatuvar bir süreçtir. Üç haftadan kısa süren öksürükle karakterizedir, en sık kış aylarında görülür ve genel olarak viruslarla ilişkilidir. Olguların yaklaşık %10'u veya daha azında etiyoloji bakteriyel patojenlere, özellikle de *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ve *Bordetella pertussis*'e bağlanmaktadır (55). Akut bronşitli bazı olgularda, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* balgamdan izole edilebilmekle birlikte, bu patojenlere yönelik antibiyotik tedavisi-

nin klinik seyri değiştirdiği gösterilemediği için etkenlerin hastalıktaki patojenik rolleri belirsizdir (56).

Öksürüğün baskın şikâyet olduğu, akut solunum yolu semptomları olan ve KOAH öyküsü olmayan her erişkinde akut bronşitten şüphelenilmelidir. Değerlendirme yapılırken yaş, mevsim koşulları, influenza ve diğer solunum yolu viruslarının toplumdaki yaygınlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Tanıda amaç, pnömoneyi dışlamaktır; bu nedenle öykü ve fizik muayene bulguları dikkatle incelenmelidir. C-reaktif proteinin, pnömone ile akut bronşiti ayırt etmedeki yeri tartışmalıdır. Birinci basamak sağlık hizmetlerine alt solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla başvuran 364 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, pnömone olan ve olmayan grupların ayrımında CRP'nin pozitif prediktif değerinin düşük olduğu ve tanısal amaçla kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (57). Yatış gerektiren klinik tabloyla ve akut solunum yolu semptomlarıyla başvuran 923 hastanın incelendiği bir çalışmada ise, pnömone olan grupta, KOAH alevlenme ve akut bronşit tanısı alan gruba kıyasla CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiş ve 200 mg/l üzerinde olması halinde pnömone riskinin beş kat arttığı belirtilmiştir (58).

Akut bronşit tanısının kesin olmadığı ve antimikrobiyal tedavi ihtiyacının belirsiz olduğu olgularda PCT daha fazla öne çıkmaktadır; özellikle serum PCT düzeyinin 0.1 ng/ml altında olması antibiyotik tedavisi gerektirmeyen akut bronşit dahil olmak üzere çeşitli akut solunum yolu enfeksiyonlarının göstergesi olarak kabul edilmektedir (59). Akut solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla başvuran ve akciğer grafisinde pnömoneyi dışlanamadığı 500 hastanın incelendiği bir çalışmada, PCT düzeyi pnömone tanısı alan bireylerde akut bronşit olanlara kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir (60). Gerçek yaşam verilerine dayanan ve akut bronşit olgularını da içeren 1759 alt solunum yolu enfeksiyonu olgusunun incelendiği bir başka çalışmada, tedavi yönetiminde PCT kullanımının komplikasyon riskini artırmadan antimikrobiyal kullanım süresini kısalttığı bildirilmiştir (61). Sonuç olarak; akut bronşit etiyolojisinde çoğunlukla viral etkenler rol oynamaktadır. Pnömone ve akut bronşit ayrımı yapılamayan olgularda düşük PCT düzeyleri akut bronşit tanısını destekler niteliktedir. Ancak bu hastalarda tedavi izlemi ve sonlandırma kararında biyobelirteçlerin rolü bulunmamaktadır.

5. Menenjitli Hastaların Tanısında, Tedavinin İzlenmesinde/Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

5.1. Menenjitli hastaların tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Klinik ve diğer laboratuvar bulguları nedeniyle bakteriyel menenjitte şüphelenilen hastalarda, serum PCT düzeyinin >0.25 ng/ml veya beyin omurilik sıvısı (BOS) PCT düzeyinin >0.5 ng/ml olması, bakteriyel menenjit tanısının desteklenmesi amacıyla kullanılabilir. Serum CRP düzeyinin bu amaçla kullanılmasına ilişkin belirlenmiş bir eşik değer önerisi bulunmamaktadır.

Önerinin Gerekçeleri

Menenjitte erken tanı, hastalığın morbidite ve mortalitesinin yüksek olması sebebiyle önemlidir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda tanı, serum ve BOS'ta total lökosit, nötrofil sayısı, protein, glukoz, laktat gibi parametrelerin değerlendirilmesi ve etkenin BOS'tan izolasyonu ile konulur. Diğer yanda PCT, CRP, IL-6, TNF- α gibi pek çok biyobelirtecin menenjit tanısındaki yeri araştırılmıştır. Bu bağlamda en önemli soru, bakteriyel menenjitte viral menenjitte veya santral sinir sisteminin diğer hastalıklarından ayırmada hangi biyobelirtecin kullanımının en uygun olduğudur. Serum CRP'nin bakteriyel menenjitte ayırt etmedeki rolü birçok gözlemsel çalışmada araştırılmış; duyarlılığı %42-100, özgül-

lülüğü ise %43–100 arasında bulunmuştur. Bu çalışmalarda eşik değerler 14–144 mg/Lt arasında değişmektedir (62-68). Vikse ve arkadaşlarının (62) yedi çalışmayı içeren meta-analizinde, serum CRP eşik değerlerinin 8–90 mg/Lt arasında değiştiği, bakteriyel menenjit tanısını koymada serum CRP için duyarlılığın %82 ve özgüllüğün ise %81 olduğu bildirilmiştir.

Bu veriler, serum CRP'nin bakteriyel menenjit tanısını desteklemede ve bakteriyel menenjit viral menenjitten ayırmada klinik ve mikrobiyolojik verilere destek olabileceğini göstermektedir. Kullanılacak eşik değerler konusunda ise bir uzlaşa sağlanamamıştır. Bakteriyel menenjit tanısında BOS CRP'nin kullanımı için yeterli veri bulunmadığından, bu alanda daha nitelikli çalışmalara ihtiyaç vardır (69).

Serum PCT, menenjit şüphesi olan hastalarda, bakteriyel ve viral etiyolojileri hızlıca ayırt etmeye olanak sağlayarak uygun tedavilerin erken başlatılmasına yardımcı olan bir testtir. Bakteriyel menenjitte PCT'nin tanısal doğruluğunu araştıran ve 22 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, serum PCT için duyarlılık %95 ve özgüllük %97, BOS PCT için duyarlılık %80 ve özgüllük %86 olarak bildirilmiştir (70). Başvuru anında serum PCT düzeylerinin ölçüldüğü dokuz çalışma ve 725 hastanın dahil edildiği başka bir meta-analizde, duyarlılık %90 ve özgüllük %98 olarak tespit edilmiştir; bu çalışmada, serum PCT için kullanılan eşik değerler 0.25 ng/ml–2.13 ng/ml arasında değişmektedir (63). Serum ve BOS PCT'nin merkezi sinir sistemi infeksiyonlarındaki tanısal doğruluğunu inceleyen 23 çalışmanın değerlendirildiği güncel bir meta-analizde, BOS PCT'nin duyarlılığı %89, özgüllüğü %81; serum PCT'nin duyarlılığı %82, özgüllüğü %77 olarak bildirilmiştir (71). BOS PCT'nin tanısal değerini inceleyen gözlemsel çalışmalarda PCT eşik değeri 0.5 ng/ml – 0.75 ng/ml arasında değişmektedir (70, 72-74).

Tüm bu bulgular, bakteriyel menenjit tanısında serum ve BOS PCT'nin, geleneksel BOS parametrelerinden ve ve serum CRP'den daha üstün olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bakteriyel menenjit şüphesi olan erişkin hastalarda klinik ve mikrobiyolojik verilerle birlikte serum ve BOS PCT'nin kullanılması ve bu ayrımı yaparken biyobelirteçlerin eşik değerlerinin serum PCT için >0.25 ng/ml ve BOS PCT için >0.5 ng/ml olarak belirlenmesi önerilmektedir.

5.2. Menenjitli hastalarda tedavinin takibinde/kesilmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Menenjitli hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, serum CRP düzeyinin 72 saatten daha uzun sürede daha anlamlı bir değişim göstermesi ve araya giren infeksiyon dışı komplikasyonlardan etkilenmesi nedeniyle tek başına kullanımı önerilmez.

Serum PCT düzeyinin, tedavi sonrası 48. saatte başlangıç değerine kıyasla düşüş göstermesi, ampirik tedavinin uygunluğunu ve sürdürülmesini destekleyici bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Tedavi sürecinin izlenmesi ve kesilmesi kararlarında BOS'ta CRP ve PCT'nin düzeylerinin kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Önerinin Gerekçeleri

Menenjitli hastalarda tedavi etkinliğinin, lomber ponksiyon tekrarı yapılmadan, yalnızca serum biyobelirteçlerinin izlemiyle değerlendirilebilmesi invazif işlemten kaçınmak adına önemlidir. Tedavi takibinde serum CRP'nin kullanımını inceleyen gözlemsel klinik çalışmalardan birinde, hastaların başvuru anında ve tedavinin 72. saatinde serum CRP düzeyleri ölçülmüş, iki değer arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (75). Viallon ve arkadaşlarının (76) yaptığı başka bir çalışmada ise tedavinin 48. saatinde ölçülen CRP değerlerinde başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı bir düşüş olmadığı gösterilmiştir. CRP düzeylerinin

tedavinin erken döneminde düşmemesi, bu parametrenin tedavi takibinde uygun olmadığını göstermektedir. Öte yandan, CRP'nin 7–10 gün içinde normale dönmemesi, yüksek kalması veya tekrar yükselmesi genellikle subdural efüzyon gibi bir komplikasyonun habercisi olabilir (77). Sonuç olarak; serum CRP düzeyindeki anlamlı düşüşün 72 saatten uzun sürmesi ve araya giren infeksiyon dışı komplikasyonlardan etkilenmesi nedeniyle menenjitli hastaların takibinde bu belirtecin kullanımı önerilmemektedir.

Buna karşılık, serum PCT düzeylerinin bakteriyel menenjitli hastalarda uygun tedaviyle hızlı bir şekilde düştüğü farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, bakteriyel menenjit tanılı hastalarda başvuru sırasındaki ve tedaviden üç gün sonraki serum PCT değerleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmiştir (75). Bir diğer çalışmada, başvuru anında ve tedavi sonrası 48. saatte PCT düzeylerinde anlamlı düzeyde düşüş olduğu gösterilmiştir (76). Bu belirgin düşüşün gösterilmesi serum PCT'yi antibiyotik tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için değerli bir parametre haline getirmiştir (78). Tedavi sonrası 48. saatte PCT düzeyindeki düşüş, klinik bulgular ve diğer laboratuvar verileriyle birlikte tedavi takibinde kullanılabilir. Ancak, BOS CRP ve PCT'nin kullanımını araştıran nitelikli çalışmalar olmaması nedeniyle tedavinin takibinde ve sonlandırılmasında bu parametrelerin önerilmesi için yeterli veri bulunmamaktadır.

6. Nötropenik Hasta İnfeksiyonlarının Tanısında, Tedavisinin Takibinde/Kesilmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

Nötropenik hastalarda inflamasyon sınırlı olabileceği için infeksiyonlara yanıt olarak biyobelirteç düzeylerinde artış görülmeyebileceği teorik olarak kabul edilmektedir (79). Nitekim, nötropenik hastalarda PCT ve CRP'nin infeksiyon tanısındaki duyarlılığının düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (80, 81). Bununla birlikte, biyobelirteçlerin hematoloji-onkoloji hastalarında bakteriyel infeksiyonları tahmin etmede ve prognozu belirlemede işe yarayabileceğini gösteren çok sayıda çalışma da yayımlanmıştır. Bu çalışmalarda, biyobelirteç takip stratejileri, eşik değerler, hasta grupları ve sonuç değişkenleri değişiklik göstermekte olup hasta sayıları sınırlıdır. Bu nedenle, söz konusu çalışmalardan yola çıkılarak yapılacak bütün önerilerin kanıt düzeyi düşüktür.

6.1. Ateşli nötropenik hastalarda ateşin infeksiyondan kaynaklandığını tahmin etmede ve antibiyotik tedavisi başlama kararında biyobelirteçler (CRP, PCT) kullanılabilir mi? Öneri

Febril nötropeni (FEN) tıbbi acil bir durum olarak kabul edilir ve hastalara bir saat içinde uygun antibiyotik tedavisinin başlanması gereklidir. Aksi kanıtlanana kadar nötropenik hastalarda gelişen ateşin infeksiyona bağlı olduğu varsayılmalıdır. Bu nedenle, hiçbir biyobelirtecin antimikrobiyal tedaviye başlanıp başlamaması kararında belirleyici olarak kullanılması önerilmemektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların hiçbirinde PCT veya CRP'nin pozitif ya da negatif kestim değeri %100 olduğu gösterilmemiştir. Antibiyotik tedavisine başlanması kararı, hastaların klinik değerlendirmesi sonucunda ve biyobelirteç düzeylerinden bağımsız olarak mevcut rehberlere uygun bir şekilde verilmelidir.

Önerinin Gerekçeleri

Yapılan çalışmalarda, nötropenik ateşi olan hastalar ateşin etiyolojisine bağlı olarak; klinik olarak dokümanate infeksiyon (KDİ), mikrobiyolojik olarak dokümanate infeksiyon (MDİ) ve nedeni bilinmeyen ateş (NBA)

olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Çalışmalar serum PCT ve CRP değerlerinin MDİ hastalarında diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu, MDİ'yi tahmin etmede PCT'nin CRP'ye göre daha üstün olduğunu göstermektedir (82-84). Başvuru anındaki PCT için 0.1 ng/ml eşik değeri alındığında, MDİ+KDİ ya da MDİ'yi tahmin etmede negatif prediktif değeri sırasıyla %79.2 ve %100 olarak saptanmıştır (84).

C-reaktif protein yüksekliğinin MDİ'yi tahmin etmedeki duyarlılık ve özgüllüğü farklı eşik değerler ve farklı ölçüm zamanları için değişkendir. Nötropenin başında, ateşsiz hastalarda da CRP yüksekliği saptanabilir; aynı zamanda multiple myelom gibi bazı hematolojik malignansiler ve sitarabin bazı sitotoksik ajanlar enfeksiyon olmaksızın CRP üretimini indüleyebilir (85). Nötropenik hastalarda enfeksiyonu, hastalık ateşinden ayırt etmede CRP yeterli olmayıp PCT daha iyi performans göstermiştir (83).

Bazı çalışmalar PCT'nin bakteriyel enfeksiyonu tahmin etmedeki duyarlılığının 24-48. saatte en yüksek olduğunu, başlangıçta düşük bulunan PCT düzeyinin bu sürede tekrarlanarak izlenebileceğini bildirmiştir. Buna karşılık, CRP'nin PCT'ye göre özgüllüğü daha düşüktür; 3. günde yüksek olması özgüllüğü artırmaktadır (86).

Toplam 27 çalışmadaki 1960 FEN epizodunun incelendiği meta-analizde, başvuru anındaki yüksek PCT düzeyinin bakteriyel enfeksiyon tanısında pozitif olabilirlik oranı 5.49 olarak saptanmış ve hastaların acil servise başvurmamasından 24 saat sonra PCT'yi ölçen çalışmada özgüllük azalırken duyarlılığın arttığı bildirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonu göstermede ise CRP'nin duyarlılığının PCT'den daha yüksek, özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir (PCT ve CRP için duyarlılık %65'e karşı %77; özgüllük %88'e karşı %58). Bakteriyel enfeksiyonun tanısında ve dışlanmasında tek başına CRP'nin yeterli olmadığı ifade edilmiş ve genel olarak PCT'nin tanıda IL-6 ve CRP'ye göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir (88).

Koya ve arkadaşları (88) yaptıkları çalışmada, kemik iliği transplant hastalarında FEN varlığında, ateşin ilk günü ölçülen PCT'nin bakteriyel ve fungal enfeksiyonların tanısında CRP'den daha iyi olduğunu, CRP ile birlikte kullanılmasının tanıda özgüllüğü ve pozitif olabilirlik oranını artırdığı ve ateşin 5. gününde 0.25 ng/ml'nin üzerine çıkmadığında ise bakteriyel enfeksiyonun dışlanabileceğini göstermişlerdir.

Bir başka çalışmada 286 FEN epizodu incelenerek, 38 (%13.3) hastadan oluşan bakteriyemik grupta CRP ve PCT düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmış; çok değişkenli analizde takipne ve PCT >0.5 ng/ml bakteriyemiyi öngören bağımsız değişkenler olarak tanımlanmıştır (82).

6.2. Ateşli nötropenik hastalarda viral, fungal ve bakteriyel etkenlerin ayırımında biyobelirteçler (CRP, PCT) yardımcı olabilir mi?

Öneri

Bakteriyemisi olan febril nötropenik hastalarda, serum CRP ve PCT düzeylerinin bakteriyemisi olmayan hastalara kıyasla belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir. Viral enfeksiyonlarda artan INF- γ nedeniyle baskılanan PCT düzeyleri, viral-bakteriyel enfeksiyon ayırımında kullanılabilir. Fungal enfeksiyonlarda ise iki biyobelirtecin birbirlerine üstünlüğü olmamakla beraber persistan ateş varlığında akut faz yanıtı alınamıyorsa hasta invazif fungal enfeksiyon açısından araştırılmalıdır. Biyobelirteçler enfeksiyöz etkenin ayırımında tek başına yeterli değildir; bu nedenle ek tanı testleri ve klinik bulgularla desteklenmelidir.

Önerinin Gerekçeleri

Prokalsitonin ve CRP düzeyleri, bakteriyemisi olan FEN hastalarında bakteriyemisi olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (82, 89). Bazı çalışmalarda patojen bakteriler belirtilmiş ve değişken olarak kullanılmış

olup PCT'nin Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında diğer etkenlere göre daha fazla (89, 90), koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonlarında ise daha az yükseldiği bildirilmiştir (86). Yang ve arkadaşları (81), hematolojik malignitesi olan hastalarda PCT'nin, nötropeni veya hematopoietik kök hücre naklinden bağımsız olarak bakteriyemi ile bakteriyemi dışı enfeksiyon ayırımını yapmada CRP'den daha değerli olduğunu vurgulamışlar, Gram-negatif bakteri ve Gram-pozitif bakteri enfeksiyonları arasında ise CRP ve PCT yüksekliği açısından anlamlı bir fark saptayamamışlardır; ancak PCT'nin Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında infazif fungal enfeksiyonlara nazaran daha çok yükseldiğini gösterebilmişlerdir. Halder ve arkadaşları (91) FEN ile takip edilen hastalar ile yaptıkları çalışmada, invazif fungal enfeksiyonu tahmin etmede 48. saatte ölçülen CRP düzeyinin >160 mg/l'te ya da ateşin 7. gününde başlangıca göre artışı olması durumunda PCT'ye göre daha iyi performans gösterdiğini bildirmişlerdir. Robinson ve arkadaşları (92), ateş yanıtı alınamayan FEN hastalarında PCT düzeyinin takipte azalmaması veya yükselmesi halinde tanının ve antibiyotik tedavisinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, ateşin üç gün boyunca dirençli ateş olarak devam ettiği hastalarda, gecikmiş PCT tepe değerinin (>0.5 ng/ml) invazif fungal enfeksiyonun erken tanısına yardımcı olabileceği ve PCT takibinin antifungal tedaviye yanıtı izlemede kullanılabileceği öne sürülmüştür. Viral enfeksiyonlarda artan INF- γ düzeyi PCT üretimini baskıladığından PCT, CRP'ye göre viral enfeksiyöz etkenlerin ayırımında daha yararlı olabilir (93).

6.3. Biyobelirteç (CRP, PCT) düzeyleri ateşli nötropenik hastalarda risk skorlamalarında kullanılabilir mi, bu biyobelirteçler enfeksiyonun ciddiyetini ve prognozu gösterebilir mi?

Öneri

İlk bir saat içinde tedaviye başlanması gereken FEN hastalarında, biyobelirteçler dahil laboratuvar testlerinin kullanımının pratik olmaması ve bu uygulamanın yararını gösteren yeterli çalışmanın da bulunmaması nedeniyle CRP ve PCT'nin FEN risk skorlamalarında kullanılmaları önerilmemektedir. Bununla birlikte, ateşli nötropenik hastalarda başvuru anındaki PCT düzeyinin >0.25 ng/ml olması, bu değerin yüksekliğiyle orantılı olacak şekilde enfeksiyonun şiddeti ve prognozu hakkında öngörüde bulunmak için kullanılabilir.

Önerinin Gerekçeleri

Genel olarak PCT, lokal ve sistemik enfeksiyonu ayırt etmede ve enfeksiyonun ciddiyetini göstermede CRP'den daha başarılı bulunmuştur (89). Başlangıç PCT değeri 0.25 ng/ml'nin üzerinde olan veya tedaviye rağmen 3. günde CRP ve PCT değeri başlangıca göre yükselen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Erken dönemde (<72 saat) ölçülen PCT ve geç dönemde ölçülen (>72 saat) CRP düzeyleri enfeksiyonun ciddiyetini göstermede (sepsisi, lokal enfeksiyondan ayırt etmede) başarılı bulunmuştur (86). Moustafa ve arkadaşları (89), nötropenik sepsis hastalarında PCT konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu ve sepsisin şiddetiyle PCT düzeyi arasında zayıf pozitif korelasyon olmasından dolayı, PCT'nin nötropenik ateşin organ yetmezliğine ilerlemesini erken tahmin etmede yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir. Acil servise başvuran ve 198'i nötropenik olan 4434 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir kohort çalışmasında, başvuru anındaki PCT düzeyinin yüksek (>0.25 ng/ml) olduğu nötropenik hastalarda mortalitenin yaklaşık 9 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada başvuru PCT değeri yüksek (>0.25 ng/ml) olan hastaların tamamının YBÜ'de takip edildiği ve bu yaklaşımın ölüm riskini azalttığı öne sürülmüştür; PCT mortaliteyi göstermede, nötropenik olmayan kontrol grubuna göre daha iyi performans göstermiştir (duyarlılık %92.9 ve negatif prediktif değeri %98.7) (94).

Yine acil servise başvuran 81 FEN epizodunun değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, 22 hasta (%27.2) hayatını kaybetmiş olup ilk 24 saat içinde bakılan PCT değerinin >0.46 ng/ml olmasının septik şoku ve mortaliteyi gösterdiği bildirilmiştir ("hazard ratio": 4.43) (95). Kemik iliği transplant hastalarında ise FEN epizodu boyunca PCT değerinin >2 ng/ml olmasının mortaliteyi 6.42 kat artırdığı gösterilmiştir (89).

Massaro ve arkadaşları (96), allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) alıcılarında, ateş anında serum CRP düzeyinin ≥ 120 mg/l'te olmasının 30 gündeki mortaliteyi göstermede bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (96).

Yadav ve arkadaşları (97), FEN hastalarında mortaliteyi göstermede PCT'nin (>1.42 ng/ml), "Multinational Association for Supportive Care in Cancer" (MASCC) skoruna göre daha iyi prognostik gücü olduğunu göstermiştir (AUROC 0.664, %95 GA -0.55-0.77 vs. AUROC 0.586, %95 GA 0.462- 0.711). Çalışmada, MASCC skoru ve PCT'nin birlikte kullanımının özellikle düşük risk grubunda (MASCC ≥ 21) komplikasyonları ön görmeye daha iyi sonuç vereceği belirtilmiştir. Benzer şekilde bakteriyemi ve düşük risk kategorisini belirlemede PCT'nin MASCC skoruyla birlikte kullanışlı bir araç olabileceğini destekleyen farklı çalışmalar da literatürde mevcuttur (98-101).

6.4. Ateşli nötroopenik hastalarda antimikrobiklerin erken kesilmesi için biyobelirteçler (CRP, PCT) kullanılabilir mi?

Öneri

Ateşli nötroopenik hastalarda, biyobelirteç rehberliğinde antibiyotik tedavisinin kesilmesine ilişkin çalışmalar kısıtlıdır. Özellikle ateş odağı belirlenemeyen hastalarda, antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesi veya tedaviye son verilmesi kararında sadece biyobelirteçlere dayanılması uygun olmayıp "4th European Conference on Infections in Leukemia" (ECIL-4) rehberinin önerilerine uyulmalıdır.

Önerinin Gerekçeleri

Prokalsitonin ve/veya CRP düzeyindeki düşüşe bakarak antibiyotik tedavi süresini belirlemeye ilişkin çalışmalar çok sınırlıdır. Hepsisi düşük riskli FEN hastası olan ve infeksiyon odağı gösterilmemiş çocuklarla yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, 48. saatte PCT düzeyinin normale dönmesiyle antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasının, nötroopeni sonlanana kadar ya da en az yedi gün süren antimikrobiyal tedavi kadar güvenli olduğu gösterilmiştir (102). Ancak pediatrik yaş grubunda, az sayıda ve seçilmiş hastalarla yapılan bu çalışmanın sonuçlarını destekleyecek başka bir çalışma yoktur. Bu nedenle ateş odağı belirlenememiş FEN hastalarında antimikrobiyal tedavi süresini belirlemede biyobelirteçler değil ECIL-4 rehberinin "klinik durumu stabil olan ve 48 saattir ateşi olmayan hastalarda 72. saatte antimikrobikler kesilebilir" önerisine uyulmalıdır (103).

Febril nötroopeni hastalarında PCT düzeyleri, uygun antibiyotik tedavisiyle 24 saat içinde hızla düşer; bu nedenle tedavi takibinde kullanılabileceği düşünülmektedir (97). Lima ve arkadaşları, erişkin FEN hastalarında standart uygulama ile PCT rehberli uygulamayı randomize kontrollü olarak karşılaştırmış; antibiyotik tedavi süresi, hastane yatışı ve klinik kür açısından anlamlı düzeyde bir farklılık saptamamışlardır (100). Bir başka çalışmada, antibiyotik tedavi süresini kısaltmada PCT'nin yeterince etkili olmadığı ancak bakteriyemi tahmin etmede etkili olabileceği bildirilmiştir (104). Prokalsitonin ve CRP'nin negatif olabilirlik oranları optimal düzeyin altında olduğu için, bakteriyel infeksiyonu dışlamak veya tek başına antibiyotik tedavisi sonlandırma kararını vermede kullanılması önerilmemektedir (87).

7. Yoğun Bakım Hastalarındaki Nozokomiyal Enfeksiyonların Tanısında, Tedavisinin İzlenmesinde/Sonlandırılmasında Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

7.1. Yoğun bakım hastalarındaki nozokomiyal enfeksiyonların tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

C-reaktif protein ve/veya PCT düzeylerindeki artış yoğun bakımda gelişen enfeksiyonların erken tanınmasında yardımcı olabilir. Bu amaçla, özellikle önceki düzeylere göre CRP ve/veya PCT düzeylerinde gözlenen artışın (değişim kinetiğinin) klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Önerinin Gerekçeleri

Yoğun bakım ünitesinde gelişen enfeksiyonların erken tanınması konusunda yapılan bir çalışmada, enfeksiyon şüphesinin olduğu gün ölçülen CRP düzeyinin >87 mg/l'te ve günlük CRP düzeyi değişiminin >41 mg/l'te olmasının, enfeksiyon tanısında %92.1 duyarlılık ve %82.1 özgüllük ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (105). Prokalsitonin düzeylerinin takip edildiği bir başka çalışmada ise enfeksiyon şüphesi günü yapılan ölçümüne göre, önceki üç gün içinde yapılmış olan bir ölçüm arasında ≥ 0.26 ng/ml'lik bir artış, enfeksiyon tanısı açısından %100 pozitif prediktif değerle ilişkilendirilmiştir (106). Bir diğer çalışmada, COVID-19 pnömonisi ile YBÜ'de takip edilen hastalarda CRP düzeyindeki anlamlı yükselme kinetiğinin yeni gelişen bir enfeksiyonun tanımlanmasında yararlı olduğu, PCT için ise aynı yararın gösterilemediği bildirilmiştir (107). Ayrıca, enfeksiyon şüphesinde PCT düzeyinin bilinmesinin, standart bakıma göre mortaliteyi etkilemediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (22, 108). Lam ve arkadaşları (109) tarafından yapılan bir meta-analizde ise PCT rehberliğinde antimikrobiyal başlanması ile standart bakım arasında 30. gün mortalitesi açısından fark saptanmamıştır.

7.2. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) ve ventilatörle ilişkili trakeobronşit (VİT) tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Prokalsitonin veya CRP düzeylerinin ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) tanısında belirleyici bir yeri bulunmamaktadır. Ayrıca ventilatörle ilişkili trakeobronşit (VİT) ile VİP ayırıcı tanısında da bu belirteçler yararlı değildir.

Önerinin Gerekçeleri

Yapılan çalışmalar PCT veya CRP'nin VİP tanısında faydalı olmadığını göstermektedir (110-113). BioVAP çalışmasında ise YBÜ'ye yatışta VİP'i ve enfeksiyonu olmayan ve ilk altı günlük takibi sonucu VİP gelişen hastalarda, 6. güne kadar olan dönemde yatış değerine göre CRP artışı olmasının VİP'in saptanmasında yararlı olabileceği, PCT için böyle bir yarar olmadığı bildirilmiştir (114, 148). Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ise VİP tanısı konulduğu gün PCT eşik değeri 5 ng/ml alındığında, VİP tanısı için duyarlılık %91 ve özgüllük %71 olarak bulunmuştur (115). COVID-19 pnömonisi ile takip edilen hastalarda PCT düzeylerinin 0.975 ng/ml'den daha yüksek olmasının VİP ile ilişkili olduğu, CRP için böyle bir ilişkinin bulunmadığı bildirilmiştir (116). VİP olgularında hem CRP hem de PCT düzeylerinin daha yüksek olmasına karşın, VİT ile VİP ayırıcı tanısında anlamlı farklılığa ulaşılamadığı gösterilmiştir (117). Yapılan iki ayrı meta-analizin sonuçları da VİP tanısında PCT rehberliğinin yararlı olabileceğini açık olarak desteklememektedir (118, 119).

7.3. Üriner sistem infeksiyonları tanısında biyobelirteçlerin yeri nedir?

Öneri

Prokalsitonin ve/veya CRP düzeyinde gözlenen artışlar, YBÜ'de pyelonefrit (ürosepsis) ve sistit ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

Önerinin Gerekçeleri

Toplum başlangıçlı infeksiyonlar konusunda ilk basamak veya acil serviste yapılmış bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir. Hastaların bazılarının YBÜ'ne yatırıldığı göz önünde bulundurularak toplum başlangıçlı infeksiyonlardan elde edilen bu verilerin kısmen de olsa yol gösterici olduğu söylenebilir.

Shi ve arkadaşlarının (120) yaptıkları çalışmada, toplum kökenli üst üriner sistem infeksiyonlarının alt üriner sistem infeksiyonlarından ayrılmasında, PCT ve CRP'nin yararlı olabileceği gösterilmiştir. Prokalsitonin için 0.21 ng/ml ve CRP için 60.77 mg/Lt alınan eşik değerlerle yapılan çalışmada, PCT için duyarlılık %69.03 ve özgüllük %56.52, CRP için ise duyarlılık %77.99 ve özgüllük %47.83 olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada bu biyobelirteçlerin ürosepsis tanısı için yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (121). Bir diğer çalışmada, yaşlı hastalarda PCT'nin tanıda yararlı olmadığı bildirilmiştir (122). Bakteriyemik seyreden üriner sistem infeksiyonlarında anlamlı olarak yüksek PCT düzeyleri saptanmıştır (123, 124). Yaşlı bakım evlerinde yapılan bir çalışmada ise asemptomatik bakteriyüri ile üriner sistem infeksiyonunun ayırımında CRP ve PCT düzeylerinin yararlı olmadığı rapor edilmiştir (125).

7.4. Üriner sistem infeksiyonları prognozunda biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Başvuru sırasında PCT düzeyinin yüksek olması, erken tedavi başarısızlığının bir göstergesi olabilir.

Önerinin Gerekçeleri

Guliciuc ve arkadaşlarının (121) yaptığı bir çalışmada, toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında PCT'nin prognostik değerinin olabileceği desteklenmiştir (121).

Mun ve arkadaşları (126) yaptıkları çalışmada, başlangıç PCT düzeylerinin ≥ 30 ng/ml olmasının erken tedavi başarısızlığı açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (126).

7.5. Majör cerrahi geçirmiş kişilerde cerrahi alan infeksiyonları dahil postoperatif infeksiyon gelişiminin tanınmasında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Majör cerrahi işlemlerin sonrasında, CRP düzeylerinde ilk 3–5 gün içinde, PCT düzeylerinde ise ilk 1–3 gün içinde, yapılan işleme bağlı yükselmeler gözlenebilir ve bu değerlerin normale dönmesi zaman alabilir. Postoperatif dönemde klinik semptom ve bulguların infeksiyonu düşündürmesi hâlinde, özellikle ameliyat sonrası düşme eğiliminde olan CRP/PCT düzeylerinin yeniden yükselmesi infeksiyon lehine yorumlanabilir.

Önerinin Gerekçeleri

Cerrahi girişim sonrasında PCT ve CRP düzeyleri, girişime bağlı olarak artış gösterebilir. Özellikle barsak cerrahisi ve majör cerrahi sonrası yükselme saptanırken, minör cerrahilerin sonrasında biyobelirteçler düşük kalabilir (127-129).

Pankreatik rezeksiyon geçiren hastalarla yapılan bir çalışmada, CRP değeri- nin tipik olarak postoperatif 2.–3.günlerde en yüksek düzeyine ulaşabildiği,

5. günde ise bazal değerlere inebildiği bildirilmiştir. Kolorektal rezeksiyon cerrahisi sonrası postoperatif 5. gündeki değerin ≥ 100 mg/Lt olmasının ve pankreatik cerrahi sonrası ise postoperatif 4. gündeki değerin ≥ 140 mg/Lt olmasının komplikasyon gelişimi (infeksiyon vb.) açısından bakıldığında eşik değer olarak alınabileceğini desteklenmektedir (130). Takakura ve arkadaşları (131) tarafından elektif kolorektal kanser cerrahisi geçiren hastalarla yapılan çalışmada, cerrahi alan infeksiyonu gelişen hastalarda postoperatif 1.–3. günlerde PCT düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği rapor edilmiştir. Cerrahi alan infeksiyonu gelişen hastaların daha erken saptanması açısından PCT eşik değeri postoperatif 1. gün için 0.77 ng/ml ve 3. gün için 1.50 ng/ml olarak bildirilmiştir (131).

Oberhofer ve arkadaşları ise elektif kolorektal cerrahi sonrası infeksiyon gelişiminin erken tanınması açısından, postoperatif 2. gün PCT düzeyi eşik değerinin 1.34 ng/ml ve postoperatif 3. gün CRP eşik değerinin 99 mg/L olmasının benzer prediktif değere sahip olduğunu bildirmişlerdir (132).

Kolorektal cerrahi sonrasında gelişen batın içi infeksiyonların erken tanısı için PCT tanı değeri ile yapılan bir meta-analizde, optimal eşik değerler postoperatif 3. gün için 1.45 ng/ml, 4. gün için 1.28 ng/ml ve 5. gün için 1.26 ng/ml olarak tespit edilmiştir. En yüksek tanılabilir kapasite %78 duyarlılık ve %88 özgüllük ile 5. gün için bulunmuş olup bu değer in altındaki düzeylerin taburculuk konusunda karar vermek için yararlı olabileceği bildirilmiştir (133).

Pankreatikoduodenektomi ameliyatı geçirenlerde, 3. gün PCT düzeylerinin infeksiyonla ilişkili olduğu; ancak bu açıdan CRP'ye üstün olmadığı rapor edilmiştir (134).

Adamina ve arkadaşları (135) tarafından yapılan bir meta-analizde, batın cerrahisi sonrası postoperatif 4. gündeki CRP düzeylerinin infeksiyonu dışlamada yararlı olabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, operasyon türüne bağlı olarak eşik değerlerin değişebileceği vurgulanmış ve laparoskopik operasyonlarda eşik değer daha düşük tespit edilmiştir (135).

Jerome ve arkadaşları (136) tarafından yakın zamanda yapılan bir diğer meta-analizde ise büyük batın cerrahisi sonrası infeksiyon/sepsis gelişmesini tahmin etmede PCT'nin gücünün orta düzeyde olduğu ve çalışmalardaki heterojenitenin buradan sonuç çıkarmayı sınırladığı bildirilmiştir.

Açık kalp cerrahisi geçirmiş kişilerde ameliyattan sonraki ilk günden itibaren CRP düzeylerinin artmaya başladığı ve 3. günde pik yaptığı (200 mg/L'den daha yüksek olabildiği), 6. günde bile normal değerlere inmediği görülmüştür (137).

Kardiyak pulmoner bypassla kalp cerrahisi uygulanan 1655 çocuğun değerlendirildiği 21 çalışmalı meta-analizde, ameliyattan sonra CRP pikinin 2. günde olduğu, infeksiyonu olanlarda ancak postoperatif 4. günde CRP düzeyleri arasında belirgin fark olduğu belirlenmiştir (53.60 mg/Lt'ye karşı 29.68 mg/Lt). Aynı analizde, dokuz çalışmadaki 882 hasta verisine dayanarak yapılan değerlendirmede, PCT pikinin de postoperatif 2. günde olduğu ve infeksiyonu olanlarda postoperatif 1., 2. ve 3. günde PCT düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (12.9 ng/ml'ye karşı 5.6 ng/ml) (138).

Elektif açık kalp cerrahisi geçiren 91 erişkin hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, anestezi indüksiyonuyla normal olan PCT düzeyinin (<0.05 ng/ml), pompadan çıktıktan sonra artışa geçtiği ve postoperatif 1. gün pik yaptığı görülmüştür. Pompa süreleri uzun olan, inotrop ya da intraaortik balon pompası (IABP) gereksinimi bulunan hastalarda bu düzeylerin daha yüksek seyrettiği belirlenmiştir (7 ng/ml'ye karşı 40 ng/ml) ve IABP uygulananlarda 4. günde dahi PCT'nin 8 ng/ml düzeyinde kaldığı rapor edilmiştir (139).

7.6. Gram-pozitif-negatif enfeksiyon ve kandidemi ayırıcı tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

İnfeksiyona neden olan etkenlerin öngörülmesinde CRP ve PCT düzeylerinin kullanımı uygun değildir.

Önerinin Gerekçeleri

Vandijck ve arkadaşları (140) tarafından yapılan bir çalışmada, CRP düzeylerinin Gram-negatif bakteriyemilerde Gram-pozitif bakteriyemilere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Tang ve arkadaşlarının (141) yaptığı meta-analizde de Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda, Gram-pozitiflerin neden olduğu enfeksiyonlara ve mantar enfeksiyonlarına göre PCT ve CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu desteklenmektedir.

Akin ve arkadaşları (142), bakteriyemilerde PCT düzeylerinin kandidemilere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Cortegiani ve arkadaşlarının (143) yaptığı meta-analiz sonuçları ise bakteriyemi ve kandidemilerde PCT düzeylerinin tek başına ayırıcı tanı için kullanılmaması gerektiğini, kanıt kalitesinin bu konuda karar vermek için çok yeterli olmadığını, klinik bulgular ve beta-D-glukan gibi diğer belirteçlerle birlikte karar verilmesi gerektiğini göstermektedir (143).

7.7. Yoğun bakım hastalarındaki nozokomiyal enfeksiyonlarda tedavinin takibinde ve kesilmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Yoğun bakım hastalarında izlenen nozokomiyal enfeksiyonlarda, antibiyotik tedavisinin takibinde ve/veya genişletilmesinde sadece PCT ve/veya CRP düzeylerinin kullanılması önerilmemektedir. Her ne kadar antimikrobiyal tedavi altında PCT düzeyinin yüksek kalmasının ya da günlük olarak bakılan CRP ölçülerinde, antibiyotik tedavisi öncesi değere göre CRP oranının $>0.6-0.7$ olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da antibiyotik tedavisinin genişletilmesi kararında yalnızca bu biyobelirteçlerin kullanımı için daha yüksek düzeyde kanıtı ihtiyaç vardır. Buna karşılık, PCT ve CRP düzeylerindeki düşüşün klinik bulgularla birlikte değerlendirilerek antibiyotik tedavisinin kesilmesi, mortalitede artışa neden olmadan antibiyotik tedavi süresinin kısaltılmasına katkı sağlayabilir. Ventilatörle ilişkili pnömoni olgularında, klinik bulgular ve PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi sonlandırılabilir. Ancak non-fermentatif Gram-negatif bakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinin sonrasında rekürrens oranlarının yüksek olması nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Üriner sistem enfeksiyonlarında (pyelonefrit-ürosepsis), klinik bulgular ve PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi sonlandırılabilir.

Yoğun bakım hastalarında izlenen nozokomiyal enfeksiyonlarda, tedavinin sonlandırılmasında kullanılacak en yüksek kanıt düzeyi aşağıdaki eşik değerlere dayanmaktadır:

- PCT düzeyinde başlangıca göre ≥ 80 oranında azalma ya da ≤ 0.5 ng/ml'ye düşüş,
- CRP düzeyinin <25 mg/lt olması ya da antibiyotik tedavisi öncesi değere göre ≥ 50 oranında azalma

Önerinin Gerekçeleri

Nozokomiyal enfeksiyonlar, YBÜ'de izlenen hastalarda sıklıkla görülmekte olup önemli bir morbidite, mortalite ve maliyet sebebidir; en önemli olan ve sık izlenenler hastane kökenli pnömoni (HKP), VIP ve kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (144, 145). Özellikle pnömoniler başta

olmak üzere, nozokomiyal enfeksiyonların tedavi sürelerinde uzun süreli antibiyotik tedavisi yerine kısa süreli ve bireyselleştirilmiş antibiyotik tedavisi önerilmektedir (145, 146). Bu nedenle, tedavi izlemi (tedavi yanıtı değerlendirilmesi ve antibiyotik tedavisinin genişletilmesi) ve sonlandırılma kararında klinik değerlendirmeye birlikte biyobelirteçler de kullanılmaktadır. Yoğun bakım ünitesi hastalarındaki nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinin takibinde ve sonlandırılmasında PCT ve CRP'nin rolüyle ilgili çalışmalar daha çok HKP ve VIP üzerine gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, YBÜ'lerde görülen nozokomiyal enfeksiyonlarda PCT izlemiyle ilgili çalışmaların daha çok yüksekliğini koruyan PCT'nin kötü sonlanım ve mortalite artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı sırasında yüksek olan ve 7. günde yüksek kalmaya devam eden PCT düzeylerinin mortalite artışıyla ilişkili olduğu, prognozu iyi olan hastalarda ise tedavinin ilk günlerinden itibaren PCT düzeylerinde düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir. 2020 yılında yapılan bir meta-analiz, bu çalışmaların sonuçlarından net bir çıkarım yapılamayacağını ifade etmiştir (115, 119, 147-149). Yapılan bir diğer çalışmada ise antibiyotik tedavisinin 4. gününde CRP düzeylerinde düşüş olmamasının VIP olgularında daha yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (145).

Nozokomiyal enfeksiyonların takibinde antibiyotik tedavisinin genişletilmesi veya değişikliği kararları için PCT eşik değeri ve ölçüm sıklığıyla ilgili yeterli veri yoktur. Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı olan kritik hastalar üzerine yapılmış çalışmalarda, antibiyotik tedavisi altında yüksekliğini koruyan PCT düzeyinin kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (114, 149).

Yapılan çalışmalarda, VIP'te antibiyotik tedavisinin PCT rehberliğinde sonlandırılmasının, standart bakıma kıyasla tedavi sürelerini anlamlı olarak kısalttığı, ancak anlamlı düzeyde rekürrens ve mortalite artışına yol açmadığı gösterilmiştir (150-154). Alessandri ve arkadaşlarının (119) yaptığı bir meta-analiz, VIP'te PCT rehberliğinde antimikrobiyal tedavisinin sonlandırılmasının daha kısa süreli antibiyotik kullanımına yol açtığını desteklemiştir (119).

Tedavi sürelerinin ayarlanması konusunda unutulmaması gereken önemli konulardan biri, non-fermentatif Gram-negatif bakterilerin neden olduğu VIP olgularında 7-8 günlük tedavi sürelerinin rekürrens oranlarını anlamlı düzeyde artırdığıdır (155, 156). Tedavinin sonlandırılmasına kullanılan PCT eşik değerlerine yönelik en yüksek kanıt düzeyi; başlangıç düzeyine göre ≥ 80 azalma veya ≤ 0.5 ng/ml'ye düşmesi şeklindedir (151, 157).

Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society, ERS), Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM), Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) ve Latin Amerika Toraks Derneği'nin (Asociación Latinoamericana del Tórax, ALAT) 2017 yılında yayımlanmış oldukları ortak rehberde; tedavi sırasında klinik yanıt ve prognozla ilgili maliyet-etkinlik çalışması olmaması ve klinik değerlendirmeye göre üstünlüğünü gösteren bir çalışma olmaması nedeniyle HKP ve VIP'te PCT düzeylerine klinik yanıt izleminin rutin olarak yapılması önerilmemiştir (146).

Ventilatörle ilişkili pnömonisi olan 101 hastayla yapılan çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada, hastalar rehber önerilerine göre antibiyotik tedavisi alanlar ve PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi sonlandırılanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi sonlandırılan hastalarda 28 günlük antimikrobiyal kullanım oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur; ancak mortalite, mekanik ventilasyon gün sayısı, yoğun bakım ve hastane yatış süreleri açısından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir (150).

PRORATA çalışmasında kritik hastalar, PCT rehberliğinde (<0.5 ng/ml olan veya başlangıç düzeyine göre ≥ 80 düşüş olan hastalarda antibiyotik tedavisinin sonlandırılması; PCT düzeyi ≥ 0.5 ng/ml olan ve < 80 düşüş olan hastalarda antibiyotik tedavisine devam edilmesi; en yüksek ölçülen düzeye göre PCT artma eğiliminde ve düzeyi ≥ 0.5 ng/ml olması halinde ise tedavi değişikliği yapılması) veya standart yaklaşımla antibiyotik tedavisi verilenler olarak iki gruba randomize edilmiştir. Her iki grupta da yaklaşık %50 oranında hastanede kökenli infeksiyon mevcuttur. Çalışma sonucunda, PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi düzenlenen hastalarda antibiyotik tedavi süresinde kısalma olduğu ve kontrol grubuna göre istenmeyen olay gelişmediği bildirilmiştir (151).

de Jong ve arkadaşlarının (157) yapmış olduğu çalışmada, standart rehber önerilerine göre veya PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi kesilmiş olan (başlangıç düzeyine göre PCT düzeyinde ≥ 80 düşüş olan ve/veya PCT ≤ 0.5 ng/ml olan hastalarda) iki grup karşılaştırılmış ve PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisi düzenlenen grupta, antibiyotik tedavi süresinde kısalma ve 28 günlük mortalitede azalma olduğu bildirilmiştir (157).

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA) ve Amerikan Toraks Derneği'nin (American Thoracic Society, ATS) 2016 yılında yayımladığı, HKP ve VİP yönetimi rehberinde, antibiyotik tedavisinin sonlandırılması kararında klinik değerlendirme yanında PCT kullanımı önerilmiştir (145). Bununla birlikte, ERS, Avrupa ESICM, ESCMID ve ALAT'ın 2017 yılında yayımlamış oldukları HKP ve VİP yönetimi ortak rehberinde, seri PCT ölçümünün antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında rutin olarak gerekli olmadığı, klinik değerlendirmenin yeterli olacağı belirtilmiştir. Ancak rehberde, başlangıçta uygun antibiyotik tedavisi almadığı düşünülen hastalarda, ciddi immüno-supresyonu olanlarda (ağır nötropeni, kemik iliği nakli yapılması vb.), yüksek antimikrobiyal direnci gösteren mikroorganizmalarla infeksiyon varlığı (*Pseudomonas aeruginosa*, karbapeneme dirençli *Acinetobacter* türleri, karbapeneme dirençli *Enterobacter* türleri vb.) ve kolistin, tigesiklin gibi ikinci basamak antibiyotik tedavisi gereksinimi olduğunda klinik değerlendirmenin yanında, tedavinin bireyselleştirilmesi için seri PCT ölçümünün ek fayda sağlayabileceği belirtilmiştir (146). Ancak her iki rehberde de hangi sıklıkta ölçüm yapılması gerektiği veya tedavi kesilmesinde kullanılacak eşik PCT değeri belirtilmemiştir.

Nozokomiyal infeksiyonlarda, antibiyotik tedavisine yanıtın değerlendirilmesi ve antibiyotik tedavisinin genişletilmesinde; günlük CRP düzeyinin, antibiyotik tedavisinin başlangıcındaki CRP düzeyine oranının hesaplanmasının (CRP oranı), mutlak CRP düzeylerinin anlık ölçümünden daha değerli olduğu düşünülmektedir. Mikrobiyolojik olarak onaylanmış 47 VİP hastasını içeren bir prospektif, gözlemsel kohort çalışmada, antibiyotik tedavisinin 4. gününde CRP oranının >0.6 olmasının kötü sonlanımı %92 duyarlılık, %59 özgüllük ile saptadığı gösterilmiştir (105).

Nozokomiyal pnömoni tanısı almış 68 kritik hastayı içeren bir çalışmada, antibiyotik tedavisinin 10. gününde tedavi yanıtı iyi hastaların (CRP oranı sürekli <0.67 olan) mortalite oranının belirgin olarak düşük olduğu bildirilmiştir (158).

VİP tanı 75 kritik hastayı içeren başka bir prospektif, gözlemsel kohort çalışmada ise tanı anından sonraki 4. günde ölçülen delta CRP değerindeki düşüşün (4. gün CRP ile ilk CRP arasındaki fark) sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (159).

Nozokomiyal infeksiyon oranının %57 olduğu ve 130 kritik hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada, kanıtlanmış veya şüpheli infeksiyonu olan hastalara antibiyotik tedavisi başladıktan sonra, bir grup standart rehber önerilerine göre antibiyotik tedavisi almış olup diğer grupta CRP rehberliğinde (<35 mg/Lt veya antibiyotik tedavisi öncesi

değere göre ≥ 50 düşüş olduğunda) antibiyotik tedavisi sonlandırılmıştır. CRP rehberliğinde antibiyotik tedavisi düzenlenen grupta, kontrol grubuna göre indeks infeksiyon epizodunda, antibiyotik tedavi süresinde hafif bir azalma tespit edilmekle birlikte gruplar arasında toplam antimikrobiyal tedavi süresi, mortalite, hastane ve yoğun bakım yatış süresi arasında fark saptanmamıştır (160).

"Sequential organ failure assessment" (SOFA) skorunda düşüş sağlanan ve klinik olarak infeksiyon bulgusu kalmayan sepsisli kritik hastalarda, CRP (<25 mg/Lt veya antibiyotik tedavisi öncesi değere göre ≥ 50 düşüş olduğunda) veya PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasını değerlendiren bir başka randomize kontrollü çalışmada, CRP rehberliğinde antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinin, PCT rehberliğinde antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesi kadar etkili olduğu bulunmuş ve kötü sonlanımda bir artış saptanmamıştır (26).

Bir acil servis çalışmasında, toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında PCT ve pyürinin birlikte değerlendirildiği yaklaşım modellerinde antimikrobiyal kullanımının %30 oranında azaldığı rapor edilmiştir (161).

Yoğun bakım ünitesinde gelişen üriner sistem infeksiyonlarını da içeren iki farklı randomize kontrollü çalışmada, PCT rehberliğinde antibiyotik tedavi sürelerinin ayarlanmasının mortalitede artışa neden olmadan yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda PCT eşik değeri olarak başlangıç düzeyine göre ≥ 80 ya da ≤ 0.5 ng/ml olması temel alınmıştır (151, 157)

8. Böbrek ve Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalarda Bakteriyel İnfeksiyon Tanısında Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

8.1. Böbrek yetmezliği olan hastalarda bakteriyel infeksiyon tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Böbrek yetmezliği olan hastalarda bakteriyel infeksiyon tanısında biyobelirteçler, diğer klinik ve mikrobiyolojik verilerle birlikte değerlendirilmelidir. Serum CRP'nin infeksiyon tanısı koymadaki gücü, yüksek eşik değerlerin belirlenmesi ve serum PCT ile birlikte kullanılması durumunda artmaktadır; PCT için önerilen eşik değeri ise >0.5 ng/ml'dir.

Önerinin Gerekçeleri

Böbrek yetmezliği olan hastalarda serumdan daha yavaş temizlenmesi ve devam eden düşük düzey inflamasyona bağlı olarak sürekli üretilmeleri nedeniyle biyobelirteçlerin serum düzeyleri normal popülasyona göre daha yüksek olabilir. Ayrıca bu hastalarda infeksiyon gelişme riski yüksektir ve böbrek yetmezliğinin ilerleyen evrelerinde bu risk daha da artar. Klinik semptomların çok belirsiz olması ve kronik sistemik inflamasyon nedeniyle, infeksiyöz nedenlere bağlı olarak gelişen sistemik inflamatuvar yanıtı diğer durumlardan ayırt etmek zordur. Bu iki durumu ayırt etmek için biyobelirteçlerden yararlanılabilir. Sağlıklı insanlarda olduğu gibi böbrek yetmezliği hastalarında da infeksiyon varlığında serum CRP ve PCT düzeyleri artar; ancak bu hastalarda biyobelirteçlerin infeksiyon ve/veya sepsis tanısında kullanımı ve bu tabloların gelişimini ön görmedeki önemi henüz tam belirlenememiştir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalar da glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nin düşmesiyle serum biyobelirteç düzeylerinin yükselmesi arasında bir korelasyon vardır. Yani ileri evre (evre 4-5) KBY hastalarında serum CRP düzeyleri erken evre (evre 1-2-3) KBY'si olan hastalara kıyasla daha yüksektir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalardaki serum CRP düzeyi, renal diürezisi olan kişilerde olmayan kişilere kıyasla daha düşüktür. Son dönem böbrek yetmezliği sebebiyle renal transplantasyon yapılan kişilerde serum CRP düzeyi, transplantasyon sonrası dönemde transplantasyon öncesi döneme kıyasla daha düşüktür.

İnfeksiyon kanıtı olmayan akut böbrek yetmezliği (ABY), KBY, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon hastalarında Serum CRP değerleri sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksektir. Serum CRP'nin böbrek yetmezliği hastalarında infeksiyon tanısını koymada duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşüktür ve tek başına kullanıldığında sepsis gelişimini ön görmede yetersizdir. Hemodiyaliz hastalarında CRP'nin yüksek eşik değerlerinden değerlendirilmesi ve serum PCT ile birlikte kullanılması, infeksiyon tanısındaki duyarlılığını artırır. (162-166). Periton diyalizi hastalarında peritonit gelişimini ön görmede serum CRP'nin kullanımı sınırlıdır; ancak serum CRP düzeyindeki progresif artış, peritonit gelişimini işaret edebilir (167-171).

İnfeksiyon kanıtı olmayan ABY, KBY, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında serum PCT değerleri sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksektir. Böbrek yetmezliği hastalarında bazal serum PCT değerlerinin yüksek olması sebebiyle infeksiyon tanısı için eşik değerin >0.5 ng/ml olması önerilir (162-165, 168). Hemodiyaliz hastalarında bakteriyel infeksiyon tanısı için eşik değeri ≥ 1.5 ng/ml olarak alındığında, testin duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %89'dur (172). Böbrek yetmezliği hastalarında sistemik infeksiyon ve sepsisi ön görmede serum PCT'nin gücü serum CRP'ye kıyasla daha yüksektir (164, 165, 172). Periton diyalizi hastalarında serum PCT'nin peritonit tanısındaki duyarlılığı düşük ancak özgüllüğü yüksektir (173, 174).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında PCT rehberliğinde antibiyotik tedavisinin, tedavi süresi ve mortaliteye etkisinin incelendiği 15 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, hastalar başlangıç GFR'ye göre üç gruba ayrılmıştır: GFR >90 (evre 1), GFR 15-89 (evre 2-4) ve GFR <15 evre 5). Tüm KBY evrelerinde PCT rehberliğinde yönetimin antibiyotik tedavi süresini anlamlı olarak azalttığı, ancak mortalitede değişiklik yaratmadığı bulunmuştur (176).

8.2. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda bakteriyel infeksiyon tanısında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Karaciğer yetmezliği olan ve infeksiyon geçiren hastalarda, serum CRP ve PCT düzeyleri, karaciğer yetmezliği olmayan kişilere kıyasla daha düşük seyretmektedir. Bu nedenle, infeksiyon tanısında biyobelirteçler, diğer klinik ve mikrobiyolojik verilerle birlikte değerlendirilmelidir. Ancak, bu hastalarda biyobelirteçlerin kullanımı için net eşik değeri önerisi yapılamamaktadır.

Önerinin Gerekçeleri

Karaciğer yetmezliği hastalarında bakteriyel translokasyon, karaciğer inflamasyonu ve yıkımı sonucunda CRP ve PCT üretimi tetiklenir ve infeksiyonu olmayan sirotik hastalarda bile serum değerleri normal popülasyona göre yüksek olabilir. Ek olarak, bakteriyel infeksiyon bu hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biridir. İnfeksiyonların erken evre semptomları genellikle hafif seyredir. Lökosit ve nötrofil sayılarının, hipersplenizme bağlı olarak infeksiyon tanısındaki yeri sınırlıdır. İnfeksiyon tanısı için daha hassas biyobelirteç arayışları sürmektedir. İnfeksiyonu olan sirotik hastalardaysa serum CRP ve PCT düzeyleri, karaciğer hastalığı olmayan hastalara kıyasla daha düşüktür. Buna rağmen, sirotik hastalarda infeksiyonu öngörme açısından duyarlılıkları yüksektir (177-184). Bakteriyel peritonit ve sepsis tanısında serum PCT, CRP'ye göre daha üstün bulunmuştur. Ancak kesin tanı için diğer klinik ve mikrobiyolojik verilerle birlikte yorumlanması gerekmektedir (181, 185-187).

9. ECMO ve CRRT Uygulanan Hastalarda İnfeksiyon Tanısında Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

Öneri

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) ve sürekli renal replasman tedavisi (continuous

renal replacement therapy, CRRT) uygulanan hastalarda biyobelirteçlerin infeksiyon tanısındaki yeri mevcut veriler ışığında henüz net olarak belirlenememiştir. Bu konuda öneri yapılabilmesi için iyi tasarlanmış ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Önerinin Gerekçeleri

Yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılan CRRT, molekülleri plazmadan konveksiyon, adsorpsiyon veya ikisinin kombinasyonu yoluyla uzaklaştırır. Moleküler ağırlık ve yük, kullanılan membran tipi ve RRT tekniği gibi çeşitli faktörler uzaklaştırma derecesini belirler. CRRT için kullanılan membranların eşik değeri yaklaşık 35 kDa'dır ve bu sebeple önemli sayıda biyobelirteç filtrasyonu meydana gelebilir. Günümüzde YBÜ'lerde daha sık kullanılan yeni yüksek adsorptif membranlar, moleküler ağırlığı >35 kDa olan biyobelirteçleri konveksiyonla uzaklaştırmaya da adsorpsiyonla önemli miktarda uzaklaştırabilir. Bir maddenin klirensi her zaman tek başına moleküler ağırlık ve RRT membran özelliklerinden tahmin edilemez. Muhtemelen birçok sepsis biyobelirteci konveksiyon yoluyla uzaklaştırılabilir ve bu nedenle CRRT uygulanan hastalarda belirteç olarak güvenilirlikleri sorgulanmaktadır. Ayrıca yüksek adsorbtif membranların kullanımının artması, birçok biyobelirtecin uzaklaştırılmasını daha da olası hale getirmektedir. Bazı biyobelirteçlerin CRRT uygulanan kritik hastaların tanı ve tedavisine rehberlik etme rolünde faydalı olması mümkündür; ancak bunu doğrulamak için CRRT uygulanan kritik hastaların tanı ve tedavi izlemlerinde biyobelirteçlerin rolünü doğrulamak için daha fazla çalışma yapılması ve yeni referans aralıklarının belirlenmesi gerekmektedir (188).

Her iki biyobelirteç de CRRT tarafından etkili bir şekilde temizlenir. Öyleki CRP'nin moleküler ağırlığı (22-25 kDa) klasik diyaliz membranlarının geçirgenlik sınırının altında kaldığı için tüm CRRT formları tarafından uzaklaştırılır ve PCT'nin kütesinin çoğu konveksiyonla kolayca ortadan kaldırılır. Sürekli renal replasman tedavisi sırasında yüksek adsorptif diyaliz membranlarının kullanımı, CRP ve PCT'nin uzaklaştırılmasını artırarak serum düzeylerinin hatalı şekilde düşük ölçülmesine ve infeksiyon tanısındaki potansiyel yararlarının azalmasına neden olabilir (189).

Septik şoklu hastalarda, konvansiyonel sürekli venövenöz hemofiltrasyon (continuous venovenous hemofiltration, CVVH; süstitüsyon <2.5 lt/saat) uygulamasının PCT'nin plazma konsantrasyonu üzerindeki etkisinin sınırlı olması sebebiyle, bu koşullarda PCT'nin infeksiyon tanı belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (190).

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu uygulanan hastalarda serum PCT düzeylerinin infeksiyon ve mortaliteyi öngörmedeki rolünün incelendiği bir çalışmada, PCT düzeylerinin en yüksek değerlerine (ortalama 25.6 ± 9.4 ng/ml) ECMO desteğinin ilk 48 saati içinde ulaştığı ve bir hafta içinde ≤ 5 ng/ml'ye gerilediği tespit edilmiştir. Bu hastalardaki PCT düzeylerindeki değişikliğin hastaneyle ilişkili infeksiyon gelişimini ön görmede yetersiz olduğu fakat desteğin ilk haftasında PCT düzeyinin >10 ng/ml olmasının mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (191). ECMO uygulanan pediatrik popülasyon için infeksiyon tanısında biyobelirteçlerin yerinin incelendiği gözlemsel bir çalışma, CRP'nin tanısalla doğruluğunun en yüksek, PCT'nin en düşük olduğunu göstermiştir. Fakat bu hastalarda serum CRP veya PCT düzeyinin 48 saat içerisindeki artışının infeksiyon gelişimiyle ilişkisi gösterilememiştir (192).

Veno-arteryel ECMO ile takip edilen pediatrik hastalarda CRP ve PCT'nin infeksiyonu tahmin etmedeki gücünün incelendiği bir çalışmada, infeksiyon tanısı olan ve olmayan kişilerin CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmaması sebebiyle, bu biyobelirteçlerin infeksiyon tanısı için güvenilir olmadıkları belirtilmiştir. Fakat PCT bu hastalarda çoklu organ disfonksiyonu göstergesi ve prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir (193).

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ile takip edilen hastalarla yapılan başka bir çalışmada, serum CRP ve PCT düzeylerinin mortalite gelişen hastalarda sağ kalanlara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İki grupta da CRP düzeyi 3. güne kadar benzer şekilde yükselmiş ancak sonrasında mortalite gelişenlerde artış sürerken sağ kalanlarda belirgin düşüş yaşandığı görülmüştür. Her iki grupta da 3. güne kadar yükselen PCT düzeyleri daha sonra düşmeye başlamış ancak mortalite gelişenlerde PCT'nin pik değeri sağ kalanlara kıyasla yaklaşık üç kat daha yüksek (4.6 ng/ml'ye karşı 12.1 ng/ml) ölçülmüştür (194).

10. Akılcı Antimikrobiyal Kullanımında Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yararı Var mıdır?

Antimikrobiyal direnç küresel ölçekte çok ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. 2050 yılına kadar, çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere antimikrobiyal direnç kaynaklı yıllık ölüm sayısının 10 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Modern tıbbın en büyük zorluklarından biri olan bu sorunun için yapılacak mücadelede her ülke akılcı kullanımı sağlayacak antimikrobiyal yönetim stratejilerini geliştirmelidir. Bu mücadelenin ilk adımı aşırı antimikrobiyal kullanımının önüne geçmektir. İnsanlar için kullanılan antimikrobiyallerin çoğunluğu gereksiz ve uygunsuz olup bu durum hem istenmeyen etkilere hem de antimikrobiyal direnç yol açmaktadır. Ülkemizde de antimikrobiyal direnç konusu ciddi bir sorun olarak karşımızdadır ve antibiyotik kullanım miktarları birçok Avrupa ülkesinden ve ABD'den çok daha yüksektir. Örneğin, Türkiye 2020 yılında 1000 kişinin günlük antimikrobiyal kullanım miktarı (DDD) bakımından OECD bölgesinde, Yunanistan'ın ardından 27'lik oranla ikinci sırada yer almıştır (195).

Son yıllarda, gerek birinci basamakta veya polikliniklerde ayakta, gerekse hastanede yatırılarak izlenen hastalarda akılcı antimikrobiyal kullanım oranlarını artırmak amacıyla uygulanan antimikrobiyal yönetim programlarına, özellikle bakteriyel infeksiyonları ayırt eden ve hızlı sonuçlanan testler giderek daha fazla dahil edilmektedir. Bu testler arasında bakteriyel ve viral etkenleri ayırt edebilme kapasitesine sahip olan CRP ve PCT'nin de önemi artmaktadır (196).

İnfeksiyondan kuşku edilen kişilerde akılcı antimikrobiyal kullanım oranını artırabilmek amacıyla CRP ve PCT'nin etkinliği konusunda mevcut bilimsel kanıtlar ve bu testlerin kullanımına ilişkin öneriler, birinci basamakta veya ayakta izlenen hastalar, acil servis hastaları, hastaneye yatırılarak izlenen veya YBÜ'de takip edilen kritik hastalara göre değişkenlik göstermektedir. Ancak uygulama ortamı ne olursa olsun, CRP ve PCT dahil hızlı testlerin antimikrobiyal yönetim amacıyla kullanımında şu kurallara uyulmalıdır:

- Hızlı tanı testlerinin sonuçları klinisyene tercihen 4–6 saatte, en kötü ihtimalle 24 saat içinde ulaşmalıdır.
- Antimikrobiyal yönetimin açısından, yeterli kaynağın olmadığı durumlarda hızlı tanı testlerinin özellikle tedaviye başlama gereksinimini belirlemede kullanılması, de-eskalasyon ve tedavi süresinin kısaltılması amacıyla kullanılmasından çok daha önemlidir.
- Hangi hızlı testin kullanılacağına ulusal ve yerel ölçekte karar verilmelidir.
- Hızlı testlerin nasıl kullanılacağı, belirlenmiş ve uygulanmakta olan bir antimikrobiyal yönetim programının içinde mutlaka tanımlanmalıdır. Böylesi programlar içinde yer almayan hızlı test kullanımının antimikrobiyal kullanım ve klinik sonuçları açısından önemli bir yararı olmadığı gösterilmiştir (197).

10.1. Birinci basamakta veya ayakta izlenecek hastalarda akılcı antimikrobiyal kullanımında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

Birinci basamakta veya ayakta solunum yolu infeksiyonu semptomlarıyla başvurmuş hastalarda, antimikrobiyal yönetim programlarının bir bileşeni olarak ve mümkünse elektronik klinik karar destek sistemlerine entegre şekilde, ilgili klinisyenlerin test yorumlama becerilerini artıracak eğitimlerle desteklenmiş, sahada hızlı (<30 dk) ve kolay uygulanabilir CRP testlerinin kullanılması önerilmektedir.

Akut solunum yolu infeksiyonu (ASYİ) semptomlarıyla başvuran birinci basamak hastalarında, antibiyotik tedavi gereksinimini belirlemede kullanılabilecek CRP eşik değerleri konusunda bir uzlaşma olmamakla birlikte, klinik bulguların da desteklemesi koşuluyla serum CRP düzeyi <20 mg/l olanlarda antibiyotik başlanmaması, CRP düzeyi >100mg/l olanlarda ise başlanması önerilir. Birinci basamak sağlık kuruluşları için PCT testinin, antimikrobiyal yönetim amacıyla kullanımı konusunda öneri yapılabilecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Önerinin Gerekçeleri

Birçok ülkede kullanılan antimikrobiyallerin önemli bir kısmı birinci basamakta reçetelenmektedir. Çoğunlukla viral etkenlere bağlı olarak gelişmesine rağmen ASYİ'ler, birinci basamakta gereksiz antimikrobiyal kullanımının en sık nedenidir. Bu hasta grubunda antimikrobiyallerin bir yararı olmadığı gibi, istenmeyen yan etkileri nedeniyle zararı da olabilir. Bu nedenle birinci basamakta ayakta tedavi edilen hastalarda akılcı antimikrobiyal kullanımını hedefleyen programlarda, hızlı (<30 dk), sadece birkaç damla kan ile kolayca ve hizmet alanında uygulanabilen ve antimikrobiyal tedavi gerekecek infeksiyonları ayırt etmeye yardımcı olan testler (örneğin streptokok antijen testi, biyobelirteçler vb.) kullanılmaktadır. Biyobelirteçler ciddi bakteriyel infeksiyon varlığını dışlayarak ve antimikrobiyal kullanımının yararlı olabileceği hasta grubunu belirleyerek antimikrobiyal reçeteleme kararlarına rehberlik edebilir. C-reaktif protein uzun yıllardır, infeksiyon, travma veya inflamasyonda, etkenden bağımsız olarak, ASYİ'de antibiyotik kullanım kararında klinisyenlere yardımcı olan bir akut faz yanıt belirtecidir.

Birinci basamağa ASYİ ile başvuran hastalarda CRP testinin antimikrobiyal reçeteleme kararındaki etkinliğinin standart bakımla karşılaştırıldığı ve toplam 10 218 hastayı (2335 çocuk) içeren 12 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği Cochrane sistematik derleme ve meta-analizinde, CRP "point-of-care" (POC) kullanımının antimikrobiyal reçeteleme oranını belirgin olarak azalttığı [516/1000 kişiden, 397/1000 kişi'ye; "risk ratio" (RR): %77; %95 GA: 0.69–0.86; $I^2 = %79$] orta dereceli kanıt düzeyiyle; ayrıca yedi çalışma ve 5091 katılımcıyı kapsayan 28 günlük takipte de antimikrobiyal kullanımını azalttığı (664/1000 kişiden 538/1000 kişiye; RR: %81; %95 GA: 0.76–0.86; $I^2 = %29$) yüksek kanıt düzeyiyle gösterilmiştir. Aynı çalışmada, CRP POC testine dayalı antibiyotik reçetelenmesinin, 7 veya 28 günlük izlemde iyileşme oranlarını anlamlı ölçüde azaltmadığı bildirilmiştir. Yedi günlük izlemde; kontrol grubunda 1000 hastadan 567'si 7 gün içinde iyileşmişken, müdahale grubunda bu sayı 584 olarak raporlanmıştır (RR: 1.03, %95 GA: 0.96–1.12; $I^2 = %0$; orta dereceli kanıt düzeyi). Benzer şekilde, 28 günlük izlemde iyileşme oranlarında da anlamlı fark saptanmamıştır (RR: 1.02; %95 GA: 0.79–1.32; $I^2 = %0$; orta dereceli kanıt düzeyi). Diğer yanda, CRP testi kullanımının 28 gün içinde toplam mortaliteyi artırmadığı ve hatta azaltılabileceği bildirilmiştir; kontrol grubunda 1000 hastada bir ölüm bildirilmişken, müdahale grubunda ölüm izlenmemiştir (RR: %53; %95 GA: 0.10–2.92; $I^2 = %0$; düşük dereceli kanıt düzeyi). Bu meta-analizde yer alan çalışmalarda genel olarak yanlılık riskinin düşük veya belirsiz olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, tüm çalışmaların açık etiketli olması nedeniyle körleme uygulanamamış ve durumdan kaynaklanan yüksek yanlılık riski taşı-

dığı vurgulanmıştır. Çalışmada, hizmet alanında yapılan CRP testinin, birinci basamakta solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla başvuran hastalarda standart bakıma ek olarak kullanılmasının, antimikrobiyal başlanma sıklığını azaltmakla birlikte iyileşme ve ölüm oranlarını etkilemediği bildirilmiştir; ancak özellikle çocuklarda, bağırsıklığı baskılanmış kişilerde ve komorbiditeleri olan >80 yaş grubunda ek çalışmaların gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (198).

Hizmet alanında yapılan CRP testinin, birinci basamağa solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla başvuran erişkin hastalarda antimikrobiyal reçetemesine rehberlik etmedeki rolünü tanımlamak için yapılan sistematik derlemeleri, randomize kontrollü çalışmaları, öncesi-sonrası tasarımlarını, kohort çalışmaları ve ekonomik değerlendirmeleri içeren bir literatür derlemesinde, ilk başvurudaki CRP testinin antimikrobiyal reçetelenme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, pratisyen hekimlerin bu testlere erişiminin kolay olduğu ve birinci basamakta hizmet alanında uygulanan CRP testlerinin ekonomik analizlerde maliyet etkin bulunduğu; yine pratisyen hekimlerin tanısal doğruluğunu artırdığı ve ASYİ ile başvuran hastaların tedavilerinin daha uygun yönetilmesinin sağlandığı bildirilmiştir. Ancak antimikrobiyal tüketimini önemli ölçüde azaltacak bu tür sistemlerin benimsenmesinin, antimikrobiyal direnç konusundaki artışı göz ardı eden hükümetler için kolay bir süreç olmadığı da vurgulanmıştır (199).

Avrupa'dan yedi uzmanın konuyla ilgili mevcut verileri değerlendirdiği bir çalışmada, hizmet alanında gerçekleştirilen CRP testinin, birinci basamak sağlık hizmetlerinde ve ayaktan takip edilen hastalarda ASYİ kaynaklı antibiyotik reçeteleme oranlarını azaltma açısından yüksek bir potansiyele sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde yürütülen akılcı antimikrobiyal kullanım programlarına, hizmet alanında yapılan CRP testlerinin dahil edilmesi durumunda başarıya ulaşılması için ilgili hekimlerin testin uygulanması, sonuçlarının yorumlanması ve hastaya aktarılması konusunda sürekli eğitime tabi tutulmalarının zorunlu olduğu belirtilmektedir.

Hizmet alanında gerçekleştirilen CRP testlerinin antimikrobiyal yönetim programlarında kullanımının avantajları şunlardır: Basit bir test aracılığıyla net bir mesaj verebilmesi, özellikle antibiyotik reçetelenme oranının yüksek olduğu ülkelerde çok büyük etki potansiyeline sahip olması, klinisyenin ek bilgilerle birlikte tanısal doğruluğunu artırması ve hastalara kolaylıkla açıklanabilmesidir. Buna karşın hizmet alanında gerçekleştirilen CRP testlerinin bazı dezavantajları da bulunmaktadır: Testin yalnızca tanıda kuşku duyulan hastalarda klinik kararı etkilemesi, moleküler testler gibi etkin mikroorganizma hakkında kesin bilgi verememesi, bazı klinisyenlerin test sonucu ne çıkarsa çıksın kendi klinik deneyimlerine dayanarak hareket etmeyi tercih etmeleri nedeniyle etkinliğinin sınırlı kalabilmesi, klinisyenlerin test sonuçlarına gereğinden fazla önem vererek klinik değerlendirmeyi ihmal etmeleri riski, klinisyenlerin kendilerini CRP testi yapma konusunda zorunlu hissetmeleri, bazı bölgelerde hekimlerin doğrulama testlerini kabul etmede direnç göstermeleri ve antimikrobiyallerin reçetesiz alınabildiği yerlerde hastaların bu testi kabul etme konusundaki güçlükleridir (200).

C-reaktif protein testinin hizmet alanında yaygınlaştırılmasının önündeki en önemli engellerin başında ise mali ve lojistik sorunlar gelmektedir. Ülkemizde antimikrobiyallerin reçetesiz satışının engellenmesi önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir. Buna ek olarak, yerel rehberlerin oluşturulması, standart prosedürlerin belirlenmesi ve hastaların eğitim düzeylerinin yükseltilmesiyle birlikte hizmet alanında uygulanan CRP testlerinin antimikrobiyal dirençe mücadelede önemli bir köşe taşı olabileceği öngörülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, CRP POC testlerin entegre edildiği elektronik klinik karar destek sistemlerinin, gereksiz antimikrobiyal kullanımını azaltmada

çok daha etkili olabileceği gösterilmiştir. Kısa bir süre önce yayımlanan ve Tanzanya'dan 40 kliniğin katılımıyla gerçekleştirilen, toplam 44 306 (%85'inden fazlası <5 yaş) hastalı randomize kontrollü bir çalışmada, elektronik klinik karar destek sistemleri ve CRP POC test dahil edildiği çok bileşenli bir müdahalenin, standart tedaviye karşılaştırıldığında antimikrobiyal reçeteleme oranını %70'ten %23'e düşürdüğü tespit edilmiştir. Antimikrobiyal kullanımında bu kadar ciddi bir azalmaya rağmen, 7. günde klinik başarısızlık (hastaneye beklenmeyen yatış veya kür veya iyileşme olmaması) oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu çalışma, güncel ve kanıta dayalı rehberlerin kaynakları sınırlı olan yerlerde bile başarıyla uygulanabileceğini, düşük gelirli ülkelerde de akılcı ve koordine önlemlerle, hastalara zarar vermeden antimikrobiyal kullanımının azaltılabileceğinin gösterilmesi açısından önemlidir (201, 202). Bu çalışmada yer alan müdahalelerin uygulanabilmesi için gerekli malzemelerin fazla olmaması, bilgi teknolojisi alt yapısının pahalı olmaması ve kolayca temin edilebilmesi umut vericidir. Ancak bu tür çok bileşenli müdahaleler yalnızca klinik karar destek sistemlerinin geliştirilmesini değil, aynı zamanda sık aralıklarla tekrarlanan eğitimleri ve katılımcı merkezlerde yönetici düzeyindeki kişilerin mentorluk rolünü üstlenmesini de gerektirmektedir. Antimikrobiyal kullanım oranlarının ilgili sağlık çalışanlarının eğitimiyle azaltılabileceği gösterilmiş olmakla birlikte, bu yöntemlerin uygulanması oldukça fazla zaman ve emek gerektirmektedir. Buna karşılık elektronik klinik karar destek sistemleriyle birlikte hizmet alanında uygulanan CRP testlerinin entegrasyonu, bu yükü azaltmakta ve daha yüksek başarı oranlarına ulaşılmasını sağlamaktadır. Uygulamalarda bölgesel farklar olabileceği (örneğin Afrika'da sıtmanın fazla olması nedeniyle hemoglobinin eklenmesi vb.) dikkate alınmalıdır (202). Ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün, birçok enfeksiyon için oluşturduğu klinik yönetim sistemleri ve tedavi reberleri bu tür uygulamalar için yol gösterici niteliktedir.

Yapılan meta-analizlere dahil edilen çalışmalarda, birinci basamak sağlık kuruluşlarına ASYİ semptomlarıyla gelen hastalarda, antimikrobiyal tedavi gereksinimine karar vermek amacıyla farklı CRP eşik değerleri kullanılmakta olup bu konuda henüz bir uzlaşma bulunmamaktadır. Söz konusu çalışmalarda genellikle, klinik bulguların da uygun olması halinde serum CRP düzeyi <20mg/Lt olan hastalarda antibiyotik reçetelenmemesi, >100 mg/Lt olan hastalarda antibiyotik başlanması önerilmiştir. Serum CRP düzeyinin 20–50 mg/dl arasında olduğu hastaların büyük çoğunluğunun antibiyotiksiz izlenebileceği, 50–100 mg/dl aralığında olan hastaların ise belli bir kısmında antibiyotik gerekebileceği bildirilmiştir (198-199).

Dirençli mikroorganizmaların halihazırda milyonlarca kişinin ölümüne yol açtığı ve bu sayının giderek artacağı öngörülen bir dönemde, antibiyotik direncinin yaratacağı büyük zararı önleyebilmek için nispeten yavaş ilerleyen bu pandeminin karşısında eğrinin düzleştirilmesi bir zorunluluktur. Yukarıda anılan Cochrane meta-analiz çalışmasında, birinci basamağa ASYİ ile başvuran hastalarda hizmet alanında yapılan PCT testinin değerlendirildiği yalnızca bir çalışmanın (317 erişkin hasta) incelendiği, dolayısıyla PCT'nin birinci basamakta kullanımının akılcı antimikrobiyal kullanımına katkısı konusunda mevcut verilerin yetersiz olduğu sonucuna varıldığı bildirilmiştir (198).

10.2. Yoğun bakım ünitelerinde akılcı antimikrobiyal kullanımında biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir? Öneri

Yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda, antibiyotik tedavisinin kesilmesinde PCT rehberliğinin kullanıldığı algoritmalar, yüksek kullanıcı uyumu sağlandığında ve güçlü bir antimikrobiyal yönetim programı ile desteklendiğinde, akılcı antimikrobiyal kullanım açısından yarar sağlar ve kullanılmalıdır. Ancak bu algoritmaların, akılcı

antimikrobiyal uygulamaların ilk aşamaları gerçekleştirildikten sonra sisteme entegre edilmeleri önerilir. Belirlenmiş ve uygulamaya konulmuş bir antimikrobiyal yönetim sistemi içine entegre edilmeyen hızlı testlerin yararı sınırlıdır.

Hastanede yatan kritik hastalarda, antimikrobiyal yönetim programının bir bileşeni olarak CRP rehberliğini içeren algoritmaların kullanılması düşünülebilir; ancak antimikrobiyal yönetim aracı olarak CRP rehberliğinin kullanımı konusunda ek çalışmalar gereklidir.

Önerinin Gerekçeleri

Hem PCT hem de CRP'nin YBÜ'de izlenen travma geçirmiş, böbrek yetmezliği veya bağışıklığı baskılanmış veya şokta olan hastalar için antimikrobiyal yönetim aracı olarak kullanımına dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle uygulamalarda hasta bazlı değerlendirme yapılmalıdır. Biyobelirteçler, özellikle PCT, akılcı antimikrobiyal kullanımına iki yönlü katkı sağlayabilir; bunlardan ilki antimikrobiyallerle ilişkili istenmeyen etkileri azaltarak hasta sonuçlarını iyileştirmek ve ikincisi küresel düzeyde antimikrobiyal direnç yükünü düşürmektir.

Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda PCT rehberliğinde yapılan antimikrobiyal tedavinin yararlı olup olmadığını araştıran sekiz çalışmanın yer aldığı meta-analizde, PCT temelli algoritmaların toplam antimikrobiyal kullanım süresini 1.66 gün (%95 GA: -2.36 – -0.96) azalttığı ve hastalarda kısa dönem mortalitenin de azaldığı bildirilmiştir (RR: %87; %95 GA: 0.76–0.98) (203).

2017–2018 yıllarında yayımlanmış 12 çalışmanın dahil edildiği bir diğer meta-analizde ise PCT algoritması kullanımının antibiyotik tedavi süresini 1.98 gün (%95 GA: -2.76 – -1.21), YBÜ süresini 1.21 gün (%95 GA: -4.16–1.74), rölatif ölüm riskini ise 0.89 (%95 GA: 0.79–0.99) oranında azalttığı bildirilmiştir (204).

Daha güncel olan ve 26 randomize kontrollü çalışmayı (n=9048 hasta) içeren bir meta-analizde, standart tedaviyle karşılaştırıldığında PCT grubunda antibiyotik tedavi süresi belirgin olarak daha kısa (MD: -1.79 gün; %95 GA: -2.65 – 0.92), 28 günlük mortalite de belirgin olarak daha düşük (OR: 0.84; %95 GA: 0.74–0.95) bildirilmiştir. Mortalite avantajının özellikle sepsis-3 hastalarında daha belirgin olduğu görülmüştür (OR: 0.46; %95 GA: 0.27–0.79). Yineleyen infeksiyonların oranı (OR: 1.36; %95 GA: 1.10–1.68) PCT grubunda daha yüksek tespit edilmiştir. Sekonder infeksiyonlarda (OR: 0.81; %95 GA: 0.54–1.21) ise YBÜ ve hastane yatış süreleri açısından gruplar arasında fark olmadığı bildirilmiştir (sırasıyla, MD: -0.67 gün; %95 GA: -1.76–0.41 ve MD: -1.23 gün; %95 GA: -3.13–0.67) (205).

Son sepsis rehberinde, uygun odak kontrolü yapılmış sepsisli hastalarda PCT rehberliğinde antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesi, olumlu klinik etkileri ve maliyet etkinliği nedeniyle önerilmiş, ancak bu öneriyi destekleyen kanıtların kalitesinin düşük olduğu belirtilmiştir. Bu kapsamda CRP kullanımıyla ilgili yeterli çalışma olmadığı da bildirilmiştir (16).

Ayrıca, WARNING projesi kapsamında da YBÜ'de izlenen sepsisli hastalarda antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinde PCT rehberliğinin kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir (206).

Güncel kanıtlara göre, sepsisli hastalar başta olmak üzere kritik hastalarda PCT'nin en uygun kullanım şekli, antibiyotik tedavisinin sonlandırılacağı en uygun zamanın belirlenmesine rehberlik etmektir. Günümüzde birçok infeksiyon için önerilen tedavi süreleri, kısmen komplikasyonları önlemeye yönelik endişelere dayanmaktadır ve güçlü bilimsel dayanaklardan yoksundur. PCT hem tedavi süresini kısaltmada hem de klinik sonuçlarını iyileştirmede bireyselleştirilmiş yaklaşıma olanak sağlar.

PCT bu amaçla kullanıldığında, belli algoritmalar içinde ve belirlenecek eşik değerlerle birlikte kullanılmaktadır (207). Ancak PCT düzeyinde artış olması halinde, antimikrobiyal spektrumunu genişletmeyi öneren algoritmalar, gereksiz geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanımı artırabilir. Benzer şekilde antimikrobiyallerin kesileceği eşik değerin çok düşük tutulması (diğer çalışmalardaki 0.25–0.50 ng/ml yerine 0.1 ng/ml gibi) halinde de PCT rehberliğinin yararı azalabilir. Bütün bunlar akılda tutularak, PCT algoritmalarının en iyi aşağıdaki yöntemler kullanılarak desteklendiği söylenebilir (22, 208):

- PCT izlemi seri olarak yapılmalıdır (başvuru, 6–24 saat ve ardından her 24–28 saatte bir),
- Antibiyotığın kesilmesi için eşik değeri 0.25–0.50 ng/ml veya tepe değere göre ≥ 80 azalma olmalıdır,
- Yükselen serum PCT düzeyleri karşısında refleksif antimikrobiyal spektrum genişletilmesinden kaçınılmalı, bunun yerine hastanın fizyolojik durumu da göz önünde bulundurularak biyobelirteç düzeylerinin yükselmesinin diğer potansiyel nedenleri (örneğin apse) araştırılmalıdır.

Prokalsitonin rehberliği ile akılcı antimikrobiyal kullanımı en yüksek faydayı sağlayacak şekilde uygulamada, eşik değerlerin belirlenmesi ve algoritmaların tanımlanmasının yanı sıra antimikrobiyal yönetim programlarıyla iş birliği kritik öneme sahiptir. Belirlenmiş protokollere uyumun zayıf olduğu çalışmalarda, PCT rehberliğinin antimikrobiyal yönetim açısından bir yararının olmadığı görülmüştür (209, 210). Bu nedenle PCT algoritmalarının klinik pratikte etkili bir şekilde uygulanmasının sağlanabilmesi için klinisyenlerin düzenli eğitimi, desteklenmesi ve antimikrobiyal yönetim ekiplerinin tüm sürece aktif katılımı gerekli ve zorunludur. Prokalsitonin rehberliğinin antimikrobiyal kullanım sürelerinde sağladığı azalmalar, olması gerekenden daha düşük olabilir. Bu nedenle sadece PCT rehberliğine güvenilmemelidir, güncel literatür de izlenerek antimikrobiyal yönetim için ek önlemler de alınmalıdır. Örneğin PCT rehberliğinde, *Escherichia coli* bakteriyemi süresinin 15.2 günden 12.4 güne düşürülmesi olumlu bir gelişme olmakla birlikte güncel birçok çalışmada Gram-negatif bakteriyemilerde 7 günlük tedavi süresinin yeterli olduğu bildirilmiştir; dolayısıyla tedavi sürecinin daha da iyileştirilebileceği açıktır. Bu nedenle PCT algoritmaları, optimum dozların kullanıldığı kısa süreli tedaviler bağlamında da değerlendirilmelidir (211–214).

Sonuç olarak; kritik hastalarda uygulanan antibiyotik tedavisinde PCT rehberliğinin, tedavi süresini, hastanede/YBÜ'de kalış süresini ve hastaneye yatış maliyetini azalttığı ve buna paralel olarak mortalite ve çok ilaca dirençli mikroorganizmalar ve *Clostridioides difficile*'nin neden olduğu ikincil infeksiyon oranları dahil olmak üzere hem kısa hem de uzun vadeli sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. COVID-19 döneminde gereksiz ve aşırı antimikrobiyal kullanımı azaltmak için biyobelirteçler çok önemli bir rol oynamıştır. Bu nedenle, biyobelirteçler antimikrobiyal yönetim programlarına dahil edilmelidir. Bunların günlük klinik uygulamalarda uygun şekilde uygulanmasının anahtarıysa hekimlerin bu konudaki eğitimi ve farkındalığıdır.

Yoğun bakım ünitelerinde izlenen kritik hastalarda antimikrobiyal yönetim üzerine CRP rehberliğinin etkisini araştıran çalışma sayısı PCT rehberliğine ilişkin çalışmalardan çok daha azdır. Bir randomize kontrollü çalışmada (n=91), CRP (bazaldan >50 azalma veya <25 mg/L olması) ve PCT (bazaldan >90 azalması) rehberliklerinin antibiyotik süresini ve YBÜ süresini benzer biçimde azalttığı, nüfus oranlarının da benzer olduğu gösterilmiştir (26).

Komplike olmayan Gram-negatif çomak bakteriyemisi olan 501 hasta ile yapılan güncel bir randomize kontrollü çalışmada, 7 ve 14 günlük standart tedavi süreleri karşılaştırılmış ve CRP rehberliğinde antibiyotik

tik süresinin ortalama 7 güne indiği, klinik başarısızlık ise gözlenmediği bildirilmiştir (25).

Bir diğer açık etiketli randomize çalışmada, 5. günde CRP'de %50 düşüş veya <35 mg/Lt olması antibiyotik kesme kriteri olarak kullanıldığında hem antibiyotik süresinin hem de mortalitenin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (160).

Bu üç çalışmanın meta-analizinde de hastanede yatan kritik hastalarda CRP rehberliğinin antimikrobiyal kullanım süresini belirgin olarak azalttığı (MD: -1.82; %95 GA: -3.23 – -0.40) ve mortalitede (OR: 1.19; %95 GA: 0.67–2.12) veya enfeksiyonun yinelenmesi açısından (OR: 3.21; %95 GA: 0.85–12.05) farka neden olmadığını göstermiştir (25, 26, 160, 215, 216).

11. Yaşlı Hastalarda Enfeksiyon Tanısında Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir? Öneri

Yaşlı hastalar sistemik enfeksiyonlara yatkındır ve bu hastalarda enfeksiyonlara özgü klasik semptom ve bulgular görülmeyebilir. Bu nedenle tanı ve tedavinin takibinde CRP ve PCT düzeylerinin kullanılması önerilir. Ancak özellikle CRP düzeyindeki artışın, yaşlılığa eşlik eden enfeksiyon dışı sağlık sorunlarından da kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Biyobelirteçler, özellikle de PCT, sepsis ve TGP'li yaşlı hastalarda, yaşlı olmayan erişkin hastalarda olduğu gibi (Madde 1.2 ve Madde 2.2) tedavinin kesilmesi kararında kullanılabilir.

Önerinin Gerekçeleri

Yaşlı bireyler ölümlerine sonuclanabilecek sistemik enfeksiyonlara yatkındır. Bu yaş grubunda enfeksiyonlarla ilişkili klinik bulgu ve semptomların özgünlüğü azalmakta; lökositoz gibi laboratuvar parametrelerinde beklenen değişikliklerin sınırlı olması tanının gecikmesine veya uygunsuz tedaviye yol açabilmektedir. Bu hasta grubunda, ateş gibi klasik enfeksiyon semptomlarından çok konfüzyon, düşme, idrar veya dışkı inkontinansı gibi semptomlar enfeksiyonun belirtisi olarak öne çıkmaktadır (217). Enfeksiyonun erken tanısı, uygun antibiyotik tedavisinin başlatılması ve tedavi sürecinin izlenmesi klinik sonuçların iyileştirilmesinde temel yaklaşımlardır (218). Fakat yaşlanmaya bağlı olarak immün sistemde görülen değişiklikler ve kırılabilirlik gibi durumlar biyobelirteçlerin salınım kinetiğini etkileyebilmektedir. Örneğin kırılabilirlik olan yaşlılarda düşük lenfosit sayısı, yüksek IL-6, CRP ve TNF- α düzeyleri gözlenmektedir (219). Ayrıca deliryum, depresyon, ağrı ve kardiyovasküler olaylar gibi yaşlılarda sıklıkla görülebilen durumlarda da CRP düzeyinin yükseldiği ve prognozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (220, 221). Bu nedenle, genç erişkinlere odaklanan çalışmalardan elde edilen sonuçların yaşlı hasta popülasyonuna doğrudan aktarılabilirliği sınırlı olabilir (222-224).

Sepsis, yaşlı bireylerin YBÜ'ye yatışının en yaygın nedenidir. Ortalama yaşı 75 olan hastalarla yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, yoğun bakıma kabul edilen hastaların %64'ünün sepsis tanı kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (225). Prokalsitonin, CRP ve lökosit değerlerinin sepsis tanısında kullanımının 188 yaşlı hasta ile değerlendirildiği bir çalışmada, her üç biyobelirtecin sepsisteki hastaları enfeksiyonu olmayan hastalardan ayırmada etkin olduğu tespit edilmiştir [PCT-AUROC: 0.99 (0.99-1); CRP-AUROC: 0.80 (0.71-0.88), lökosit-AUROC: 0.77 (0.66-0.88)]. Aynı çalışmada, infekte hastalar içinde septik olan ve olmayan gruplar arasında PCT'nin septik olanlarda daha yüksek olduğu görülürken [18.6 μ g/Lt (0.69-93.6)'ye karşı 2.52 μ g/Lt (0.03-48.04); $p < 0.001$], CRP ve lökosit değerleri her iki grupta benzer saptanmıştır (226). Bir diğer çalışmada, 85 yaş üzerinde 70 hasta değerlendirilmiş ve CRP'nin en az PCT kadar sepsis ve septik şok tanısına katkı sağlayabileceği [PCT-AUROC: 0.82 (0.72-0.92), CRP-AUROC: 0.83 (0.73-0.92)] bildirilmiştir (227).

Toplumda gelişen pnömoni tanısı olan 214 yaşlı hastada, PCT, CRP, "soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1" (sTREM-1) ve Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS) değerlendirilmiş; hasta grubunda, sağlıklı yaşlı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre biyobelirteçlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Prognoz tayininde sTREM-1 en büyük AUROC değerine [0.86 (0.80-0.92)] ve en yüksek duyarlılığa (%88.2), PCT'nin en yüksek özgüllüğe (%82) sahip olduğu görülmüş ve PCT-AUROC değeri 0.81 (0.74-0.89), CRP-AUROC değeri 0.70 (0.62-0.80) olarak bildirilmiştir. Ayrıca, hastaların prognozunu değerlendirmek için kullanılabilecek PCT ve sTREM-1 kombinasyonunun AUROC değerinin CPIS ve sTREM-1 kombinasyonundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu veriler, başvuru gününde belirlenen bu biyobelirteçlerden özellikle PCT ve sTREM-1'in, ileri yaş hastalarda TGP'nin şiddetini ve prognozunu değerlendirmek için kullanılabileceğini göstermiştir (228).

Bir diğer çalışmada TGP ile hastaneye yatırılan ileri yaş hastalarda, bir aylık mortalite riskini öngörmeye Çok Boyutlu Prognostik İndeks (Multidimensional Prognostic Index, MPI) ve PCT serum düzeylerinin birlikte kullanımının sadece MPI kullanımına göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (229). C-reaktif protein ve lökosit sayısının, CURB-65 ve PSI ile birlikte TGP tanısı ile yatan yaşlı hastalarda prognostik değerini araştıran bir çalışmada ise, skor sistemlerinin mortaliteyle ilişkili olduğu, ancak CRP ve lökosit sayısının prognostik öneminin gösterilemediği bildirilmiştir (230).

Ayaktan izlenen hastaların değerlendirildiği 11 034 bireyi kapsayan sistematik bir derlemede, PCT düzeyinin >0.2 ng/ml olmasının yaşlı bireylerde bakteriyemi teşhisine yardımcı olabileceği, CRP için 50 mg/Lt eşik değeri kullanıldığında ise bakteriyemi olasılığını yalnızca %5 artırdığı hesaplanmıştır (231). Bilgisayarlı tomografi ile pnömoni tanısı doğrulanmış 133 hasta (toplam 200 hasta içinde) ile yapılan başka bir çalışmada, CRP ve PCT'nin tanısal değerleri diğer çalışmalardan düşük bulunmuştur [CRP-AUROC: 0.59 (0.51-0.68); PCT-AUROC: 0.60 (0.52-0.69)] (232).

Üriner sistem mukozasında ve lokal immünitede meydana gelebilecek anatomik ve fonksiyonel bozukluklar, yaşlı bireylerde asemptomatik bakteriyüri ve üriner sistem enfeksiyonu riskini artırmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonu şüphesi olan yaşlı hastalarla yapılan iki ayrı çalışmada, PCT sırasıyla 0.25 ng/ml ve 0.18 ng/ml eşik değerlerinde, göreceli olarak yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiş (%91 ve %78); bakteriyemi şüphesi olan hastalarda ise negatif prediktif değerin %95'e kadar yükseldiği görülmüştür (122, 233, 234).

Acil servise başvuran ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) tanısı almış yaşlı hastalarda ise PCT için 0.38 ng/ml eşik değeri kullanıldığında bakteriyemi tanısında duyarlılığın %96, negatif prediktif değerin ise %98.8 olduğu saptanmıştır (AUROC: 0.82) (235). Öte yandan, yaşlılarda sık karşılaşılan travmatik ortopedi cerrahileri (örneğin kalça kalça kırığı olgularının %83'ü) sonrası gelişen bakteriyel enfeksiyonların tanısında CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış; izlemdeki dalgalı seyir nedeniyle biyobelirteçlerin tanısal değerinin görece düşük olduğu bildirilmiştir (236).

Tedavi takibinde PCT kullanımını değerlendiren ve 28 randomize kontrollü çalışmadan elde edilen 9421 hastayı içeren bir meta-analizde, PCT rehberliğinde yapılan antimikrobiyal yönetimin, yaşlı hastalarda enfeksiyon tanısı, kan kültürü sonuçları, yatış yeri ve sepsis şiddetine göre tabakalandırılmış tüm alt gruplarda antibiyotik tedavi süresini kısalttığı gösterilmiştir. Ayrıca güvenlik açısından, PCT grubunda yer alan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla mortalitenin azaldığı bildirilmiştir (236).

Antibiyotik tedavisinin sonlandırılması açısından PCT'nin etkisinin değerlendirildiği PROPAGE (*PROcalcitonine chez les Patients AGES*) çalışmasında, pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan yaşlı hasta popülasyonunda PCT tabanlı tedavi algoritmasının, medyan tedavi süresini prognozu etkilemeden 10 günden 8 güne indirdiği gösterilmiştir (237).

12. COVID-19 Hastalarının Tanısında, Prognozunun Öngörülmesinde ve Bakteriyel Koinfeksiyonların Belirlenmesinde Biyobelirteçlerin (CRP, PCT) Yeri Nedir?

COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virusu, hücre içi PRR'ler aracılığıyla tanınarak proinflatuar yolakları aktive ederken, birçok proteiniyle antiviral özellik gösteren INF yanıtını uyaran yolakları hem indüksiyon hem de etki aşamasında inhibe eder (238). Bu inhibasyon, özellikle daha önce hastalığı geçirmemiş, aşılanmamış, bağışıklığı baskılanmış bireylerde, yaşlılarda, INF sentezinde genetik kusurları olanlarda ve yaşla birlikte INF'ye karşı gelişen antikorların bulunduğu bireylerde daha belirgin olur. SARS-CoV-2'nin bazı proteinleri hücre içindeki inflamazom aktivasyonunu da tetikleyerek başta IL-6, IL-1 ve TNF- α olmak üzere sitokinlerin artmasına yol açarlar (239). Bu durum, genel bilgiler kısmında anlatıldığı gibi akut faz yanıtıyla ve akut faz proteinlerinin dolayısıyla da serum CRP'nin artmasıyla sonuçlanır. Viral bir infeksiyon olmasına rağmen, serum CRP düzeyleri, özellikle ağır COVID-19 gelişen kişilerde >100 mg/Lt'nin üzerine çıkabilir (175, 240). COVID-19 pandemisinin ilk günlerinden itibaren CRP'nin ve ferritin gibi diğer akut faz proteinlerinin COVID-19 hastalığının prognozunu öngördürebildiği görülmüştür.

12.1. COVID-19 hastalarında prognozunu öngörülmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

COVID-19'a bağlı pnömoni gelişmiş hastalarda, serum CRP düzeyinin yüksekliği, prognoz değerlendirmesi ile oksijen ihtiyacı, yoğun bakım yatışı ve mortalite gibi kötü klinik sonuçları öngörmek için kullanılabilir. Bu amaçla kullanılabilecek serum CRP eşik değeri konusunda uzlaşma olmamakla birlikte, en sık önerilen aralık 40–50 mg/Lt'dir.

Önerinin Gerekçeleri

Pandeminin ilk dalgasında, COVID-19 hastalarının %60–90'ında başvuru anında CRP düzeylerinde yükseklik (>10 mg/Lt) saptanmıştır. Serum CRP yüksekliği ile hastalık ciddiyeti, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (175). Ancak klinisyenlere hasta yönetiminde rehberlik edebilecek net bir serum CRP eşik değeri ortaya konulamamıştır.

Stringer ve arkadaşları (241) CRP'nin farklı düzeylerinin prognostik değerini analiz ettikleri çok merkezli çalışmalarında, başvuru CRP düzeyinin ≥ 40 mg/Lt olmasının yüksek mortalite riskiyle ilişkili olduğu ve klinisyeni erken dönemde hastalığın prognozu konusunda uyarabileceği bildirilmiştir [yüksek duyarlılık (%84) ve negatif prediktif değer (%85) ancak düşük pozitif prediktif değer (%32) tespit edilmiştir].

2019-2020 yıllarında yayımlanmış 20 çalışmanın meta-analizinde, COVID-19 hastalığının kötü klinik sonuçları (hastane yatışı, SpO₂ <%90, yoğun bakım yatışı ve mortalite) ve biyobelirteçler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Serum CRP >10 mg/Lt düzeyinde olduğunda kötü sonlanım riski yaklaşık 4 kat (OR: 4.37; %95 GA: 3.37–5.68; $p < 0.00001$), serum PCT >0.5 ng/ml düzeyinde olduğunda ise yaklaşık 6 kat artmış olarak saptanmıştır (OR: 6.33; %95 GA: 4.24–9.45; $p < 0.00001$) (242).

Bir başka çalışmada, başvurunun ilk 48 saati içinde bakılan serum CRP düzeyinin >127 mg/Lt ve PCT düzeyinin >0.34 ng/ml olduğu hastalar-

da ventilatör ihtiyacı veya mortalite gelişme riskinin yaklaşık 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (243).

2022 yılında yayımlanan bir meta-analizde, ciddi semptomlarla seyreden (nefes darlığı, takipne ≥ 30 /dk, SpO₂ ≤ 93 ve PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg) COVID-19 hastalarında, hafif semptom gösteren hastalara kıyasla serum PCT ve CRP düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Ciddi hastalık grubunda PCT için standardize edilmiş ortalama fark (standardized mean difference, SMD) 1.16 (%95 GA: 0.99–1.33; $p < 0.001$; $n = 734$), CRP için ise SMD 1.42 (%95 GA: 1.27–1.57; $p < 0.001$; $n = 1286$) olarak bildirilmiştir. Ayrıca mortalite gelişen hastalarda ($n = 156$) da PCT düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (SMD: 0.2; %95 GA: 0.16–0.23; $p < 0.001$) (244).

Pandeminin ilerleyen dönemlerinde aşılamanın yaygınlaşması ve geçirilmiş infeksiyonlara bağlı olarak bağışıklık kazanılması sonucunda, hastalığın kliniği hafiflemiş dolayısıyla da uyardığı akut faz yanıtı azalmıştır. Omikron varyantına bağlı infeksiyonların, alfa ve delta varyantlarına kıyasla daha az inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir (245).

Hastanede yatırılarak izlenmiş yaklaşık 30 bin COVID-19 hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, başvuru anındaki serum CRP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Omikron döneminde izlenen hastalarda serum CRP medyan değerinin (8.7 mg/Lt), alfa (12.6 mg/Lt) ve delta (13.3 mg/Lt) döneminde izlenen hastaların değerlerinden daha düşük olduğu saptanmıştır; ancak omikron döneminde dahi CRP yüksekliğinin mortalite riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (246).

Avusturalyada yürütülen bir başka çalışmada, 2022 yılından önce ve sonra COVID-19 nedeniyle hastaneye başvuran hastalar karşılaştırıldığında, 2022 dalgasında (aşılama oranı %80) daha düşük serum CRP düzeyleri (medyan CRP: 33.0 mg/Lt'ye karşı 58.0 mg/Lt; $p = 0.002$) saptanmıştır. Aynı çalışmada, tam aşılanmış bireylerde serum CRP dahil tüm inflammatuar belirteçlerin aşılanmamış bireylerden belirgin şekilde daha düşük olduğu ve başvuruda serum CRP düzeyinin >50 mg/Lt olmasının oksijen ihtiyacını öngörmeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir (247).

12.2. COVID-19 hastalarında bakteriyel koinfeksiyonların belirlenmesinde biyobelirteçlerin (CRP, PCT) yeri nedir?

Öneri

COVID-19 hastalarında bakteriyel koinfeksiyon oranı düşük (yaklaşık %5) olmasına rağmen ampirik antibiyotik başlanma oranı hâlâ yüksektir. PCT, COVID-19 hastalarında eşlik eden bakteriyel infeksiyon varlığını göstermede CRP'den daha özgül bir biyobelirteçtir. Ancak COVID-19 hastalarında rutin PCT bakılması önerilmemektedir. Klinik şüphe halinde kapsamlı bir klinik değerlendirmeye beraber serum PCT düzeyinin ≤ 0.25 ng/ml olması bakteriyel infeksiyonu dışlamak ve antibiyotik kullanımını azaltmak için kullanılabilir. Tek başına serum PCT düzeyinin yüksek olması antibiyotik başlamak için yeterli değildir. Ancak klinik veya radyolojik olarak sekonder bakteriyel pnömoni geliştiğinden kuşkuyla hastalarda serum PCT düzeyinin >0.25 ng/ml olması halinde antibiyotik tedavisi verilmesi düşünülebilir.

Önerinin Gerekçeleri

Toplam 362 976 COVID-19 hastasını içeren 148 çalışmanın meta-analizinde, başvuru anında bakteriyel koinfeksiyon prevalansı %5.3 (%95 GA: %3.8–7.4) olarak belirlenmiştir. Buna karşın, semptomların ortaya çıkmasından >48 saat sonra gelişen ve genellikle nozokomiyal olan sekonder bakteriyel infeksiyonların prevalansı %18.4 (%95 GA: %0–23.7) olarak tespit edilmiştir (248). Bakteriyel koinfeksiyon riski oldukça düşük olmasına rağmen özellikle pandeminin ilk dönemlerinde

COVID-19 tanılı hastaların yaklaşık %70'ine antibiyotik başlanmış, bu hastaların %25'inde geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmiştir (249-251). COVID-19 PCR testlerinin daha hızlı sonuç vermesiyle birlikte ampirik antibiyotik başlanma oranları azalmış olmakla birlikte halen COVID-19 hastalarında gereksiz antibiyotik reçeteleme yaygındır (252).

COVID-19 hastalarında bakteriyel enfeksiyon eşlik etmiyorsa PCT düzeylerinin genel olarak normal aralıkta olduğu, serum PCT düzeyinin <0.55 ng/ml olması halinde ise sekonder bakteriyel enfeksiyonu dışlamada %94 negatif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir. Buradan hareketle PCT takibiyle birlikte hastalarda gereksiz antibiyoterapi uygulamalarının önüne geçilebileceği vurgulanmıştır (253).

Pandeminin ilk dalgasında, Birleşik Krallık'ta yapılan çok merkezli PEACH çalışmasında, COVID-19 hastalarında PCT testinin kullanıma girmesinin, acil servisler ve akut tıbbi bakım merkezlerindeki antibiyotik kullanımında ilk etapta anlamlı bir azalma (ortalama fark -1.08; %95 GA: -1.81-0.36) sağladığı; ancak etkisinin uzun süreli olmadığı gösterilmiştir. Yoğun bakım hastalarında ise PCT testlerinin antibiyotik kullanımında anlamlı bir azalma sağlamadığı bildirilmiştir (254, 255).

Pandeminin ilerleyen dönemlerinde, PCT rehberliğinde antimikrobiyal yönetim uygulamaları daha sık uygulanmaya başlanmıştır. Conlon ve arkadaşları (256) yaptıkları çalışmada, başlangıçtaki PCT düzeyinin >0.25 ng/ml olmasının ve PCT düzeyinin seyrindeki değişikliğin, bakteriyel pnömoni durumundan ve komorbiditelerden bağımsız olarak, antibiyoterapi başlama kararında ve tedavi süresini belirlemede yönlendirici olduğunu göstermişlerdir.

Acil servise ateş ve solunum semptomlarıyla başvuran hastaların değerlendirildiği prospektif gözlemsel bir çalışmada, rutin PCT testi istemenin COVID-19 ve diğer nedenleri ayırt etmede maliyet-etkin olmadığı; PCT testinin sepsis ya da bakteriyel süperenfeksiyon şüphesi durumunda istenmesi gerektiği vurgulanmıştır (257).

Vaughn ve arkadaşlarının (252) yaptığı çalışmada, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında PCT düzeyinin <0.1 ng/ml olmasının bakteriyel koinfeksiyon açısından negatif prediktif değer değerinin % 98.3 olduğu; buna rağmen antibiyoterapi başlanan hastaların 1/3'ünde de PCT düzeyinin <0.1 ng/ml olduğu bildirilmiştir.

May ve arkadaşları (258) ise COVID-19 hastalarında artmış PCT düzeyinin (>0.25 ng/ml) bakteriyel koinfeksiyonu göstermede yeterince iyi olmadığını ancak düşük PCT düzeyinin bakteriyel koinfeksiyonu dışlayarak antibiyotik kullanımını sınırlandırabileceğini öne sürmüşlerdir (pozitif prediktif değer: 0.076; negatif prediktif değer: 0.954).

Dünya Sağlık Örgütü'nün COVID-19 rehberinin son güncellemesinde, ağır COVID-19 olgularında CRP ve PCT düzeylerinin yüksek bulunacağı, bu nedenle de bu biyobelirteçlerin bakteriyel koinfeksiyonu göstermede tek başına yeterli olmadığı ve sonuçların klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (259).

13. Antibiyotik Tedavi Süresinin PCT Rehberliğinde Belirleneceği Hastalarda Serum PCT Düzeyleri Başlangıçtan Sonra Hangi Aralıklarla Ölçülmelidir? Öneri

Başlangıç ölçümü sonrası PCT'nin hangi sıklıkta tekrarlanacağı konusunda yeterli kanıt olmayıp mevcut çalışmalarda sepsis hastalarında PCT ölçüm sıklığının 24 ila 72 saat arasında değiştiği bildirilmiştir. Var olan kanıtlar

ve olanaklar bir arada değerlendirildiğinde PCT testinin klinik durumu iyileşen hastalarda 72 saatte bir, iyileşmeyen veya bozulan hastalardaysa 24-48 saatte bir tekrarlanması önerilir.

Önerinin Gerekçeleri

Antibiyotik tedavi süresinin PCT rehberliğinde belirleneceği hastalarda, PCT testinin optimal tekrarlanma sıklığı konusunda kanıt eksikliği mevcuttur (260). Prokalsitoninin serum yarılanma ömrünün yaklaşık 20-24 saat olması nedeniyle sepsis hastalarında faydasını değerlendiren birçok çalışmada bu belirteç günlük veya 48 saatte bir ölçülmüştür. Yapılan üç randomize kontrollü çalışmada, PCT 7. güne kadar günlük olarak ölçülmüştür (208, 261, 262). Yapılan diğer üç çalışmada da PCT takibi günlük olarak yapılmıştır (263-265). Bir diğer çalışmada, PCT testi 4. veya 5. günde yapılmış ardından 7. güne veya antibiyotiklerin kesildiği güne kadar her gün tekrarlamıştır (26). Bloos ve arkadaşları (266) PCT testini randomizasyondan sonraki 1. günde ve ardından 14. güne kadar her üç günde bir tekrarladığını; Jeon ve arkadaşları (267) ise PCT düzeyinin başlangıçta ve 14. güne veya antibiyotiklerin kesilmesine kadar gün aşırı ölçüldüğünü bildirmiştir. Başlangıçta ölçülen PCT veya CRP düzeyinden sonra hastanın klinik durumu ve diğer laboratuvar bulguları iyileşme eğilimindeyse, beş günlük antibiyotik tedavisinin ardından ölçümler tekrar edilebilir (21).

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – S.A.S., H.A., A.A., Ö.K.A., O.D., D.D., N.Ö.D., A.G.E., M.İ.H., E.K.K., O.K., M.Ö., A.C.T., A.T., T.U., S.Ü., S.Ş.Y.; Tasarım – S.A.S., H.A., A.A., Ö.K.A., O.D., D.D., N.Ö.D., A.G.E., M.İ.H., E.K.K., O.K., M.Ö., A.C.T., A.T., T.U., S.Ü., S.Ş.Y.; Denetleme – S.A.S., S.Ş.Y.; Analiz ve/veya Yorum – S.A.S., H.A., A.A., Ö.K.A., O.D., D.D., N.Ö.D., A.G.E., M.İ.H., E.K.K., O.K., M.Ö., A.C.T., A.T., T.U., S.Ü., S.Ş.Y.; Literatür Taraması – S.A.S., H.A., A.A., Ö.K.A., O.D., D.D., N.Ö.D., A.G.E., M.İ.H., E.K.K., O.K., M.Ö., A.C.T., A.T., T.U., S.Ü., S.Ş.Y.; Makale Yazımı – S.A.S., H.A., A.A., Ö.K.A., O.D., D.D., N.Ö.D., A.G.E., M.İ.H., E.K.K., O.K., M.Ö., A.C.T., A.T., T.U., S.Ü., S.Ş.Y.; Eleştirel İnceleme – S.A.S., H.A., A.A., Ö.K.A., O.D., D.D., N.Ö.D., A.G.E., M.İ.H., E.K.K., O.K., M.Ö., A.C.T., A.T., T.U., S.Ü., S.Ş.Y.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Sajadi MM, Romanovsky AA. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020. p. 777-89.
2. Anderson M, Carroll CB. Acute phase reactants. In: Firestein GS, Michels MI, Koretzky G, Mikuls T, Neogi T, O'Dell JR, editors. Firestein & Kelley's textbook of rheumatology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2024. p. 903-15.
3. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340(6):448-54. Erratum in: N Engl J Med 1999;340(17):1376. [CrossRef]
4. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet. 1993;341(8844):515-8. [CrossRef]
5. Xiong G, Qiao B, Wu Z-g, Li Y. Diagnostic values of C-reactive protein, procalcitonin and serum amyloid A in predicting bacterial infection in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Clin Exp Med 2018;11(7):7118-24.

6. Ni W, Bao J, Yang D, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(9):639-50. [[CrossRef](#)]
7. Hassan NB, Abo-ElMagd NM, Ahmed NO. Neutrophil CD64 expression and other laboratory biomarkers in discriminating bacterial versus non bacterial acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Immunol*. 2018;25(1):171-9.
8. Pázmány P, Soós A, Hegyi P, et al. Inflammatory biomarkers are inaccurate indicators of bacterial infection on admission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease-a systematic review and diagnostic accuracy network meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:639794. [[CrossRef](#)]
9. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):867-74. [[CrossRef](#)]
10. Chambliss AB, Patel K, Colón-Franco JM, et al. AACC guidance document on the clinical use of procalcitonin. *J Appl Lab Med*. 2023;8(3):598-634. [[CrossRef](#)]
11. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-35. [[CrossRef](#)]
12. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*. 2019;120(4):5852-9. [[CrossRef](#)]
13. Tian T, Wei B, Wang J. Study of C-reactive protein, procalcitonin, and immunocyte ratios in 194 patients with sepsis. *BMC Emerg Med*. 2021;21(1):81. [[CrossRef](#)]
14. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, et al. C-reactive protein and procalcitonin during course of sepsis and septic shock. *Ir J Med Sci*. 2024;193(1):457-68. [[CrossRef](#)]
15. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al; Edusepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):861-6. [[CrossRef](#)]
16. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-143. [[CrossRef](#)]
17. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Duration of exposure to antipseudomonal β -lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy*. 2019;39(3):261-70. [[CrossRef](#)]
18. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):225-35. [[CrossRef](#)]
19. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8):CD007577. [[CrossRef](#)]
20. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1):1-76. [[CrossRef](#)]
21. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(9):1308-18. [[CrossRef](#)]
22. Dark P, Hossain A, McAuley DF, et al; ADAPT-Sepsis Collaborators. Biomarker-guided antibiotic duration for hospitalized patients with suspected sepsis: The ADAPT-Sepsis Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025;333(8):682-93. [[CrossRef](#)]
23. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023;49(2):142-53. [[CrossRef](#)]
24. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2011;39(9):2048-58. [[CrossRef](#)]
25. von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, et al. Effect of C-reactive protein-guided antibiotic treatment duration, 7-day treatment, or 14-day treatment on 30-day clinical failure rate in patients with uncomplicated Gram-negative bacteremia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(21):2160-9. [[CrossRef](#)]
26. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2336-43. [[CrossRef](#)]
27. Sayiner A, Babayigit C, editors. Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu [Internet]. İstanbul: Türk Toraks Derneği. [erişim 16 Aralık 2024]. <https://toraks.org.tr/site/community/library/MOJDxeU3Tji0AMXx>
28. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011;9:107. [[CrossRef](#)]
29. Nishikawa H, Shirano M, Kasamatsu Y, et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein in predicting bacteremias and confounding factors: a case-control study. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(7):1043-52. [[CrossRef](#)]
30. Dale AP, Marchello C, Ebell MH. Clinical gestalt to diagnose pneumonia, sinusitis, and pharyngitis: a meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2019;69(684):e444-53. [[CrossRef](#)]
31. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(1):84-93. [[CrossRef](#)]
32. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1619-28. [[CrossRef](#)]
33. Ebell MH, Bentivegna M, Cai X, Hulme C, Kearney M. Accuracy of biomarkers for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2020;27(3):195-206. [[CrossRef](#)]
34. Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al; Community-Acquired Pneumonia Maresme Study Group. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004;125(4):1335-42. [[CrossRef](#)]
35. García Vázquez E, Martínez JA, Mensa J, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2003;21(4):702-5. [[CrossRef](#)]
36. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract*. 2003;53(490):358-64.
37. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ*. 2009;338:b1374. [[CrossRef](#)]
38. Farah R, Khamisy-Farah R, Makhoul N. Consecutive measures of CRP correlate with length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(6):345-8.
39. Nseir W, Farah R, Mograbi J, Makhoul N. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care*. 2013;28(3):291-5. [[CrossRef](#)]
40. Coelho LM, Salluh JJ, Soares M, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care*. 2012;16(2):R53. [[CrossRef](#)]
41. Guo S, Mao X, Liang M. The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels for the prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia. *Respir Res*. 2018;19(1):193. [[CrossRef](#)]
42. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;72(3):273-82. [[CrossRef](#)]
43. Ito A, Ito I, Inoue D, et al. The utility of serial procalcitonin measurements in addition to pneumonia severity scores in hospitalised community-acquired pneumonia: A multicentre, prospective study. *Int J Infect Dis*. 2020;92:228-33. [[CrossRef](#)]
44. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B; Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients with Lower Respiratory Tract Infections (ProHOSP) Study Group. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;37(2):384-92. [[CrossRef](#)]

45. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(4):232-48. English, Spanish. [\[CrossRef\]](#)
46. Borsi H, Nia EP, Mal-Amir MD, Raji H. Relationship between serum procalcitonin level and chronic obstructive pulmonary disease. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(2):738-40. [\[CrossRef\]](#)
47. Abedini A, Kiani A, Emami H, Touhidi MH. Serum Procalcitonin level as a predictor of bacterial infection in patients with COPD exacerbation. *Tanaffos*. 2019;18(2):112-7.
48. Hoult G, Gillespie D, Wilkinson TMA, Thomas M, Francis NA. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):194. [\[CrossRef\]](#)
49. Li Z, Yuan X, Yu L, Wang B, Gao F, Ma J. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32):e16775. [\[CrossRef\]](#)
50. Ulrich RJ, McClung D, Wang BR, Winters S, Flanders SA, Rao K. Introduction of procalcitonin testing and antibiotic utilization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Dis (Auckl)*. 2019;12:1178633719852626. [\[CrossRef\]](#)
51. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160073. [\[CrossRef\]](#)
52. Daubin C, Valette X, Thiollère F, et al; BPCtrea Study Group. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med*. 2018;44(4):428-37. [\[CrossRef\]](#)
53. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2019;74(5):439-46. [\[CrossRef\]](#)
54. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(2):111-20. [\[CrossRef\]](#)
55. Marchello C, Dale AP, Thai TN, Han DS, Ebell MH. Prevalence of atypical pathogens in patients with cough and community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2016;14(6):552-66. [\[CrossRef\]](#)
56. Walsh EE. Pleuropulmonary and bronchial infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020. p. 875-8.
57. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract*. 2007;57(540):547-54.
58. Ruiz-González A, Utrillo L, Bielsa S, Falguera M, Porcel JM. The diagnostic value of serum C-reactive protein for identifying pneumonia in hospitalized patients with acute respiratory symptoms. *J Biomark*. 2016;2016:2198745. [\[CrossRef\]](#)
59. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363(9409):600-7. [\[CrossRef\]](#)
60. Walsh EE, Swinburne AJ, Becker KL, et al. Can serum procalcitonin levels help interpret indeterminate chest radiographs in patients hospitalized with acute respiratory illness? *J Hosp Med*. 2013;8(2):61-7. [\[CrossRef\]](#)
61. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, et al; ProREAL Study Team. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life": an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med*. 2012;172(9):715-22. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2014;174(6):1011. [\[CrossRef\]](#)
62. Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2015;38:68-76. [\[CrossRef\]](#)
63. Alnomasy SF, Alotaibi BS, Mujammmi AH, Hassan EA, Ali ME. Microbial aspects and potential markers for differentiation between bacterial and viral meningitis among adult patients. *PLoS One*. 2021;16(6):e0251518. [\[CrossRef\]](#)
64. Kalchev Y, Petkova T, Raycheva R, Argirova P, Stoycheva M, Murdjeva M. Combined testing of cerebrospinal fluid IL-12 (p40) and serum C-reactive protein as a possible discriminator of acute bacterial neuroinfections. *Cytokine*. 2021;140:155423. [\[CrossRef\]](#)
65. Santotoribio JD, Cuadros-Muñoz JF, García-Casares N. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin levels in cerebrospinal fluid and serum to differentiate bacterial from viral meningitis. *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(4):506-10.
66. Tomasiuk R, Lipowski D, Szlufik S, Peplinska K, Mikaszewska-Sokolewicz M. Higher level of NT-proCNP in cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Neurosci Lett*. 2016;614:29-32. [\[CrossRef\]](#)
67. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care*. 2011;15(3):R136. [\[CrossRef\]](#)
68. Knudsen TB, Larsen K, Kristiansen TB, et al. Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis: comparison with CRP and procalcitonin. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(6-7):542-53. [\[CrossRef\]](#)
69. Gerdes LU, Jørgensen PE, Nexø E, Wang P. C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998;58(5):383-93. [\[CrossRef\]](#)
70. Wei TT, Hu ZD, Qin BD, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3079. [\[CrossRef\]](#)
71. Biasucci DG, Sergi PG, Bilotta F, Dauri M. Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial infections of the CNS: an updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Crit Care Med*. 2024;52(1):112-24. [\[CrossRef\]](#)
72. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med*. 2000;28(6):1828-32. [\[CrossRef\]](#)
73. Ray P, Badarou-Accosi G, Viallon A, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative Gram-stained smear. *Am J Emerg Med*. 2007;25(2):179-84. [\[CrossRef\]](#)
74. Shen HY, Gao W, Cheng JJ, et al. Direct comparison of the diagnostic accuracy between blood and cerebrospinal fluid procalcitonin levels in patients with meningitis. *Clin Biochem*. 2015;48(16-17):1079-82. [\[CrossRef\]](#)
75. Abdelkader NA, Mahmoud WA, Saber SM. Serum procalcitonin in Egyptian patients with acute meningitis and a negative direct cerebrospinal fluid examination. *J Infect Public Health*. 2014;7(2):106-13. [\[CrossRef\]](#)
76. Viallon A, Guyomarc'h P, Guyomarc'h S, et al. Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis. *Crit Care*. 2005;9(4):R344-50. [\[CrossRef\]](#)
77. Peltola HO. C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. *Lancet*. 1982;1(8279):980-2. [\[CrossRef\]](#)
78. Zhang XF, Zhang XQ, Wu CC, Wu HW, Wei D. Application value of procalcitonin in patients with central nervous system infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(17):3944-9.
79. Svaldi M, Hirber J, Lanthaler AI, et al. Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients. *Br J Haematol*. 2001;115(1):53-7. [\[CrossRef\]](#)
80. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(2):331-7. [\[CrossRef\]](#)
81. Yang M, Choi SJ, Lee J, et al. Serum procalcitonin as an independent diagnostic markers of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225765. [\[CrossRef\]](#)
82. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat*. 2011;43(3):176-80. [\[CrossRef\]](#)
83. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trümper L, Binder C. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? *Ann Hematol*. 2003;82(2):98-103. [\[CrossRef\]](#)

84. Liu X, Wang DF, Fang Y, Ye WF, Liu S, Lou N. Initial procalcitonin level predicts infection and its outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(1):85-91. [\[CrossRef\]](#)
85. Hämäläinen S, Kuittinen T, Matinlahti I, Nousiainen T, Koivula I, Jantunen E. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy: Causes and consequences. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(3):495-501. [\[CrossRef\]](#)
86. Aimoto M, Koh H, Katayama T, et al. Diagnostic performance of serum high-sensitivity procalcitonin and serum C-reactive protein tests for detecting bacterial infection in febrile neutropenia. *Infection*. 2014;42(6):971-9. [\[CrossRef\]](#)
87. Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2015;23(10):2863-72. [\[CrossRef\]](#)
88. Koya J, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. The clinical role of procalcitonin in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(10):1326-31. [\[CrossRef\]](#)
89. Moustafa R, Albouni T, Aziz G. The role of procalcitonin and presepsin in the septic febrile neutropenia in acute leukemia patients. *PLoS One*. 2021;16(7):e0253842. [\[CrossRef\]](#)
90. Sarmati L, Beltrame A, Dori L, et al. Procalcitonin is a reliable marker of severe systemic infection in neutropenic haematological patients with mucositis. *Am J Hematol*. 2010;85(5):380-3. [\[CrossRef\]](#)
91. Halder R, Seth T, Chaturvedi PK, et al. Comparison of CRP and procalcitonin for etiological diagnosis of fever during febrile neutropenia in hematology patients- an experience from a tertiary care center in Northern India. *Blood Cells Mol Dis*. 2020;84:102445. [\[CrossRef\]](#)
92. Robinson JO, Lamoth F, Bally F, Knaup M, Calandra T, Marchetti O. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One*. 2011;6(4):e18886. [\[CrossRef\]](#)
93. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. *In vitro* and *in vivo* calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003;144(12):5578-84. [\[CrossRef\]](#)
94. Coyne CJ, Castillo EM, Shatsky RA, Chan TC. Procalcitonin as a predictive tool for death and ICU admission among febrile neutropenic patients visiting the Emergency Department. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(8):985. [\[CrossRef\]](#)
95. Reyes Mondragón AL, Cantú-Rodríguez OG, Garza-Acosta AC, et al. Performance of serum procalcitonin as a biochemical predictor of death in hematology patients with febrile neutropenia. *Blood Cells Mol Dis*. 2021;90:102586. [\[CrossRef\]](#)
96. Massaro KS, Macedo R, de Castro BS, et al. Risk factor for death in hematopoietic stem cell transplantation: are biomarkers useful to foresee the prognosis in this population of patients? *Infection*. 2014;42(6):1023-32. [\[CrossRef\]](#)
97. Yadav S, Mathew R, Sahu AK, et al. Prognostic value of serum procalcitonin levels in patients with febrile neutropenia presenting to the emergency department. *J Emerg Med*. 2021;60(5):641-7. [\[CrossRef\]](#)
98. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001;32(12):1718-25. [\[CrossRef\]](#)
99. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93. [\[CrossRef\]](#)
100. Lima SS, Nobre V, de Castro Romanelli RM, et al. Procalcitonin-guided protocol is not useful to manage antibiotic therapy in febrile neutropenia: a randomized controlled trial. *Ann Hematol*. 2016;95(7):1169-76. [\[CrossRef\]](#)
101. García de Guadiana-Romualdo L, Cerezuela-Fuentes P, Español-Morales I, et al. Prognostic value of procalcitonin and lipopolysaccharide binding protein in cancer patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia presenting to an emergency department. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(1):010702. [\[CrossRef\]](#)
102. Srinivasan P, Meena JP, Gupta AK, et al. Safety of procalcitonin guided early discontinuation of antibiotic therapy among children receiving cancer chemotherapy and having low-risk febrile neutropenia: a randomized feasibility trial (ProFenC Study). *Pediatr Hematol Oncol*. 2024;41(2):89-102. [\[CrossRef\]](#)
103. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35. Erratum in: *Haematologica*. 2014;99(2):400. [\[CrossRef\]](#)
104. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2013;21(8):2303-8. [\[CrossRef\]](#)
105. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10(2):R63. [\[CrossRef\]](#)
106. Charles PE, Kus E, Aho S, et al. Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report. *BMC Infect Dis*. 2009;9:49. [\[CrossRef\]](#)
107. Cidade JP, Coelho L, Póvoa P. Kinetics of C-reactive protein and procalcitonin in the early identification of ICU-acquired infections in critically ill COVID-19 patients. *J Clin Med*. 2023;12(19):6110. [\[CrossRef\]](#)
108. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2012;40(8):2304-9. [\[CrossRef\]](#)
109. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guidance versus usual care for antimicrobial management in critically ill patients: focus on subgroups based on antibiotic initiation, cessation, or mixed strategies. *Crit Care Med*. 2018;46(5):684-90. [\[CrossRef\]](#)
110. Luyt CE, Combes A, Reynaud C, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2008;34(8):1434-40. [\[CrossRef\]](#)
111. Linssen CF, Bekers O, Drent M, Jacobs JA. C-reactive protein and procalcitonin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of ventilator-associated pneumonia. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 3):293-8. [\[CrossRef\]](#)
112. Dallas J, Brown SM, Hock K, et al. Diagnostic utility of plasma procalcitonin for nosocomial pneumonia in the intensive care unit setting. *Respir Care*. 2011;56(4):412-9. [\[CrossRef\]](#)
113. Corbacho Re MF, Rocchetti NS, Settecase CJ, Bagilet DH. Diagnostic value of procalcitonin in ventilator-associated pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(6):216-21. English, Spanish. [\[CrossRef\]](#)
114. Luyt CE, Guérin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(1):48-53. [\[CrossRef\]](#)
115. Jiao J, Wang M, Zhang J, Shen K, Liao X, Zhou X. Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):1051-7. [\[CrossRef\]](#)
116. Côrtes ME, de Almeida BL, Espinoza EPS, et al. Corrigendum to "Procalcitonin as a biomarker for ventilator associated pneumonia in COVID-19 patients: Is it an useful stewardship tool?" [*Diagn Microbiol Infect Dis* 2021;101(2):115344]. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2022;103(4):115698. Erratum for: *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;101(2):115344. [\[CrossRef\]](#)
117. Coelho L, Rabello L, Salluh J, et al; TAVeM study Group. C-reactive protein and procalcitonin profile in ventilator-associated lower respiratory infections. *J Crit Care*. 2018;48:385-9. [\[CrossRef\]](#)
118. Sotillo-Díaz JC, Bermejo-López E, García-Olivares P, Peral-Gutiérrez JA, Sancho-González M, Guerrero-Sanz JE. [Role of plasma procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: systematic review and meta-analysis]. *Med Intensiva*. 2014;38(6):337-46. Spanish. [\[CrossRef\]](#)
119. Alessandri F, Pugliese F, Angeletti S, et al. Procalcitonin in the assessment of ventilator associated pneumonia: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1323:103-14. [\[CrossRef\]](#)

120. Shi J, Zhan ZS, Zheng ZS, Zhu XX, Zhou XY, Zhang SY. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein levels with pathogen distribution and infection localization in urinary tract infections. *Sci Rep*. 2023;13(1):17164. [\[CrossRef\]](#)
121. Guliciuc M, Porav-Hodade D, Chibelea BC, et al. The role of biomarkers and scores in describing urosepsis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(3):597. [\[CrossRef\]](#)
122. Choi JJ, McCarthy MW, Meltzer KK, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin for urinary tract infection in hospitalized older adults: a prospective study. *J Gen Intern Med*. 2022;37(14):3663-9. [\[CrossRef\]](#)
123. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(6):R206. [\[CrossRef\]](#)
124. Julián-Jiménez A, Gutiérrez-Martín P, Lizcano-Lizcano A, López-Guerrero MA, Barroso-Manso Á, Heredero-Gálvez E. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein for predicting bacteremia in urinary tract infections in the emergency department. *Actas Urol Esp*. 2015;39(8):502-10. English, Spanish. [\[CrossRef\]](#)
125. Kuil SD, Hidad S, Fischer JC, et al. Sensitivity of C-reactive protein and procalcitonin measured by point-of-care tests to diagnose urinary tract infections in nursing home residents: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3867-75. [\[CrossRef\]](#)
126. Mun SJ, Kang JS, Moon C. Procalcitonin as a predictor of early antibiotic treatment failure in patients with gram-negative bloodstream infections caused by urinary tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;99(3):115256. [\[CrossRef\]](#)
127. 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(7):1996-2003. [\[CrossRef\]](#)
128. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998;24(7):680-4. [\[CrossRef\]](#)
129. Jun KR, Lee JN, Song SA, et al. Serial changes in serum procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein levels according to non-specific surgical stimulation. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(4):549-58. [\[CrossRef\]](#)
130. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, et al. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery*. 2008;143(1):20-8. [\[CrossRef\]](#)
131. Takakura Y, Ohdan H. Inflammatory markers as predictors of surgical site infection after elective colorectal surgery: authors' reply. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(6):797-8. [\[CrossRef\]](#)
132. Oberhofer D, Juras J, Pavčić AM, Rancić Zurić I, Rumenjak V. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J*. 2012;53(6):612-9.
133. Tan WJ, Ng WQ, Sultana R, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(2):171-80. [\[CrossRef\]](#)
134. Iida H, Maehira H, Mori H, Tani M. Serum procalcitonin as a predictor of infectious complications after pancreaticoduodenectomy: review of the literature and our experience. *Surg Today*. 2020;50(2):87-96. [\[CrossRef\]](#)
135. Adamina M, Steffen T, Tarantino I, Beutner U, Schmied BM, Warschkow R. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. *Br J Surg*. 2015;102(6):590-8. [\[CrossRef\]](#)
136. Jerome E, McPhail MJ, Menon K. Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 for postoperative infection in major gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2022;104(8):561-70. [\[CrossRef\]](#)
137. Holm J, Cederholm I, Alehagen U, Lindahl TL, Szabó Z. Biomarker dynamics in cardiac surgery: a prospective observational study on MR-proADM, MR-proANP, hs-CRP and sP-selectin plasma levels in the perioperative period. *Biomarkers*. 2020;25(3):296-304. [\[CrossRef\]](#)
138. Farias JS, Villarreal EG, Dhargalkar J, Kleinhans A, Flores S, Loomba RS. C-reactive protein and procalcitonin after congenital heart surgery utilizing cardiopulmonary bypass: When should we be worried? *J Card Surg*. 2021;36(11):4301-7. [\[CrossRef\]](#)
139. Kalay F, Bicer Y, Simsek S, et al. Does cardiopulmonary bypass affect the procalcitonin level? *Crit Care*. 2005;9(Suppl 1):P169. [\[CrossRef\]](#)
140. Vandijck DM, Hoste EA, Blot SI, Depuydt PO, Peleman RA, Decruyenaere JM. Dynamics of C-reactive protein and white blood cell count in critically ill patients with nosocomial Gram positive vs. Gram negative bacteremia: a historical cohort study. *BMC Infect Dis*. 2007;7:106. [\[CrossRef\]](#)
141. Tang JH, Gao DP, Zou PF. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(7):e6783. [\[CrossRef\]](#)
142. Akin H, Akalin H, Budak F, et al. Alterations of serum cytokine levels and their relation with inflammatory markers in candidemia. *Med Mycol*. 2015;53(3):258-68. [\[CrossRef\]](#)
143. Cortegiani A, Misseri G, Ippolito M, et al. Procalcitonin levels in candidemia versus bacteremia: a systematic review. *Crit Care*. 2019;23(1):190. Erratum in: *Crit Care*. 2019;23(1):322. [\[CrossRef\]](#)
144. Rosenthal VD, Yin R, Nercelles P, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report of health care associated infections, data summary of 45 countries for 2015 to 2020, adult and pediatric units, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2024;52(9):1002-11. [\[CrossRef\]](#)
145. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. 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. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1298. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017;65(8):1435. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2161. [\[CrossRef\]](#)
146. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700582. [\[CrossRef\]](#)
147. Li B, Zhao X, Li S. Serum procalcitonin level and mortality risk in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(5):1967-72. [\[CrossRef\]](#)
148. Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, et al. Biomarkers kinetics in the assessment of ventilator-associated pneumonia response to antibiotics - results from the BioVAP study. *J Crit Care*. 2017;41:91-7. [\[CrossRef\]](#)
149. Tanrıverdi H, Tor MM, Kart L, Altın R, Atalay F, SumbSümbüloğlu V. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia. *Ann Thorac Med*. 2015;10(2):137-42. [\[CrossRef\]](#)
150. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1364-75. [\[CrossRef\]](#)
151. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463-74. [\[CrossRef\]](#)
152. Beye F, Vigneron C, Dargent A, et al. Adhering to the procalcitonin algorithm allows antibiotic therapy to be shortened in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2019;53:125-31. [\[CrossRef\]](#)
153. Mazlan MZ, Ismail AHM, Ali S, Salmuna ZN, Wan Muhd Shukeri WF, Omar M. Efficacy and safety of the point-of-care procalcitonin test for determining the antibiotic treatment duration in patients with ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a randomised controlled trial. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2021;53(3):207-14. [\[CrossRef\]](#)
154. Pontet J, Bazzano F, Miraballes R, Bentancourt S, Cancela M. Procalcitonin (PCT) guided antibiotic treatment in ventilator-associated pneumonia (VAP): a multicentre, prospective, randomized controlled study. *Index Infectologic*. 2008;175:63.
155. Kaziani K, Sotiriou A, Dimopoulos G. Duration of pneumonia therapy and the role of biomarkers. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(2):221-5. [\[CrossRef\]](#)

156. Pinzone MR, Cacopardo B, Abbo L, Nunnari G. Optimal duration of antimicrobial therapy in ventilator-associated pneumonia: What is the role for procalcitonin? *J Glob Antimicrob Resist*. 2014;2(4):39-244. [\[CrossRef\]](#)
157. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW. Procalcitonin to guide antibiotic stewardship in intensive care - Authors'reply. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):889-90. [\[CrossRef\]](#)
158. Moreno MS, Nietmann H, Matias CM, Lobo SM. C-reactive protein: a tool in the follow-up of nosocomial pneumonia. *J Infect*. 2010;61(3):205-11. [\[CrossRef\]](#)
159. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2006;10(5):R125. [\[CrossRef\]](#)
160. Borges I, Carneiro R, Berço R, et al; NIIMI – Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care*. 2020;24(1):281. [\[CrossRef\]](#)
161. Drozdov D, Schwarz S, Kutz A, et al. Procalcitonin and pyuria-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2015;13:104. [\[CrossRef\]](#)
162. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffel H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol*. 2002;15(3):297-301.
163. Dumea R, Siritopol D, Hogas S, Mititiuc I, Covic A. Procalcitonin: diagnostic value in systemic infections in chronic kidney disease or renal transplant patients. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(2):461-8. [\[CrossRef\]](#)
164. Jiang L, Shao X, Xing W, Sun Y. Biomarkers and risk factors for sepsis in stage 5 chronic kidney disease: a retrospective case-control study. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(4):691-8. [\[CrossRef\]](#)
165. Sun Y, Jiang L, Shao X. Predictive value of procalcitonin for diagnosis of infections in patients with chronic kidney disease: a comparison with traditional inflammatory markers C-reactive protein, white blood cell count, and neutrophil percentage. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(12):2205-16. [\[CrossRef\]](#)
166. He T, Wu Y, Li X, Yang M, Lin Q. Risk factors for infection-related hospitalization in end-stage renal disease patients during peri-dialysis period. *Ther Apher Dial*. 2022;26(4):717-25. [\[CrossRef\]](#)
167. Fine A. Relevance of C-reactive protein levels in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*. 2002;61(2):615-20. [\[CrossRef\]](#)
168. Troitle L, Kliger A, Gorban-Brennan N, Finkelstein F. Course of C-reactive protein during continuous peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10(5):442-5. [\[CrossRef\]](#)
169. Su YJ, Liao SC, Cheng BC, Hwang JC, Chen JB. Increasing high-sensitive C-reactive protein level predicts peritonitis risk in chronic peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol*. 2013;14:185. [\[CrossRef\]](#)
170. Lam MF, Leung JC, Lam CW, et al. Procalcitonin fails to differentiate inflammatory status or predict long-term outcomes in peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Perit Dial Int*. 2008 Jul-Aug;28(4):377-84.
171. Lee WS, Kang DW, Back JH, Kim HL, Chung JH, Shin BC. Cutoff value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end-stage renal disease patients. *Korean J Intern Med*. 2015;30(2):198-204. [\[CrossRef\]](#)
172. Tao M, Zheng D, Liang X, He Q, Zhang W. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infections in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2022;44(1):81-93. [\[CrossRef\]](#)
173. Guz G, Colak B, Hizel K, et al. Procalcitonin and conventional markers of inflammation in peritoneal dialysis patients and peritonitis. *Perit Dial Int*. 2006;26(2):240-8.
174. Yilmaz FM, Yilmaz G, Akay H, Duranay M, Yücel D. Evaluation of a card test for procalcitonin in continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis. *Ann Clin Biochem*. 2007;44(Pt 5):482-4. [\[CrossRef\]](#)
175. Luan YY, Yin CH, Yao YM. Update advances on C-reactive protein in COVID-19 and other viral infections. *Front Immunol*. 2021;12:720363. [\[CrossRef\]](#)
176. Heilmann E, Gregoriano C, Wirz Y, et al. Association of kidney function with effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic treatment: a patient-level meta-analysis from randomized controlled trials. *Clin Chem Lab Med*. 2020;59(2):441-53. [\[CrossRef\]](#)
177. Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(2):113-20.
178. Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(5):486-97. [\[CrossRef\]](#)
179. Papp M, Vitalis Z, Altörjay I, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int*. 2012;32(4):603-11. [\[CrossRef\]](#)
180. Villarreal E, Vacacela K, Gordon M, et al. [Usefulness of procalcitonin for diagnosing infection in critically ill patients with liver cirrhosis]. *Med Intensiva*. 2016;40(2):84-9. Spanish. [\[CrossRef\]](#)
181. Yang Y, Li L, Qu C, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin for spontaneous bacterial peritonitis due to end-stage liver disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(49):e2077. [\[CrossRef\]](#)
182. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med*. 2005;146(6):347-51. [\[CrossRef\]](#)
183. Ndomba N, Soldera J. Management of sepsis in a cirrhotic patient admitted to the intensive care unit: A systematic literature review. *World J Hepatol*. 2023;15(6):850-66. [\[CrossRef\]](#)
184. Lin KH, Wang FL, Wu MS, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;80(1):72-8. [\[CrossRef\]](#)
185. Yang SK, Xiao L, Zhang H, et al. Significance of serum procalcitonin as biomarker for detection of bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:452. [\[CrossRef\]](#)
186. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-17. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1386-8. [\[CrossRef\]](#)
187. Elshayeb EI, Badr MH, Abdu Elgayed EM, Nor El-dean AS. Serum and aspartic procalcitonin as a marker for early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2019;31(2):208-13. [\[CrossRef\]](#)
188. Honore PM, Redant S, De Bels D. Reliability of biomarkers of sepsis during extracorporeal therapies: the clinician needs to know what is eliminated and what is not. *Crit Care*. 2020;24(1):553. [\[CrossRef\]](#)
189. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Van Gorp V, Spapen HD. 'Biomarking' infection during continuous renal replacement therapy: still relevant? *Crit Care*. 2015;19(1):232. [\[CrossRef\]](#)
190. Level C, Chauveau P, Guisset O, et al. Mass transfer, clearance and plasma concentration of procalcitonin during continuous venovenous hemofiltration in patients with septic shock and acute oliguric renal failure. *Crit Care*. 2003;7(6):R160-6. [\[CrossRef\]](#)
191. Kim DW, Cho HJ, Kim GS, et al. Predictive value of procalcitonin for infection and survival in adult cardiogenic shock patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Chonnam Med J*. 2018;54(1):48-54. Erratum in: *Chonnam Med J*. 2019;55(3):181. [\[CrossRef\]](#)
192. Doo I, Staub LP, Matkka A, et al. Diagnostic accuracy of infection markers to diagnose infections in neonates and children receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Front Pediatr*. 2022;9:824552. [\[CrossRef\]](#)
193. Rungtatscher A, Merlini A, De Rita F, et al. Diagnosis of infection in paediatric veno-arterial cardiac extracorporeal membrane oxygenation: role of procalcitonin and C-reactive protein. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(5):1043-9. [\[CrossRef\]](#)
194. Rajsic S, Breitkopf R, Oezpeker UC, Tremel B. ECMO in cardiogenic shock: time course of blood biomarkers and associated mortality. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):2963. [\[CrossRef\]](#)

195. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021 [Internet]. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı; [erişim 16 Aralık 2024]. <https://www.saglik.gov.tr/TR-95109/saglik-istatistikleri-yilligi-2021-yayinlanmistir.html>
196. Sanchez GV, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Core elements of outpatient antibiotic stewardship. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(6):1-12. [\[CrossRef\]](#)
197. Apisarnthanarak A, Bin Kim H, Moore LSP, et al. Utility and applicability of rapid diagnostic testing in antimicrobial stewardship in the Asia-Pacific Region: A Delphi Consensus. *Clin Infect Dis*. 2022;74(11):2067-76. [\[CrossRef\]](#)
198. Smedemark SA, Aabenhus R, Llor C, Fournaise A, Olsen O, Jørgensen KJ. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;10(10):CD010130. [\[CrossRef\]](#)
199. Cooke J, Llor C, Hopstaken R, Dryden M, Butler C. Respiratory tract infections (RTIs) in primary care: narrative review of C reactive protein (CRP) point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in patients who present with symptoms of RTI. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000624. [\[CrossRef\]](#)
200. Gentile I, Schiano Moriello N, Hopstaken R, Llor C, Melbye H, Senn O. The role of CRP POC testing in the fight against antibiotic overuse in European primary care: Recommendations from a European Expert Panel. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):320. [\[CrossRef\]](#)
201. Tan R, Kavishe G, Luwanda LB, et al. A digital health algorithm to guide antibiotic prescription in pediatric outpatient care: a cluster randomized controlled trial. *Nat Med*. 2024;30(1):76-84. [\[CrossRef\]](#)
202. Sayood S, Bielicki J, Gandra S. Tackling inappropriate antibiotic use in low- and middle-income countries. *Nat Med*. 2024;30(1):33-4. [\[CrossRef\]](#)
203. Huang HB, Peng JM, Weng L, Wang CY, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):114.
204. Gutiérrez-Pizarra A, León-García MDC, De Juan-Idígoras R, Garnacho-Montero J. Clinical impact of procalcitonin-based algorithms for duration of antibiotic treatment in critically ill adult patients with sepsis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(1):103-12. [\[CrossRef\]](#)
205. Papp M, Kiss N, Baka M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy may shorten length of treatment and may improve survival-a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023;27(1):394. [\[CrossRef\]](#)
206. Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) Collaborators. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action. *World J Emerg Surg*. 2023;18(1):50. [\[CrossRef\]](#)
207. Kim CJ. Current status of antibiotic stewardship and the role of biomarkers in antibiotic stewardship programs. *Infect Chemother*. 2022;54(4):674-98. [\[CrossRef\]](#)
208. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al; ProGUARD Study Investigators; AN-ZICS Clinical Trials Group. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1102-10. [\[CrossRef\]](#)
209. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al; ProACT Investigators. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2018;379(3):236-49. [\[CrossRef\]](#)
210. Seymann GB, Bevins N, Wu C, Fitzgerald R. Prevalence of discordant procalcitonin use at an academic medical center. *Am J Clin Pathol*. 2022;157(6):890-8. [\[CrossRef\]](#)
211. Maves RC, Enwezor CH. Uses of procalcitonin as a biomarker in critical care medicine. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36(4):897-909. [\[CrossRef\]](#)
212. Meier MA, Branche A, Neeser OL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2019;69(3):388-96. [\[CrossRef\]](#)
213. Falcone M, Bauer M, Ferrer R, et al. Biomarkers for risk stratification and antibiotic stewardship in elderly patients. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(5):925-35. [\[CrossRef\]](#)
214. Kyriazopoulou E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Antimicrobial stewardship using biomarkers: accumulating evidence for the critically ill. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(3):367. [\[CrossRef\]](#)
215. Dias RF, de Paula ACRB, Hasparyk UG, et al. Use of C-reactive protein to guide the antibiotic therapy in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):276. [\[CrossRef\]](#)
216. August BA, Kale-Pradhan PB, Giuliano C, Johnson LB. Biomarkers in the intensive care setting: A focus on using procalcitonin and C-reactive protein to optimize antimicrobial duration of therapy. *Pharmacotherapy*. 2023;43(9):935-49. [\[CrossRef\]](#)
217. van Duin D. Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):973-8. [\[CrossRef\]](#)
218. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77. [\[CrossRef\]](#)
219. Xu Y, Wang M, Chen D, Jiang X, Xiong Z. Inflammatory biomarkers in older adults with frailty: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(5):971-87. [\[CrossRef\]](#)
220. George J, Mukaetova-Ladinska EB. Delirium and C-reactive protein. *Age Ageing*. 2007;36(2):115-6. [\[CrossRef\]](#)
221. Gussekloo J, Schaap MC, Frölich M, Blauw GJ, Westendorp RG. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(4):1047-51. [\[CrossRef\]](#)
222. Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, Palomo I. Immune system dysfunction in the elderly. *An Acad Bras Cienc*. 2017;89(1):285-99. [\[CrossRef\]](#)
223. Liu Z, Liang Q, Ren Y, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):200. [\[CrossRef\]](#)
224. Hoogendijk EO, Afילו J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019;394(10206):1365-75. [\[CrossRef\]](#)
225. Rowe T, Araujo KL, Van Ness PH, Pisani MA, Juthani-Mehta M. Outcomes of older adults with sepsis at admission to an intensive care unit. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(1):ofw010. [\[CrossRef\]](#)
226. Zincircioğlu Ç, Rollas K, Göldoğan IK, et al. Diagnostic value of procalcitonin and C reactive protein for infection and sepsis in elderly patients. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2649-56. [\[CrossRef\]](#)
227. Zhang H, Wang X, Zhang Q, Xia Y, Liu D. Comparison of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):173. [\[CrossRef\]](#)
228. Wang Y, Zhang S, Li L, Xie J. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;80:53-7. [\[CrossRef\]](#)
229. Pilotto A, Dini S, Daragati J, et al. Combined use of the multidimensional prognostic index (MPI) and procalcitonin serum levels in predicting 1-month mortality risk in older patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP): a prospective study. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(2):193-7. [\[CrossRef\]](#)
230. Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B, et al. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Age Ageing*. 2009;38(6):693-7. [\[CrossRef\]](#)
231. Gbinigie OA, Onakpoya IJ, Richards GC, et al. Biomarkers for diagnosing serious bacterial infections in older outpatients: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):190. [\[CrossRef\]](#)
232. Prendki V, Malézieux-Picard A, Azurmendi L, et al; PneumOldCT study group. Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, serum amyloid A and neopterin for low-dose CT-scan confirmed pneumonia in elderly patients: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239606. [\[CrossRef\]](#)
233. Levine AR, Tran M, Shepherd J, Naut E. Utility of initial procalcitonin values to predict urinary tract infection. *Am J Emerg Med*. 2018;36(11):1993-7. [\[CrossRef\]](#)
234. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AB. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(5):474-81. [\[CrossRef\]](#)

235. Lai CC, Chen SY, Wang CY, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(3):518-22. [\[CrossRef\]](#)
236. Villain C, Chenevier-Gobeaux C, Cohen-Bittan J, et al. Procalcitonin and C-reactive protein for bacterial infection diagnosis in elderly patients after traumatic orthopedic surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(10):2008-14. [\[CrossRef\]](#)
237. Gavazzi G, Drevet S, Debray M, et al. Procalcitonin to reduce exposure to antibiotics and individualise treatment in hospitalised old patients with pneumonia: a randomised study. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):965. Erratum in: *BMC Geriatr*. 2023;23(1):189. [\[CrossRef\]](#)
238. Min YQ, Huang M, Sun X, Deng F, Wang H, Ning YJ. Immune evasion of SARS-CoV-2 from interferon antiviral system. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:4217-25. [\[CrossRef\]](#)
239. Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):694-703. [\[CrossRef\]](#)
240. Mosquera-Sulbaran JA, Pedrañez A, Carrero Y, Callejas D. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Rev Med Virol*. 2021;31(6):e2221. [\[CrossRef\]](#)
241. Stringer D, Braude P, Myint PK, et al; COPE Study Collaborators. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol*. 2021;50(2):420-9. [\[CrossRef\]](#)
242. Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2021;26(3):107-8. [\[CrossRef\]](#)
243. Vasbinder A, Padalia K, Pizzo I, et al; ISIC investigators. SuPAR, biomarkers of inflammation, and severe outcomes in patients hospitalized for COVID-19: The International Study of Inflammation in COVID-19. *J Med Virol*. 2024;96(1):e29389. [\[CrossRef\]](#)
244. Cao B, Jing X, Liu Y, Wen R, Wang C. Comparison of laboratory parameters in mild vs. severe cases and died vs. survived patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2022;14(5):1478-87. [\[CrossRef\]](#)
245. Heydarifard Z, Shafiei-Jandaghi NZ, Safaei M, Tavakoli F, Shatizadeh Malekshahi S. Comparison of clinical outcomes, demographic, and laboratory characteristics of hospitalized COVID-19 patients during major three waves driven by Alpha, Delta, and Omicron variants in Tehran, Iran. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(8):e13184. [\[CrossRef\]](#)
246. Park C, Tavakoli-Tabasi S, Sharafkhaneh A, et al. Inflammatory biomarkers differ among hospitalized veterans infected with Alpha, Delta, and Omicron SARS-CoV-2 variants. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):2987. [\[CrossRef\]](#)
247. Wang J, Choy KW, Lim HY, Ho P. Laboratory markers of severity across three COVID-19 outbreaks in Australia: has Omicron and vaccinations changed disease presentation? *Intern Emerg Med*. 2023;18(1):43-52. [\[CrossRef\]](#)
248. Langford BJ, So M, Simeonova M, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2023;4(3):e179-91. [\[CrossRef\]](#)
249. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. [\[CrossRef\]](#)
250. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-68. [\[CrossRef\]](#)
251. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):520-31. [\[CrossRef\]](#)
252. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):e533-41. [\[CrossRef\]](#)
253. Pink I, Raupach D, Fuge J, et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection*. 2021;49(5):935-43. [\[CrossRef\]](#)
254. Llewellyn MJ, Grozeva D, Howard P, et al. Impact of introducing procalcitonin testing on antibiotic usage in acute NHS hospitals during the first wave of COVID-19 in the UK: a controlled interrupted time series analysis of organization-level data. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(4):1189-96. [\[CrossRef\]](#)
255. Euden J, Pallmann P, Grozeva D, et al; PEACH Study Group. Procalcitonin evaluation of antibiotic use in COVID-19 hospitalised patients (PEACH): protocol for a retrospective observational study. *Methods Protoc*. 2022;5(6):95. [\[CrossRef\]](#)
256. Conlon ASC, Chopra Z, Cahalan S, Cinti S, Rao K. Effects of procalcitonin on antimicrobial treatment decisions in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2023;44(8):1314-20. [\[CrossRef\]](#)
257. Nazerian P, Gagliano M, Suardi LR, Fanelli A, Rossolini GM, Grifoni S; "ED COVID-19" Investigators. Procalcitonin for the differential diagnosis of COVID-19 in the emergency department. Prospective monocentric study. *Intern Emerg Med*. 2021;16(6):1733-5. [\[CrossRef\]](#)
258. May M, Chang M, Dietz D, et al. Limited utility of procalcitonin in identifying community-associated bacterial infections in patients presenting with coronavirus disease 2019. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(4):e02167-20. [\[CrossRef\]](#)
259. Clinical management of COVID-19 [Internet]. Geneva: World Health Organization. [erişim 16 Aralık 2024]. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372288/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2-eng.pdf?sequence=1>
260. Khilnani GC, Tiwari P, Zirpe KG, et al. Guidelines for the use of procalcitonin for rational use of antibiotics. *Indian J Crit Care Med*. 2022;26(Suppl 2):S77-S94. [\[CrossRef\]](#)
261. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(5):498-505. [\[CrossRef\]](#)
262. Xu XL, Yan FD, Yu JQ, Chen QH, Lin H, Zheng RQ. [Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment of sepsis patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;97(5):343-6. Chinese. [\[CrossRef\]](#)
263. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care*. 2009;13(3):R83. [\[CrossRef\]](#)
264. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394(2):221-6. [\[CrossRef\]](#)
265. Liu BH, Li HF, Lei Y, Zhao SX, Sun ML. [Clinical significance of dynamic monitoring of procalcitonin in guiding the use of antibiotics in patients with sepsis in ICU]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013;25(11):690-3. Chinese. [\[CrossRef\]](#)
266. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, et al; for SepNet Critical Care Trials Group. Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1266-76. [\[CrossRef\]](#)
267. Jeon K, Suh JK, Jang EJ, et al. Procalcitonin-guided treatment on duration of antibiotic therapy and cost in septic patients (PRODA): a multi-center randomized controlled trial. *J Korean Med Sci*. 2019;34(14):e110. [\[CrossRef\]](#)