



Bakteriyel Sepsis Etkenine Ampirik Yaklaşımda C-Reaktif Protein ve Prokalsitoninin Rolü

Roles of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Empirical Treatment Approach to the Bacterial Sepsis Agent

Eren Vurgun¹, Osman Evliyaoğlu¹, Çiğdem Arabacı², Sembol Yıldırım³, Pınar Çakmak⁴

Amaç: Çalışmamızın amacı, Gram-pozitif (Gram+) veya Gram-negatif (Gram-) bakterilerin etken olduğu sepsis hastalarının serum C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) düzeylerinin, kan kültürü sonuçlarından çok daha erken olarak, Gram+/Gram- ayırıcı tanısında kullanılıp kullanılmayacağını belirlemektir.

Yöntemler: Şubat 2014 - Şubat 2016 tarihleri arasında kan kültürü pozitifliği ile birlikte klinik olarak bakteriyel sepsis tanısı almış olan 47 vaka retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. 15 Gram+ ve 32 Gram- bakterinin etken olarak izole edildiği sepsis gruplarında CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığını tespit etmek için Mann-Whitney U testi yapıldı. CRP ve PCT düzeyleri arasındaki korelasyon Spearman testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Tüm bakteriyel sepsis vakalarının medyan CRP değeri 91,42 mg/L, medyan PCT değeri de 0,46 ng/mL olarak bulundu. Gram+ ve Gram- sepsis grupları arasında CRP ve PCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla, p=0,98 ve p=0,21). CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı olarak iyi derecede korelasyon bulundu (r=0,64, p<0,001).

Sonuç: Sepsis patogenezindeki pro-inflamatuar/anti-inflamatuar yanıtın değişimini ve durumunu göz önünde bulundurduğumuzda; CRP ve PCT düzeylerinin tek başlarına, bakteriyel sepsis etkeninin tipini öngörmede yeterli olmadığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Prokalsitonin, C-reaktif protein, sepsis, Gram-pozitif bakteri, Gram-negatif bakteri

Objective: The primary aim of our study was to investigate the usefulness of serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels in the differential diagnosis of causative gram-positive (Gram+) or gram-negative (Gram-) bacteria in patients with sepsis to facilitate decisions concerning the initial choice of an empirical antibiotic regimen.

Methods: Between February 2014 and February 2016, 47 patients who had sepsis diagnosed on the basis of positive blood cultures and clinical examination results were retrospectively enrolled. Serum CRP and PCT levels of 15 gram+ and 32 gram- bacterial sepsis groups were compared using the Mann-Whitney U test. The correlation between CRP and PCT levels was calculated using the Spearman's test.

Results: Among patients with bacterial sepsis, the median CRP level was 91.42 mg/L and the median PCT level was 0.46 ng/mL. There were no significant difference in CRP and PCT levels between the gram+ and gram- sepsis groups (p=0.98 and p=0.21, respectively). There was good correlation between the CRP and PCT levels (r=0.64, p<0.001).

Conclusion: Considering the changes and the status of proinflammatory/anti-inflammatory responses in the pathogenesis of sepsis, we believe that CRP and PCT levels alone are insufficient for predicting the type of causative bacteria in sepsis.

Keywords: Procalcitonin, C-reactive protein, sepsis, gram-positive bacteria, gram-negative bacteria

Giriş

Bakteriyemi ve sepsis gibi kan dolaşımı enfeksiyonları kısa zamanda tespit edildiğinde uygun antibiyotik tedavisiyle insidansları oldukça azaltılabilmesine rağmen (1), hospitalize hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (2, 3). Kan dolaşımı enfeksiyonlarına hızlı bir şekilde tanı konması genellikle zordur çünkü geleneksel kan kültürü prosedürleri yavaş olup zaman almakta, antibiyogram ile birlikte patojeni izole edilmesi kan kültürü alındıktan en az 48 saat sonra mümkün olabilmektedir (4). Bakteriyemi saptamak için kullanılan alternatif laboratuvar testleri – eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, beyaz küre sayısı (WBC) veya nötrofil yüzdesi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi gibi – yavaş, uğraştırıcı ve istenen sensitivite ve spesifite düzeylerinden yoksundurlar (1). Bu yüzden bu parametrelerle, kan dolaşımı enfeksiyonlarını diğer hastalıklardan ayırmak zordur (5, 6). Aslında, PCR hariç, diğer testlerden hiçbiri tek başına bakteriyemi tanısını doğrulayamaz (7, 8).

İnterlökinler, proatrial natriüretik peptid, kopeptin, interferon- α , resistin ve prokalsitonin (PCT) potansiyel sepsis biyobelirteçleri olarak araştırılmıştır (7-14) ve bunların içinde en çok çalışılan PCT düzeyleridir. Bu çalışmalardan çoğunda serum PCT düzeylerinin sağlıklı bireylerde düşük olduğu ve kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda ise yükseldiği gösterilmiştir (11, 13-15). Diğer araştırmacılar ise, bakteriyemi durumunda PCT düzeylerinin tanıl ve prognostik değerini alternatif parametrelerle karşılaştırarak incelediklerinde, tutarsız ve değişken bulgular saptamışlardır (16, 17). Bu yüzden, PCT'nin rutin olarak önerilen tanıl veya prediktif bir parametre olabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Eren Vurgun

E-posta: eren_vurgun@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12.08.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 30.01.2017

© Telif Hakkı 2017 Makale metnine www.istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Available online at www.istanbulmedicaljournal.org

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının başlangıcında, enfeksiyonun ilk minör semptomlarının erkenden tanınip farkına varılması, hastaların Gram-pozitif (Gram+) veya Gram-negatif (Gram-) patojenlerden hangisi tarafından enfekte olduğunun belirlenmesine yardımcı olabilir (4). Serum PCT düzeyleri, lipopolisakkaritlerden ve sepsis-ilişkili sitokinlerden etkilendiğinden (18, 19); Gram- patojenlerin sebep olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının serum PCT düzeylerinin, Gram+ patojenlerin sebep olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarından daha yüksek olması beklenmektedir.

Çalışmamızın amacı, Gram+ veya Gram- bakterilerin etken olduğu kültür-pozitif sepsis hastalarının serum CRP ve PCT düzeylerinin, kan kültürü sonuçlarından çok daha erken olarak, Gram+/Gram-bakteri ayırıcı tanısındaki prediktif değerlerini belirlemek ve böylece, serum CRP ve PCT düzeylerinin, başlangıçtaki uygun ampirik antibiyotik rejimi seçimini kolaylaştırıp, doğru tedaviye daha erken başlamayı sağlayıp sağlayamayacağını tespit etmektir.

Yöntemler

Vakalar

Şubat 2014 - Şubat 2016 tarihleri arasında İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi servislerinde yatarak tedavi görmüş 18 yaşından büyük olan hastalar, hastanemiz yazılım sisteminden retrospektif olarak tarandı. Kan kültüründe üreme tespit edilmiş ve üreme tespit edilen kan kültürü ile eş zamanlı olarak alınıp çalışılmış olan CRP ve PCT sonuçları laboratuvar yazılım sisteminde mevcut olan vakalar seçildi. Mikrobiyolojik olarak üremeleri kontaminasyon düşünülen veya hastanın kliniği ile uyumlu olmayan kan kültürü üremeleri ve kültüründe maya üremesi olan vakalar dışlandı. Geriye kalan pozitif kan kültürü olan vakaların kliniklerine hastane yazılım sistemi üzerinden ulaşıldı. Klinik olarak da sepsis tanısı almış olup antibiyotik tedavisine başlanan veya izole edilen bakteriyeye göre antibiyotik rejimi değiştirilen 47 vaka çalışmaya dahil edildi. Bu vakaların 15 tanesinde Gram+ bakteriler saptanmış iken, 32 tanesinde de Gram- bakteriler saptanmış idi.

Çalışma, tamamen laboratuvar yazılım sistemi üzerinden elde edilen verilerle, Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır.

Kan kültürü

Hastaların ateşli dönemlerinde alınan aerob ve anaerob kan kültür şişeleri, BACTEC FX (BD Diagnostics, New Jersey, ABD) kan kültürü cihazına yüklenmiştir. Pozitif üreme sinyali veren kan kültür şişelerinden; Mc Conkey agar, koyun kanlı agar ve çikolata agara ekilip, 35°C – 37°C'de 24 saat inkübasyondan sonra plaklar değerlendirilmiştir. İzole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları için Phoenix (BD Diagnostics, New Jersey, ABD) otomatize mikrobiyoloji sistemi kullanılmıştır.

CRP ve PCT ölçümleri

Seçilen vakaların kan kültürleri ile eş zamanlı olarak alınmış olan kan örneklerinden Elecsys BRAHMS PCT kiti (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kullanılarak elektrokemilüminesans immünoassay yöntemi ile Cobas e411 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) analizöründe ölçülmüş olan serum PCT düzeyleri ile CRPLX kiti (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kullanılarak lateks aglutinasyon yöntemine dayalı immünotürbidimetrik olarak Cobas c501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) analizöründe ölçülmüş olan serum CRP düzeyleri, laboratuvar yazılım sisteminden bulunup kaydedildi.

Kullanılmış olan CRP kiti için gün içi ve günler arası varyasyon katsayıları (CV) sırasıyla ortalama %1,0 ve %1,3 iken; PCT kiti için gün içi ve günler arası CV'ler sırasıyla ortalama %3,0 ve %6,6 idi.

İstatistiksel Analiz

Sepsis etkeni Gram+ ve Gram- bakteriler olan iki grubun serum CRP ve PCT düzeyleri, her iki değişken de normal dağılım göstermediğinden, medyan (25.persentil-75.persentil) değerleri olarak ifade edildi. İki grup arasında fark olup olmadığını belirlemek için SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD)'da non-parametrik Mann-Whitney U testi yapıldı. CRP ve PCT düzeyleri arasındaki korelasyon Spearman testi ile değerlendirildi. Tüm testler için $p < 0,05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin türleri ve sayıları Tablo 1'de verilmiştir.

Kan kültürü pozitifliği ile birlikte klinik olarak bakteriyel sepsis tanısı almış olan 47 vakanın kan kültürlerinden izole edilen Gram- bakteriler içerisinde en sık etken *Klebsiella pneumoniae* iken Gram+ bakteriler içerisinde ise en sık etken koagülaz negatif stafilkoklardı.

Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin neden olduğu sepsis hastalarının serum CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,98$ ve $p=0,21$) (Tablo 2).

Tüm sepsis vakalarının CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı olarak iyi derecede korelasyon bulundu ($r=0,640$, $p < 0,001$).

Tartışma

Şiddetli enfeksiyonların tedavilerinde iyi sonuçlar alabilmek için uygun antibiyotik rejiminin erken başlanması çok kritiktir (20-24).

Tablo 1. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler

Bakteriler	Sayı (%)
Gram- bakteriler	32 (68,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16 (34,0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (10,6)
<i>Escherichia coli</i>	4 (8,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (6,4)
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	2 (4,3)
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (2,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>enterobacter</i> spp.	1 (2,1)
Gram+ bakteriler	
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (32,0)
<i>Staphylococcus</i> spp.	6 (12,8)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (8,5)
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	2 (4,3)
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (2,1)

Tablo 2. Gram+ ve Gram- bakterilerin etken olduğu vakaların CRP ve PCT düzeyleri

	Gram+ (n=15)	Gram- (n=32)	p
CRP (mg/L)	76,67 (48,71-171,0)	94,08 (22,73-215,05)	0,98
PCT (ng/mL)	0,26 (0,15-7,05)	0,85 (0,29-8,74)	0,21

CRP: C-reaktif protein; PCT: prokalsitonin

Bu yüzden, kan dolaşımı enfeksiyonlarının erken ve doğru tanısı çok önemli olup uygun antibiyotiklerin başlanması kan kültüründen etken mikroorganizmanın izole edilmesine kadar geciktirilmemelidir (25).

Nozokomiyal bakteriyemisi olan hastalarda ampirik antibiyotik rejiminin uygunsuz seçilmesi sonucunda %45'lere varan mortalite oranları bildirilmiştir (26). Çünkü mikrobiyolojik sonuçlar kültür alındıktan 24-48 saat sonra elde edilebilmekte, bu süre içerisinde uygunsuz antibiyotik rejiminin başlanması prognozu kötü etkilemektedir (20, 26). Bu da, klinisyeni ampirik antibiyotik rejiminin uygunsuz olabileceğine dair hastalığın erken safhalarında uyarabilecek klinik ve/veya biyokimyasal parametrelere ihtiyaç olduğunu göstermektedir (20, 26).

Çalışmamızda Gram+ ve Gram- bakterilerin neden olduğu sepsis hastalarının serum CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulmadık. Ayrıca CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı olarak iyi derecede bir korelasyon bulmamıza rağmen, her iki parametrenin de Gram+ ve Gram- bakterilerin sebep olduğu sepsisler arasında fark göstermemesi de bu sonucumuzu destekler bir bulgudur. Atsuko Nakajima ve ark. (27) yapmış oldukları çalışmada PCT düzeylerinin; etkeni Gram- olan sepsis hastalarında, Gram+ olan gruptan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak çalışmalarının kısıtlılığı olarak da belirttikleri üzere bu karşılaştırmayı 7 Gram+ ve 6 Gram- vaka ile yapmış olduklarından sonuçları yeterli değildir. Buna karşın, bizim bulgumuza benzer olarak; Anand ve ark. (28) yapmış oldukları prospektif gözlemsel çalışmada; kültür-pozitif sepsis hastaları arasında etkeni Gram+ ve Gram- olan gruplar arasında PCT ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Yapılan bir meta-analiz sonucunda ise; erişkin yoğun bakım hastalarındaki bakteriyel sepsisi, diğer non-infeksiyöz nedenli Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu'ndan (SIRS) ayırmada düşük sensitivitesi ve spesifitesi olması nedeniyle PCT'nin güvenilir bir belirteç olmadığını belirtmiştir (29). Bu sonuçun da prokalsitoninin yoğun bakım şartlarında çok yaygın olan kullanımını desteklemediğini savunmuşlardır (29).

Hastaların kan dolaşımı enfeksiyonu dışında altta yatan ve ek hastalıklarının farklı olması ve bu hastalıkların inflamatuvar hastalıklar olması durumunda PCT düzeylerinin de etkilenebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, kültür-negatif hastalarda yüksek PCT düzeylerine; önceden geçirilmiş olan inme, yanık, travma, karaciğer kanseri veya kardiyak cerrahiye bağlı olarak rastlanabileceği belirtilmiştir (30-32). Altta yatan hastalıklara göre alt gruplara ayırıp enfeksiyon etkenine göre PCT düzeylerini karşılaştırabilmek için ulaşılabildiğimiz vaka sayısı yeterli olmadığından, bu konuda prospektif çok merkezli çalışmalar yapılması PCT için daha doğru prediktif değerler elde edilebilmesine olanak sağlayacaktır.

Bir diğer önemli nokta da PCT'nin yarı ömrünün 24 saat olması (33) ve önceden antibiyotik tedavisi almış olan bazı hastalarda PCT düzeylerinin azaldığını gösterilmiş olmasıdır (34). Bu nedenle, hastalardan kan alındığı dönemden önce hastaların antibiyotik tedavisi alıp almadıkları bilgisine yazılım sistemi üzerinden ulaşamamış olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Ancak kan kültürleri rutin olarak hastaların ateşli dönemlerinde alındıkları için ve sadece kültürlerinde üreme olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle (kültür-negatif olan sepsis vakaları dışlanma kriteri olarak alınmıştır) hastalar antibiyotik tedavisi alıyor olsalar dahi aldıkları tedaviye yanıt alınamamış olduğu kabul edilebilir. Ek olarak, vakaların dahil edilme kriterleri arasında enfeksiyon hastalıkları tarafından yeni bir antibiyotik rejimi başlanmış olması da

olduğundan, bu durum bize önceden kullanılan antibiyotik rejiminin etkili olmadığını göstermektedir.

Sepsis, zaman içerisinde değişen kompleks bir immünolojik yanıtı başlatır (35, 36). Bazı çalışmalar, inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıtların eş zamanlı olarak başladığını gösterse de erken dönemdeki net sonuç hiperinflamatuvar yanıt iken, ilerleyen dönemde ise immünsupresyondur (37). Bu yanıtların büyüklüğü ise patojenlerin sayısı ve virülansı, hastayı etkileyen diğer hastalık durumlarını da içeren çok sayıda değişkene bağlı olarak değişir (35). Bu durum; sepsis tanısında, etkenin önceden öngörülebilmesinde, uygun tedavi verilebilmesi ve takibinde PCT'nin doğru ve etkin kullanılabilmesi için, sepsis tanısının geciktirilmemiş olup zamanında konulmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken, Gram+ ve Gram- bakterilerin sebep olduğu sepsis hastalarının serum CRP ve PCT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmamasında; yukarıda bahsedilen kısıtlılıkların da etkili olmuş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak yukarıda bahsettiğimiz kısıtlılıkların, rutin pratikte karşılaşılan durumlardan bağımsız düşünülmemeyeceği de aşıkardır. Çünkü; her sepsis hastasının altta yatan hastalıkları klinik pratikte de doğal olarak birbirinden farklı olacaktır. Yine sepsise giren pek çok erişkin hastanın, iç hastalıkları veya yoğun bakım servislerinde yatmakta olduklarından sepsis gelişiminden önce de bir antibiyoterapi alıyor olmaları da yüksek ihtimal dahilindedir. Son olarak, kan kültürünün alındığı ve sepsis tanısının konulduğu zamanın da CRP ve PCT düzeylerini etkileyebileceği unutulmamalıdır. Bu yüzden, çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklanan kısıtlılıklarına rağmen, klinik pratikteki sepsis değerlendirilmesinde CRP ve PCT testlerinin kullanımını yansıttığını düşünüyoruz. Kültür-pozitif bakteriyel sepsis hastalarının kültür sonuçları çıkmadan önce, tek başına CRP ve PCT düzeylerine bakılarak etkenin Gram+ veya Gram- olduğunun söylenemeyeceği sonucuna ulaştık.

Çalışmamız sadece kültür-pozitif bakteriyel sepsis üzerinde yapıldığından, sonuçlarımız da CRP ve PCT'nin sadece kültür-pozitif bakteriyel sepsis etkenini Gram+ veya Gram- olarak ayırt edemeyeceğine yöneliktir. Bu sonuçlarımız; bakteriyemi, SIRS veya kültür-negatif sepsis durumlarını kapsamamaktadır. Bu durumlardaki immünolojik yanıtların dolayısıyla da sonuçların farklı olabileceği akılda tutulmalı ve bu konularda yapılmış olan çalışmaların sonuçları değerlendirilmelidir.

Sonuç

Klinik pratikte, sepsis patogenezinin altında yatan farklılıklar ve sepsisin erken zamanda doğru tanısındaki zorluklar da göz önünde bulundurulduğunda; CRP ve PCT düzeylerinin tek başlarına, kültür-pozitif bakteriyel sepsis olgularında bakteri etkeninin tipini Gram+ veya Gram- olarak öngörmede yeterli olmadığını düşünüyoruz.

Etik Komite Onayı: Çalışmamız retrospektif olarak laboratuvar yazılım sistemi üzerinden yapıldığından etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışmamız retrospektif olarak laboratuvar yazılım sistemi üzerinden yapıldığından hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – E.V.; Tasarım – E.V., O.E., S.Y., P.Ç.; Denetleme – O.E., S.Y., Ç.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – E.V., Ç.A., P.Ç.; Analiz ve/veya Yorum – E.V., O.E.; Literatür Taraması – E.V., P.Ç.; Yazıyı Yazan – E.V.; Eleştirel İnceleme – O.E., Ç.A., S.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not received because the study was retrospectively made through the laboratory information system.

Informed Consent: Informed consent was not received because the study was retrospectively made through the laboratory information system.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.V.; Design - E.V., O.E., S.Y., P.Ç.; Supervision - O.E., S.Y., Ç.A.; Data Collection and/or Processing - E.V., Ç.A., P.Ç.; Analysis and/or Interpretation - E.V., O.E.; Literature Search - E.V., P.Ç.; Writing Manuscript - E.V.; Critical Review - O.E., Ç.A., S.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Kibe S, Adams K and Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 33-40. [\[CrossRef\]](#)
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10. [\[CrossRef\]](#)
- Dombrowskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States. a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35: 1244-50. [\[CrossRef\]](#)
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6. [\[CrossRef\]](#)
- Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 182-9. [\[CrossRef\]](#)
- Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Vélez G, et al. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 357-62. [\[CrossRef\]](#)
- Ballot DE, Perovic O, Galpin J, Cooper PA. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. *S Afr Med J* 2004; 94: 851-4.
- Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 152-9. [\[CrossRef\]](#)
- Güven H, Altıntop L, Baydın A, Esen S, Aygün D, Hokelek M, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 202-6. [\[CrossRef\]](#)
- Byl B, Deviere J, Saint-Hubert F, Zech F, Gulbis B, Thys JP. Evaluation of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and C reactive protein plasma levels as predictors of bacteremia in patients presenting signs of sepsis without shock. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3: 306-16. [\[CrossRef\]](#)
- Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 518-22. [\[CrossRef\]](#)
- Liadat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 524-7. [\[CrossRef\]](#)
- Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, Gourgoulis GM, Tsantes A, Kopterides P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis* 2009; 22: 213. [\[CrossRef\]](#)
- Schneider CP, Yılmaz Y, Kleespies A, Jauch KW, Hartl WH. Accuracy of procalcitonin for outcome prediction in unselected postoperative critically ill patients. *Shock* 2009; 31: 568-73. [\[CrossRef\]](#)
- 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: 515-8. [\[CrossRef\]](#)
- Bogar L, Molnar Z, Kenyeres P, Tarsoly P. Sedimentation characteristics of leucocytes can predict bacteraemia in critical care patients. *J Clin Pathol* 2006; 59: 523-5. [\[CrossRef\]](#)
- Jereb M, Kotar T, Jurca T, Lejko Zupanc T. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infective endocarditis. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 221-6. [\[CrossRef\]](#)
- Becker KL, Snider R, Nysten ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36: 941-52. [\[CrossRef\]](#)
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49-55. [\[CrossRef\]](#)
- Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262-8.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-74. [\[CrossRef\]](#)
- Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000; 28: 3456-64. [\[CrossRef\]](#)
- Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244: 379-86. [\[CrossRef\]](#)
- Colardyn F. Appropriate and timely empirical antimicrobial treatment of ICU infections - a role for carbapenems. *Acta Clin Belg* 2005; 60: 51-62. [\[CrossRef\]](#)
- Blot S, Vandewoude K. Early detection of systemic infections. *Acta Clin Belg* 2004; 59: 20-3. [\[CrossRef\]](#)
- Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 131-8. [\[CrossRef\]](#)
- Nakajima A, Yazawa J, Sugiki D, Mizuguchi M, Sagara H, Fujisiro M, et al. Clinical utility of procalcitonin as a marker of sepsis: a potential predictor of causative pathogens. *Internal Medicine* 2014; 53: 1497-503. [\[CrossRef\]](#)
- Anand D, Das S, Bhargava S, Srivastava LM, Garg A, Tyagi N, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study. *J Crit Care* 2015; 30: e7-218.
- Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 210-7. [\[CrossRef\]](#)
- Becker KL, Snider R, Nysten ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36: 941-52. [\[CrossRef\]](#)
- Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006; 10: R145.
- 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: 1996-2003. [\[CrossRef\]](#)
- Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 34-41. [\[CrossRef\]](#)
- Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009; 13: R38.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50. [\[CrossRef\]](#)
- Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J Immunol* 2006; 177: 1967-74. [\[CrossRef\]](#)
- Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. *Nat Med* 2009; 15: 496-7. [\[CrossRef\]](#)