



COVID-19 pnömonisinde prokalsitonin düzeylerinin önemi

© Elif Demir¹, © Ramazan Giden², © Zeliha Demir Giden³

¹ Harran Üniveristesi Viranşehir Sağlık Yüksekokulu, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye.

³ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye.

Öz

COVID-19 pnömonisinde prokalsitonin düzeylerinin önemi

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, RT-PCR pozitif COVID-19 pnömonisinde prokalsitonin seviyelerinin nasıl etkilendiğini tespit etmek. Bu parametrenin RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) pozitif hastalarda biyokimyasal parametre açısından değerini araştırmak, konuyla ilgili yeni görüşler ileri sürebilmektir.

Yöntem: Çalışmamıza hastaneye başvuran 18 yaş üstü RT-PCR testi pozitif olup servise yatırılmış olan 100 COVID-19 hasta dahil edildi. Hastaların verileri hastanenin sisteminden geriye dönük olarak toplandı. RT-PCR pozitif hastalar toraks BT (bilgisayarlı tomografi) pozitif ve BT negatif diye iki gruba ayrıldı ve bu iki grup arasında prokalsitonin değerleri araştırıldı. Elde edilen sonuçlar SPSS 25 programında değerlendirildi.

Bulgular: RT-PCR testi pozitif olan 100 hastanın 39'unda BT negatif, 61'inde BT pozitif. BT pozitif hasta grubunda ölçülen prokalsitonin düzeyleri, BT negatif hasta grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (0.113 ± 0.154 ng/mL, 0.064 ± 0.058 ng/mL, $p=0,510$).

Sonuç: Elde ettiğimiz sonuçlar prokalsitonin düzeyinin RT-PCR pozitif hastalarda COVID-19 pnömonisinin varlığını ayırt edemeyeceğini göstermektedir. Prokalsitonin düzeyindeki yükseklik hastalığın daha komplike bir hale geldiğini öngörebilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Pnömoni, Prokalsitonin

Abstract

The importance of procalcitonin levels in COVID-19 pneumonia

Objective: Our aim in this study is to determine how procalcitonin levels are affected in RT-PCR positive COVID-19 pneumonia. To investigate the value of this parameter in terms of biochemical parameters in RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) positive patients and to propose new opinions on the subject.

Method: One hundred COVID-19 patients admitted to the hospital with positive RT-PCR test and above the age of 18 were included in our study. The data of the patients were collected retrospectively from the hospital system. RT-PCR positive patients were divided into two groups as thoracic CT (computed tomography) positive and CT negative, and procalcitonin values were investigated between these two groups. The obtained results were evaluated in the SPSS 25 program.

Results: Of the 100 patients with positive RT-PCR tests, 39 patients were CT negative and 61 patients were CT positive. Although the procalcitonin levels measured in the CT positive patient group were higher than the CT negative group, it was not statistically significant (0.113 ± 0.154 ng / mL, 0.064 ± 0.058 ng / mL, $p = 0.510$).

Conclusion: Our results show that the procalcitonin level cannot distinguish the presence of COVID-19 pneumonia in RT-PCR positive patients. High procalcitonin levels may predict that the disease becomes more complicated.

Keywords: COVID-19, Pneumonia, Procalcitonin.

Nasıl Atıf Yapmalı: Demir E, Giden R, Giden ZD. COVID-19 pnömonisinde prokalsitonin düzeylerinin önemi. MKÜ Tıp Dergisi. 2022;13(45): 1-5. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.880048>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Elif Demir, Harran Üniveristesi Viranşehir Sağlık Yüksekokulu, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.
Email: e.deniz63@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4545-5175

Geliş/Received: 14 Şubat 2021
Kabul/Accepted: 27 Aralık 2022

GİRİŞ

Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan şehrinde 31 Aralık 2019'da etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının görüldüğü bildirildi. Hastalık etkeninin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olduğu 7 Ocak 2020'de tanımlandı. Hastalığın adı daha sonra coronavirus disease-19 (COVID-19) olarak, etkeni de SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirildi (1). Hastalığın etkeni olan SARS-CoV-2, koronavirüs ailesinin tipik özelliklerine sahiptir ve Beta coronavirus 2b soyunda yer almaktadır. Tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı bir RNA virüsüdür (2). Hastalığın enfeksiyon kaynağı henüz netlik kazanmamıştır. Vuhan'da yapılan ilk epidemiyolojik araştırmalara göre, salgının başlangıcında hastaların çoğunun deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir pazarda çalışma veya ziyaret etme öyküsüne sahip olmaları nedeniyle hastalığın hayvanlarla ilişkisi olduğu düşünülmüştür (3). İlk olguların ardından hastalığın bulaşma yolu, insandan insana doğrudan temas yoluyla olmuştur. Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Damlacık yolu ile enfeksiyonu olan bir kişi öksürdüğünde, hapşırığında veya konuştuğunda solunum salgılarında bulunan virüs, mukozayla temas ederse başka bir kişiye bulaşabilir (4).

İnkübasyon dönemi sonrasında COVID-19'da en sık görülen klinik bulgular ateş, kuru öksürük, halsizliktir. Daha ağır olgularda nefes darlığı, solunum yetmezliği ile acute respiratory distress syndrome (ARDS)'ye giden klinik tabloya neden olabilir (5). Klasik üst solunum yolu enfeksiyon bulgularının (rinore, nazal konjesyon, boğaz ağrısı vb.) varlığı COVID-19'da nadiren bildirilmiştir, ancak varlığı da tanıyı reddetmez. Birçok çalışmada anozmi ve hipozmi gibi koku almada değişiklik erken hastalık semptomları olarak bildirilmiştir. Daha nadir olarak nörolojik semptomlar (baş ağrısı, konfüzyon, bilinç değişikliği vb.) ve özellikle çocuklarda diyare gibi gastrointestinal semptomlar COVID-19 enfeksiyonunda tanımlanmıştır (5-7).

COVID-19 tanısında en sık kullanılan yöntem RT-PCR olmakla birlikte, testin sensitivitesinin düşük olmasıyla ilgili olarak yalancı negatif sonuçlarla karşılaşılabilir. Bu nedenle hastaların tanısız açıdan klinik, laboratuvar ve toraks BT bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (8-11).

Kalsitonin hormonunun bir peptid öncüsü olan prokalsitonin, bir bakteriyel enfeksiyonun ilk araştırmasında umut verici bir biyobelirteç olarak geniş çapta araştırılmıştır (12).

Serum prokalsitonin konsantrasyonları birçok inflamatuvar durumda artmakta olup, sepsis, ağır bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda, bakteriyel menenjit, bakteriyel süperenfeksiyon, akut pankreatit gibi durumlarda yararlı bir prognostik göstergedir (13).

Serum prokalsitonin konsantrasyonunun hızla yükselmesi veya yüksek seyretmesi kötü prognoz veya devam eden inflamatuvar aktivite durumlarında görülür. Prokalsitoninin bakteriyel veya viral pnömoniyi doğru bir şekilde ayırt edemeyeceği hala tartışmalı olmakla birlikte, akut solunum yolu enfeksiyonlarında prokalsitonin kılavuzluğunda tedavinin antibiyotik maruziyetini ve yan etkileri azalttığı ve hayatta kalma oranını iyileştirdiği bulunmuştur (14-15).

Bu çalışmada, RT-PCR pozitif hastaların prokalsitonin seviyeleri incelendi. COVID-19 pömonisinde prokalsitonin seviyelerinin rolü araştırıldı.

YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza hastaneye başvuran 18 yaş RT-PCR testi pozitif olup servise yatışı olan 100 COVID-19 hastası dahil edildi. Hastaların verileri hastane sisteminden geriye dönük olarak toplanmış olup pandeminin ilk aylarındaki hasta verileridir. Bu veriler, hastaların hastaneye ilk başvuru sırasındaki laboratuvar ve radyolojik bulgularını içermektedir. Bu çalışmada prokalsitonin seviyeleri, diğer demografik veriler toplandı ve akciğer BT taraması yapıldı. RT-PCR pozitif hastalar BT pozitif ve BT negatif diye iki gruba ayrıldı ve bu iki grup arasında prokalsitonin değerlerinin değişiklikleri araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS 25.0 (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Prokalsitonin seviyeleri normallik testi için Kolmogorow – Smirnov testi kullanıldı. Gruplar normal dağılım göstermedi. Gruplar arasında önemli farklılıklar olup olmadığını araştırmak için parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U Testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

RT-PCR testi pozitif olan 100 hastanın 39'unda BT negatif, 61'inde BT pozitif. Çalışmamıza dahil edilen hasta gruplarının demografik özellikleri ve bazı laboratuvar verileri Tablo1.'de gösterilmektedir.

Tablo 1. BT pozitif ve BT negatif COVID-19 hastalarının demografik ve laboratuvar verileri.

Gruplar		BT Pozitif	BT Negatif
Cinsiyet	Erkek	28	19
	Kadın	33	20
Yaş (yıl)		41.70±15.76	38.90±14.09
Üre (mg/dL)		35.12±31.60	27.21±16.03
Kreatinin (mg/dL)		1.10±1.05	0.88±0.26
Albümin (g/dL)		4.12±0.63	4.53±0.36
WBC (10 ³ /ul)		6.77±2.82	6.38±2.45
Crp (mg/L)		37.76±64	9.05±22
D-dimer (ug/mL)		0.57±1.05	0.34±0.43
Ferritin (ng/mL)		503.65±1123.07	90.72±90.16

BT negatif hastalarımızın 19'u erkek, 20'si kadındı ve yaş ortalaması 38.90±14.09 idi. BT pozitif hastalarımızın 28'i erkek 33'ü kadındı ve yaş ortalaması 41.70±15.76 idi. BT pozitif hastalarımızın %32'sinde ateş, %67'sinde öksürük, %41'inde dispne, %33'ünde boğaz ağrısı, %48'inde kırgınlık, %33'ünde miyalji saptanırken BT negatif hastalarımızın %15'inde ateş, %38'inde öksürük, %5'inde dispne, %21'inde boğaz ağrısı, %28'inde kırgınlık, %15'inde miyalji saptanmıştır. BT pozitif hastaların %36'sında, BT negatif hastaların ise %18'inde diyabet, hipertansiyon, KOAH, astım, kalp yetmezliği ve kanser gibi ek hastalıklardan bir veya daha fazlası mevcuttu. BT pozitif ve BT negatif hasta grubunda ölçülen prokalsitonin seviyeleri Tablo 2.'de gösterilmiştir. BT pozitif hasta grubunda ölçülen prokalsitonin düzeyleri (0.113±0.154 ng/mL), BT negatif hasta grubuna (0.064±0.058 ng/mL) göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 2. BT negatif ve BT pozitif COVID-19 hastalarının prokalsitonin değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

Gruplar	Prokalsitonin (ng/mL)	P değeri
BT Negatif	0.064±0.058	0.510
BT Pozitif	0.113±0.154	

TARTIŞMA

Herhangi bir rutin laboratuvar biyobelirteci, tek başına bir tanı testi olarak kullanılması birçok hastalığın tanısında yeterince iyi performans göstermez. Pnömoni, COVID-19'un sık görülen ve ciddi komplikasyonlarından birisidir. Hastalığın tanısında RT-PCR öncelikle kullanılmakla birlikte, hatalı negatiflik durumunda akciğer BT görüntülemesi COVID-19 hastalığının tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır (16). COVID-19 ile hastanede yatan hastalarda çok sayıda biyobelirteç ölçülmüştür. Çin'den gelen ilk raporlar, COVID-19 hastalarının çoğunda yüksek prokalsitonin (>0.5 µg/L) olmadığını göstermiştir (17-18). Liu ve ark. yaptığı COVID-19 hastalarında interlökin-6, C-reaktif protein ve prokalsitoninin prognostik değeri adlı çalışmada COVID-19 hastaları şiddetli (nefes darlığı, solunum hızı dakikada ≥30 atış, dinlenme durumunda oksijen satürasyonu %93, arteriyel oksijen kısmi basıncı (PEP 2)/oksijen konsantrasyonu (FiO 2) ≤300 mmHg (1 mmHg = 0.133 K Pa), 24-48 saat içinde >% 50 lezyon boyutunda bariz ilerleme gösteren akciğer görüntüleri olan hastalar) ve hafif (hafif klinik semptomlar veya görüntüleme bulgularında hafif lezyonlar veya hiç lezyon yok) olarak iki gruba ayırarak incelemiştir. Şiddetli COVID-19 grubunda hafif COVID-19 grubuna göre başvuru anındaki prokalsitonin düzeyi yüksek bulunmuştur. Prokalsitonin düzeyinde artış olan hastaların oranı şiddetli grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (19). Hu ve ark. yaptığı COVID-19 hastalarında prokalsitonin seviyeleri adlı çalışmada ise sadece COVID-19 pnömonisi olan hastalar dahil edilerek orta, şiddetli ve kritik olarak üç gruba ayırmıştır. Sonuç olarak ortalama serum prokalsitonin düzeylerinin, şiddetli hastalarda orta şiddette hastalara göre yaklaşık dört kat daha yüksek olduğu ve kritik hastalarda yaklaşık sekiz kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Birlikte enfeksiyon oranı, orta derecede olan hastalarda (~%10) yüksek prokalsitonin seviyelerinin oranına yakın olduğu için, prokalsitonin seviyelerinin hastalığın şiddetine bağlı olduğu ve bakteriyel ko-enfeksiyon ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (20). Lippi ve ark. yaptığı meta-analiz çalışması ise seri prokalsitonin ölçümünün, daha şiddetli bir hastalık biçimine doğru ilerlemeyi öngörmeye bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (21). Ancak eşzamanlı bakteriyel bir enfeksiyon bu sonuçları saptırabilir ve kafa karıştırıcı faktör olarak hareket edebilir. Yapılan başka bir meta analizde prokalsitonini yüksek olan 256 hastanın 163'ü ciddi hastalığa sahipti (%63.7). Şiddetli seyir ve ters sonuç olan hastaların sırasıyla %22.8'inde ve %30.6'sında prokalsitonin yükselmiştir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon oranları %4.7 ile %19.5 arasında değişmekteydi ve ciddi seyir veya ölümcül sonuç riskinde artış ile ilişkiliydi. Sonuç olarak yüksek prokalsitonin seviyeleri, artan ciddi hastalık ve olumsuz sonuç riski taşıyan COVID-19 hastalarının bir alt grubunu tanımlayabilir (22). Yapılan başka bir çalışmada, kritik ve şiddetli klinik seyri olanların, orta şiddetlilerle

kıyasla yüksek prokalsitonin seviyelerine sahip oldukları; yüksek prokalsitonin seviyesine sahip olan vakaların hastalığı daha şiddetli geçirdiği gözlenmiş ve bu vakaların büyük çoğunluğunun da yaşlılar olduğu bildirilmiştir (23). Heesom ve arkadaşlarının 52 COVID-19 vakasını değerlendirdikleri çalışmalarında düşük (<0.5ng/ml) prokalsitonin grubuyla karşılaştırıldığında, yüksek (>0,5ng/ml) prokalsitonin grubunda ventilasyon gereksiniminin daha fazla olduğu ve yüksek prokalsitonin seviyesine sahip olan vakalar arasında daha fazla ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir (24). Elshazli ve ark. tarafından yapılan ve şiddetli ve hafif COVID-19 vakalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya 52 makale ve 6320 vaka dahil edilmiş; hastalığı şiddetli geçiren vakaların prokalsitonin düzeyinin hafif geçirenlere göre daha yüksek olduğu; prokalsitonin seviyesinin hastalığın morbidite ve mortalitesiyle ilişkili olduğu üzerinde durulmuştur (25). Li ve ark. COVID-19 vakalarında laboratuvar parametrelerini karşılaştıran 12 çalışmanın dahil edildiği bir başka meta analiz çalışmasında hastalığı ağır seyreden vakaların prokalsitonin seviyelerinin, hastalığı normal seyreden vakalara kıyasla daha yüksek olduğunu ve prokalsitonin seviyesinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (26).

Prokalsitonin, bakteri ve diğer patojenleri ayırt etmek için umut verici biyobelirteçlerden biri olarak önerilmiş olsa da COVID-19 hastalarındaki faydası belirsizliğini koruyor. Biz yaptığımız çalışmada sadece RT-PCR testi pozitif olup servise yatışı olan hastalar dahil edildi. Hastalar BT pozitif ve BT negatif olarak iki gruba ayrıldı. BT pozitif olan hastaların prokalsitonin düzeylerini BT negatif hastalara göre daha yüksek (yaklaşık iki kat) saptamamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Prokalsitonin seviyelerindeki değişiklik, daha önce bakteriyel enfeksiyona işaret eden önemli bir artışla, toplumdan edinilmiş pnömoni ve sepsisteki bakteriyel orijinli sistemik inflamasyonu viral orijinden ayırt etmek için önerilmişti (27-28). Ekstratiroidal kaynaklardan prokalsitonin üretimi ve dolaşımına salınması, bakteriyel enfeksiyonlar sırasında büyük ölçüde güçlendirilir. Bununla birlikte, prokalsitonin sentezi, viral enfeksiyonlar sırasında konsantrasyonu artan interferon (INF)- γ inhibe edilir (29). Yaptığımız çalışmada BT pozitif hastalarda BT negatif hastalara göre artan enfeksiyonla birlikte prokalsitonin artışı inhibe edilmiş olabilir.

SONUÇ

Şimdiye kadar COVID-19 pozitif ve negatif hastalar arasında bir dizi rutin laboratuvar biyobelirteçlerinde farklılıklar tespit edildi. Elde ettiğimiz sonuçlar prokalsitonin düzeyinin RT-PCR pozitif hastalarda COVID-19 pnömonisinin varlığını ayırt edemeyeceğini göstermektedir. Hasta sayısının az olması ve diyabet, hipertansiyon, KOAH, astım, kalp yetmezliği ve kanser gibi ek hastalıkların ekarte edilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Ancak şu ana

kadar yapılan çalışmalar da göz önünde bulundurulursa, prokalsitonin düzeyindeki yüksekliğin hastalığın daha komplike bir hale geldiğini öngörmeye yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

İç ve dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma sırasında herhangi bir finansal destek kullanmamışlardır.

Etik Beyan

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan/Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 23.11.2020 tarih ve HRU/20.20.26 sayılı yazı ile etik izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.D., Z.D.G., Dizayn: E.D., R.G., Veri Toplama veya İşleme: E.D., Z.D.G., Analiz veya Yorumlama: E.D., Z.D.G., R.G., Literatür Arama: E.D., R.G., Yazan: E.D., Z.D.G.

KAYNAKLAR

1. Metintas S. Epidemiology of COVID-19. Eurasian J Pulmonol 2020;22, Suppl S1:2-7.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 12 Nisan 2020, Ankara.
3. Nishiura, H.; Linton, N.M.; Akhmetzhanov, A.R. Initial Cluster of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections in Wuhan, China Is Consistent with Substantial Human-to-Human Transmission. J. Clin. Med. 2020, 9, 488. <https://doi.org/10.3390/jcm9020488>.
4. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;NEJMoa2002032. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
6. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020;ciaa272. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>.
7. Wang C, Horby P, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020;395:470-473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).

8. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020. 27:25727. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>.
9. Hao W, Li M. Clinical diagnostic value of CT imaging in COVID-19 with multiple negative RT-PCR testing. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34: 101627. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101627>.
10. Wang S, Kang B, Ma, J, Zeng X, Xiao, M, Guo J, et al. A deep learning algorithm using CT images to screen for corona virus disease (COVID-19). *medRxiv* 2020.02.14.20023028. <https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20023028>.
11. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55(5): 105955. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>.
12. Creamer AW, Kent AE, Albur M. Procalcitonin in respiratory disease: use as a biomarker for diagnosis and guiding antibiotic therapy. *Breathe* 2019; 15: 296-304. <https://doi.org/10.1183/20734735.0258-2019>.
13. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9.
14. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher D. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 538-542. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz545>.
15. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 95-107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30592-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3).
16. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RTPCR. *Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000432>.
17. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Qu CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
19. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 *J Clin Virol.* 2020 Jun; 127: 104370. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>.
20. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Aug; 56(2): 106051. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106051>.
21. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020 Jun;505:190-191. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145275; <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>.
22. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes *Acta Clin Belg.* 2020 Sep;23. <https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1824749>
23. Xu JB, Xu C, Zhang RB, Wu M, Pan CK, Li XJ, et al. Associations of procalcitonin, C-reactive protein and neutrophil to lymphocyte ratio with mortality in hospitalized COVID-19 patients in China. *Scientific Reports.* 2020;10:150-158.
24. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2020;22:782-784.
25. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238160.
26. Li J, He X, Yuanyuan Y, Zhang W, Li X, Zhang Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control.* 2021 Jan; 49(1): 82-89.
27. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83. <https://doi.org/10.1097/00003246-200004000-00011>.
28. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-10>.
29. Kotula JJ, Moore WS, Chopra A, Cies JJ. Association of procalcitonin value and bacterial coinfections in pediatric patients with viral lower respiratory tract infections admitted to the pediatric intensive care unit. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2018;23:466-472. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-23.6.466>.