

Biomarker Infeksi Bakteri pada Febrile Neutropenia

dr. Kadek Adit Wiriyadana^{1*}, dr. Ngakan Wira Suastika, SpPD, K-HOM^{1*}

¹ Universitas Udayana,

✉ These authors contributed equally to this work.

✉ Current Address: Dept/Program/Center, Institution Name, City, State, Country

† Deceased

¶ Membership list can be found in the Acknowledgments section.

* *

Abstrak

Pendahuluan

Terdapat kemajuan besar dalam terapi pasien dengan penyakit keganasan selama beberapa dekade terakhir dengan demikian mampu menurunkan angka kematian akibat keganasan. Perkembangan ilmu dan teknologi telah menghasilkan serangkaian agen kemoterapi baru dan modalitas pengobatan modern lain yang telah berhasil diterapkan dalam praktik klinis, termasuk transplantasi sumsum tulang dan sel punca. Namun sebagian besar pilihan pengobatan ini membuka sebuah titik kelemahan yakni penekanan terhadap imunitas. Neutropenia khususnya masih merupakan kelainan imun yang paling signifikan akibat kemoterapi sehingga menyebabkan pasien rentan terhadap infeksi. Meskipun terdapat peningkatan dalam kelangsungan hidup jangka panjang, infeksi tetap menjadi komplikasi utama dari terapi keganasan dan menyebabkan sebagian besar kematian terkait kemoterapi. Masalah ini akan dipersulit dengan dilema terkait pemberian antibiotik dan pemilihannya yang tepat.[1]

Perkembangan terapi terkait febrile neutropenia pada dekade terakhir cukup substansial.[1] Perkembangan pola agen infeksi serta resistensi antibiotik memberikan tantangan khusus dalam mengembangkan pedoman universal terkait febril neutropenia. Pada kasus febril neutropenia, sampai saat ini dianut bahwa pemberian antibiotik sedini mungkin merupakan pilar utama tatalaksana standar pada berbagai institusi. Adanya perubahan tren resistensi bakteri menyebabkan pemilihan antibiotik harus mengikuti pola kepekaan kuman lokal, sehingga seharusnya pedoman pemilihan antibiotik harus menjadi perhatian penting untuk diperbaharui secara berkala.[1]

Kecenderungan terapi bertumpu pada monoterapi antibiotik spektrum luas generasi terbaru menggantikan pola terapi klasik dengan kombinasi antibiotik. Pemberian monoterapi antibiotik secara empiris disisi lain dapat meningkatkan risiko resistensi bakteri.[1] Selain itu, febril neutropenia akibat agen infeksi non bakterial tentu akan menempatkan pemberian antibiotik sebagai sesuatu yang tidak bermanfaat bahkan cenderung merugikan. Solusi yang diperlukan adalah berupa modalitas diagnostik yang cepat memberikan informasi terkait etiologi febril neutropenia sehingga dapat membantu dalam mengambil keputusan apakah pemberian antibiotik dapat menjadi sesuatu yang bermanfaat.

Febril Neutropenia

Kemoterapi sitotoksik klasik dan radioterapi sebagian besar memediasi efek antineoplastiknya melalui pengaruh replikasi DNA. Salah satu komplikasi dari supresi replikasi DNA adalah penurunan jumlah sel, salah satunya adalah keadaan neutropenia. Demam Neutropenia/ Febrile Neutropenia (FN) adalah kondisi yang berpotensi mengancam nyawa yang didefinisikan sebagai demam dengan suhu oral tunggal 38.3°C (101°F) atau suhu 38.0°C (100.4°F) yang dipertahankan selama periode 1 jam, dikombinasikan dengan neutropenia berat yang didefinisikan sebagai jumlah neutrofil absolut (ANC) <500 sel/ mm^3 atau ANC yang diperkirakan menurun hingga <500 sel/ mm^3 selama 48 jam berikutnya.[2] FN merupakan komplikasi pada hampir 50% pasien dengan tumor padat dan pada $>80\%$ pasien dengan keganasan hematologi yang menjalani kemoterapi atau setelah transplantasi sel induk hematopoietik (HSCT) dan paling sering terjadi sebagai akibat dari translokasi bakteri usus disertai tidak adanya antimikrobiosis langsung yang mediasi oleh neutrofil dan rendahnya respons efektor sistem imun. Faktor risiko FN termasuk ANC <100 sel/ mm^3 selama >7 hari, usia lebih tua, *performance* status buruk, adanya kondisi komorbiditas, dan penyakit stadium lanjut.[3] FN dianggap sebagai keadaan darurat medis, dengan angka kematian keseluruhan sebesar 5% hingga 20%, dan dapat meningkat hingga 50% pada pasien yang mengalami syok.[4]

Dengan tidak adanya penjelasan alternatif, dokter harus berasumsi bahwa demam pada pasien dengan neutropenia akibat terapi kanker adalah akibat dari infeksi. Pendekatan diagnostik awal harus memaksimalkan peluang untuk menegakkan diagnosis klinis dan mikrobiologis yang dapat mempengaruhi pilihan dan prognosis antibakteri.[5]

Biomarker Infeksi Bakteri

Terdapat variasi yang luas pada patogen yang ditemukan terlibat dalam proses febril neutropenia. Hal ini salah satunya dijelaskan karena sumber utama patogen pada kondisi imunokompromised adalah flora endogen. Namun, banyak mikroorganisme eksogen lain dengan virulensi rendah yang dapat diperoleh dari udara atau air yang terkontaminasi atau dari kontak dengan pasien, personel, atau peralatan lain dapat menjadi invasif dan menyebabkan infeksi pada pasien dengan kondisi neutropenia. Secara historis, basil gram negatif yang muncul dari saluran pencernaan telah menjadi patogen utama pada inang neutropenia. Antara tahun 1960an hingga pertengahan tahun 1970an, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spesies, dan *Pseudomonas aeruginosa* menyumbang sebagian besar infeksi yang didokumentasikan secara mikrobiologis di sebagian besar pusat kanker. Sejak diperkenalkannya beta-laktam spektrum luas, beberapa institusi di Amerika Serikat dan Eropa telah mengalami penurunan bakteremia bakteri batang gram negatif dan peningkatan infeksi akibat kokus gram positif.[1]

Biomarker Hematologi

Jumlah Leukosit Saat terjadi infeksi bakteri, neutrofil dengan cepat direkrut ke fokus infeksi dan menginisiasi respon imun, mengikat, dan menfagositosis mikroorganisme.[6] Sejumlah besar neutrofil dikonsumsi di lokasi infeksi sehingga harus terus disuplai ke tempat yang terinfeksi dari sumsum tulang melalui aliran darah. Oleh karena itu, perubahan dinamis terjadi pada jumlah leukosit (WBC) dan neutrofil (ANC) yang mungkin terjadi mencerminkan kondisi real-time pasien dengan infeksi bakteri. Namun, belakangan ini tinjauan sistematis dan meta-analisis studi diagnostik menunjukkan bahwa sel darah putih memberikan sensitivitas (58%) dan spesifisitas 73% rendah, atau lebih rendah jika dibandingkan dengan prokalsitonin (PCT) dan

C-reactive protein (CRP).[7] Sebuah penelitian yang membandingkan WBC, ANC, dan CRP sehubungan dengan timbulnya demam menemukan bahwa CRP memiliki sensitivitas dan spesifisitasnya lebih baik dibandingkan WBC atau ANC, tanpa memandang durasi demam. Menariknya, di penelitian ini semua biomarker bekerja lebih baik dengan durasi demam >12 jam.[8]

Indeks terkait trombosit Penelitian telah mengidentifikasi trombosit sebagai salah satu komponen pertama dalam respons penyakit infeksi yang melibatkan proses fagositosis patogen atas peran dari protein yang disimpan dalam granula trombosit. Indeks trombosit yang beragam, seperti PNLR/ *platelet to neutrophil-lymphocyte ratio* (rasio trombosit terhadap neutrofil/limfosit), PNR/ *platelet to neutrophil ratio* (rasio trombosit terhadap neutrofil) dan protein yang disekresikan, seperti sP-selectin, CXCL4, CXCL7, dan serotonin, telah dipelajari sebagai penanda untuk membedakan infeksi virus dan bakteri.[9] Mengingat pasien yang datang ke UGD dengan demam dini (<12 jam), nilai PNLR lebih tinggi telah diamati pada mereka yang menderita infeksi bakteri.[10] Molekul lain yang ditemukan pada trombosit dan dapat menjadi penanda infeksi bakteri adalah CXCL7 dan sP-selectin. Kedua marker tersebut baik secara tunggal dan digabungkan, secara statistik signifikan untuk membedakan sepsis dan infeksi bakteri dari penyebab lain.[11] CXCL4 memiliki peran dalam respon imun terhadap virus, dan peningkatannya dalam aliran darah tidak signifikan pada pasien dengan infeksi bakteri. Namun nilai-nilai tersebut belum terstandarisasi dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan nilai normal pada populasi sehat dan dalam kondisi klinis yang beragam.[12]

Biomarker Inflamasi

C-Reactive protein C-reactive Protein (CRP) saat ini menjadi marker inflamasi yang paling banyak diperiksa. CRP merupakan molekul yang disintesis oleh liver setelah mendapatkan stimulasi sitokin (IL-1 Beta, IL-6 dan TNF-Alpha) dalam waktu 4-6 jam setelah terjadi kerusakan jaringan. Kadar CRP dalam darah akan mencapai puncak dalam 36-50 jam pasca stimulasi sitokin terkait sehingga nilai CRP harus diinterpretasikan dengan hati-hati ketika demam terjadi <12 jam. CRP merupakan salah satu komponen yang berperan dalam imunitas tubuh melalui aktivasi komplemen melalui jalur klasik, modulasi aktivitas fagositik sel dan meningkatkan *cell-mediated cytotoxicity*. [6]

Peningkatan kadar CRP dapat disebabkan oleh kondisi selain infeksi, misalnya trauma, keganasan, gangguan reumatologi, luka bakar dan pankreatitis sehingga nilai CRP harus diinterpretasikan dengan hati-hati dalam kasus ini.[13] Sebaliknya, penurunan atau supresi kadar CRP dapat terjadi pada kondisi gagal hati (*liver failure*) dan imunokompromais.[14] Namun demikian, beberapa penelitian menunjukkan kegunaan CRP untuk identifikasi dini demam yang merupakan akibat dari infeksi bakteri.[15] Dilema krusial dalam praktik klinis adalah ambang batas yang digunakan untuk identifikasi infeksi bakteri. Nilai batas yang sangat rendah akan menjadi sangat sensitif namun kurang spesifik, dan nilai batas yang sangat tinggi akan bersifat spesifik namun kurang sensitif. Dalam penelitian terbaru pada populasi pediatri yang dilakukan oleh Verbakel dkk., nilai batas 75 mg/L dapat digunakan sebagai ambang nilai CRP untuk menentukan pasien yang memiliki risiko lebih besar mengalami infeksi bakteri berat dan batas CRP sebesar 20 mg/L mengidentifikasi anak-anak yang berisiko rendah.

Procalcitonin Prokalsitonin (PCT) adalah prekursor protein asam amino untuk kalsitonin yang diproduksi oleh sel parafolikular. Pada kondisi normal, kadar PCT serum lebih rendah dari 0,05 ng/mL, sedangkan pada infeksi bakteri dapat meningkat

hingga 700 ng/L. Selama infeksi bakteri, tempat produksi PCT tidak terbatas pada sel neuroendokrin. Pelepasan PCT diinduksi dengan meningkatkan ekspresi gen *CALC1* pada sel di seluruh tubuh, dipicu oleh endotoksin atau faktor humoral, yaitu IL-1, TNF-alfa, dan IL-6. Konsentrasi PCT meningkat lebih cepat dibandingkan kadar CRP pada pasien SBI. Kadar PCT mulai meningkat pada 2 jam sejak awal infeksi dan mencapai puncak serum pada 24 hingga 36 jam oleh karena itu PCT telah terbukti menjadi biomarker yang lebih unggul dibandingkan dengan CRP untuk mendeteksi infeksi bakteri di UGD.[16, 6]

Cytokines dan Chemokines Interaksi reseptor mirip Tol (TLR) yang terletak di permukaan membran permukaan sel penyaji antigen (APC) dan monosit dengan kelompok *pattern recognition receptor* (PAMPs) menghasilkan inisiasi kaskade pensinyalan dan ekspresi gen yang terlibat dalam peradangan, imunitas adaptif, dan metabolisme sel. Hal ini menyebabkan ekspresi gen yang disebut “*early activation genes*” dan pelepasan sitokin (misalnya IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) serta komponen komplemen dan koagulasi.[17] Peningkatan sitokin pro dan anti-inflamasi secara sistemik pada fase awal dianggap sebagai ciri klasik proses infeksi bakteri. Sitokin dan kemokin telah dianggap sebagai biomarker infeksi bakteri yang menjanjikan karena keterlibatan awal dalam respon imun tubuh terhadap infeksi, terutama dalam beberapa tahun terakhir berkat adanya kemajuan dalam teknis pendeteksian sitokin dan kemokin dalam sampel darah. Selain itu, produksi CRP dan PCT bergantung pada pelepasan sitokin, diperkirakan bahwa pengukuran sitokin dapat memberikan evaluasi perkembangan sepsis yang lebih awal dan lebih efektif dibandingkan dengan biomarker yang digunakan secara tradisional.[18]

Salah satu sitokin yang banyak diteliti adalah IL-6 terutama dalam perannya pada inflamasi sistemik. Hal ini digambarkan sebagai sitokin pro-inflamasi fase akut, yang meningkatkan kadarnya dalam darah selama rentang waktu 6 jam pertama selama infeksi bakteri. Onset ini lebih awal dari peningkatan CRP.[19, 20]

Peran penting peningkatan kadar IL-10 dalam respons anti-inflamasi ditemukan menjadi prediktor luaran yang lebih buruk pada pasien neutropenia pasca kemoterapi dengan sepsis. Pada temuan terbaru, IL-10 muncul dengan spesifisitas tinggi dan sensitivitas sedang. Walaupun IL-6 menurun dengan cepat dalam 12 jam pertama sejak timbulnya infeksi pada darah, IL-10 cenderung bertahan lebih lama selama keadaan septik.[6]

Peran diagnostik dari biomarker secara tunggal telah banyak diteliti, namun banyak penulis menyatakan keunggulan kombinasi biomarker darah dibandingkan tes individual dalam diagnosis banding etiologi infeksi.[21, 22] Kombinasi WBC, ANC, CRP, IL-2, dan IL-6 meningkatkan sensitivitas hingga 96%, spesifisitas 81%, dan besar AUC 0,942 (CI 95%, 0,859 hingga 0,984) dalam menentukan infeksi akibat bakteri dibandingkan yang etiologi lain.[23] Demikian pula, dengan mencocokkan CRP dengan kadar IL-10 diperoleh nilai diagnostik yang lebih tinggi dalam menentukan etiologi bakteri (spesifisitas dari 77% menjadi 98%, sensitivitas 75%.[6]

Studi pendahuluan belakangan ini menunjukkan hasil yang baik mengenai spesifisitas IL-27 dalam prediksi awal infeksi bakteri pada pasien kondisi sakit kritis. Dengan menggunakan database ekspresi genom anak-anak kritis di UGD pediatrik, gen prediktor yang mengkode protein IL-27 dijelaskan; khususnya, EB13 (subunit dari IL-27), tampaknya memiliki peran prediktif yang tinggi terhadap infeksi bakteri (lebih dari 90%). Dibandingkan dengan PCT, IL-27 berkinerja lebih baik dalam membedakan infeksi bakteri dan virus. Temuan ini, meskipun masih awal, mengarah pada pertimbangan IL-27 sebagai biomarker yang efektif dalam sepsis bakterial,

menunjukkan spesifisitas 95% dalam mendeteksi infeksi.[24, 25]

Interleukines Van Houten dkk. menemukan bahwa dengan pengujian yang menggabungkan tiga biomarker, yaitu TRAIL, IP-10, dan CRP, dapat membedakan infeksi bakteri dan virus pada pasien demam dengan sensitivitas 86,7% dan spesifisitas 91,1%.[26] Dalam penelitian berbasis proteomik yang berfokus pada respon imun inang, menunjukkan bahwa kombinasi ketiga biomarker ini menunjukkan parameter diagnostik yang lebih baik dibandingkan dengan kombinasi biomarker inflamasi rutin pada pasien yang menderita demam dengan etiologi belum diketahui. Papan et al., dalam studi kohort prospektif multinasional, memvalidasi kinerja diagnostik dari TRAIL, IP-10, dan CRP dalam kohort luas pasien anak dengan infeksi saluran pernafasan atau demam tanpa etiologi yang diketahui, menunjukkan kemampuannya untuk mendukung diagnosis etiologi virus dan mengurangi resep antibiotik.[27] Interaksi antara CRP, IP-10 dan TRAIL diilustrasikan pada Fig 1

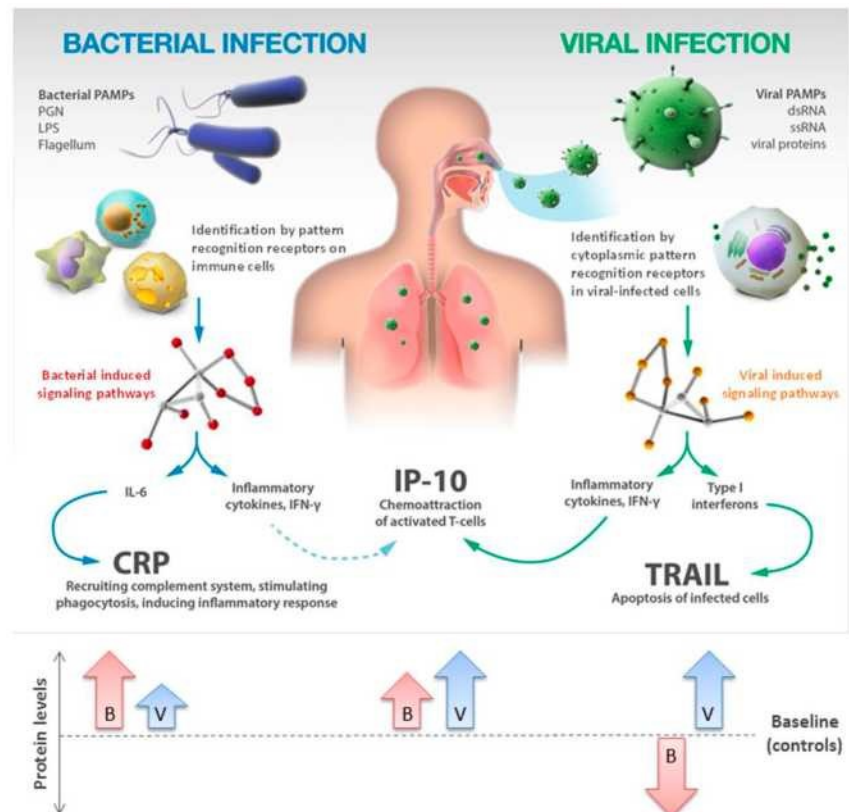


Figure 1. Interact CRP, IP-10 dan TRAIL sebagai marker infeksi

Trail *Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) adalah protein transmembran tipe II yang termasuk dalam superfamili TNF terlibat dalam regulasi respon imun bawaan dan adaptif.[28] TRAIL terlibat dalam sepsis dengan menginduksi apoptosis sel inflamasi dan menurunkan regulasi inflamasi. Banyak peneliti telah mengeksplorasi hubungan antara kadar TRAIL terlarut (sTRAIL) pada pasien septik dan risiko kematian dan menemukan bahwa tingkat sTRAIL yang rendah tampaknya dikaitkan dengan risiko kematian yang tinggi, dengan pasien yang sintas memiliki tingkat sTRAIL yang jauh lebih tinggi.[29? , 30]

IP-10 IP-10 (*Interferon-gamma-inducible protein 10*) adalah kemokin yang diekspresikan oleh sel penyaji antigen sebagai respons terhadap IFN- dan menarik sel T yang teraktivasi ke fokus peradangan.[31] Biomarker ini berperan dalam respon terhadap infeksi bakteri, khususnya dalam diagnosis dan penatalaksanaan infeksi saluran kemih, TBC, dan penyakit autoimun.[26]

Molekul Adhesi Sel

Beberapa molekul adhesi sel, termasuk presepsin, molekul diferensiasi cluster-64 (CD64), *soluble trigger receptor expressed on myeloid cell-1* (sTREM1), dan pentraxin3, untuk sementara digunakan untuk membedakan pasien sepsis dan non-septik.

Presepsin Presepsin (sCD14-ST) adalah protein yang terkait dengan pembelahan sel CD14, suatu bentuk reseptor lipopolisakarida (LPS) yang larut, yang mengenali pola molekuler terkait patogen (PAMP) dan memicu respons imun bawaan.[32, 33] Ini menjelaskan peningkatan kadarnya menjadi spesifik pada infeksi bakteri, di mana mekanisme patogenetik yang mendasarinya diekspresikan melalui aksi LPS.

Presepsin tampaknya memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang baik pada sepsis dan berkorelasi dengan mortalitas di rumah sakit pada pasien dengan sepsis dan syok septik, dengan potensi diagnostik yang dapat meningkat jika digabungkan dengan parameter klinis. Selama keadaan infeksi bakteri, konsentrasi nilai absolut meningkat dalam waktu 2 jam. Presepsin adalah satu-satunya biomarker yang jika tetap meningkat pada pasien dengan infeksi bakteri hal ini dapat dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi selama masa perawatan.[34] Namun, meskipun literatur mendukung peran potensialnya di UGD dan dalam perawatan intensif, beberapa penelitian tidak menunjukkan keunggulan presepsin dibandingkan dengan biomarker lain dalam hal sensitivitas dan spesifisitas.[35]

STREM-2 *Triggering receptor expressed on myeloid cells 1* (TREM-1) adalah reseptor imun bawaan yang memainkan peran penting dalam amplifikasi respon imun bawaan terhadap infeksi dengan menstimulasi pelepasan sitokin pro-inflamasi.[36] sTREM-1 dilepaskan dari monosit/makrofag dan neutrofil selama aktivasi. Adanya infeksi bakteri meningkatkan kadar sTREM-1. Bentuk larut dari reseptor ini, sTREM-1, dilepaskan dari membran sel dan disekresi ke dalam sirkulasi selama infeksi.[37, 38]

Tinjauan sistematis dan meta-analisis baru-baru ini mengevaluasi peran potensial sTREM sebagai pendukung dalam diagnosis infeksi bakteri. Namun, sensitivitas rendah dan spesifisitas sedang untuk sTREM-1 dalam membedakan etiologi infeksi bakteri atau virus telah dilaporkan sehingga mengurangi potensi manfaat klinisnya.[37]

Pilihan Biomarker Infeksi Bakteri pada Febril Neutropenia

Keterbatasan kecepatan dan sensitivitas kultur darah telah menciptakan usaha untuk menemukan penanda biomarker inflamasi, seperti *C-reactive Protein*, interleukin-6 dan interleukin-8, dan prokalsitonin, sebagai penanda potensial untuk memandu keputusan penggunaan antimikroba.[5] Dalam pedoman IDSA tahun 2011, data pada saat itu tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaan rutin biomarker serum ini.[39] Saat ini sudah terdapat data dari tinjauan sistematis dengan metaanalisis yang melaporkan perkiraan akurasi diagnostik untuk biomarker prokalsitonin untuk diagnosis bakteremia.[40] Dalam analisis subkelompok terhadap 320 pasien immunocompromised/neutropenic, area di bawah kurva (AUC) adalah 0,71 untuk memprediksi bakteremia (AUC 0,70 hingga 0,80 dianggap sebagai tingkat akurasi diagnostik yang baik). Sensitivitasnya adalah 66% (95% CI, 54% hingga 76%) dan

spesifisitasnya adalah 78% (95% CI ,71% hingga 83%), dengan tingkat heterogenitas statistik yang tinggi (I2= 76%). Sebuah studi tambahan menemukan bahwa *lipopolysaccharide-binding protein* (LBP) memiliki akurasi diagnostik yang serupa dengan prokalsitonin atau IL-6 untuk diagnosis infeksi.[?] Pedoman terbaru dari *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) menyimpulkan bahwa diperlukan lebih banyak penelitian sebelum biomarker seperti prokalsitonin atau LBP dapat direkomendasikan sebagai alat yang efektif untuk menentukan apakah antibiotik harus dimulai.[5]

Ringkasan

Respon inflamasi adalah mekanisme kompleks dimana banyak faktor biokimia dan imunologi berkontribusi terhadap respon host pada infeksi bakteri. Menyempurnakan biomarker dapat bermanfaat dalam penatagunaan antimikroba sehingga peresepan dan dosis antibiotik lebih tepat. CRP dan prokalsitonin masih merupakan biomarker yang paling banyak digunakan di UGD untuk diagnosis infeksi bakteri. Sensitivitas keduanya meningkat jika digabungkan sehingga masuk akal untuk mempertimbangkan keduanya dalam evaluasi pasien dengan keluhan utama demam.

References

1. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005;103(6):1103–1113. doi:10.1002/cncr.20890.
2. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *Journal of Oncology Practice*. 2019;15(1):19–24. doi:10.1200/jop.18.00269.
3. Baluch A, Shewayish S. Infections in Neutropenic Cancer Patients. *Infect Neutropenic Cancer Patients*. 2019;.
4. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia: Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(5):465–471. doi:10.1200/jco.2014.57.2347.
5. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(14):1443–1453. doi:10.1200/jco.2017.77.6211.
6. Bernardi L, Bossù G, Dal Canto G, Gianni G, Esposito S. Biomarkers for Serious Bacterial Infections in Febrile Children. *Biomolecules*. 2024;14(1):97. doi:10.3390/biom14010097.
7. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, Wu JY, Chang SS, Tasi KC, et al. Comparison of the Test Characteristics of Procalcitonin to C-Reactive Protein and Leukocytosis for the Detection of Serious Bacterial Infections in Children Presenting With Fever Without Source: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine*. 2012;60(5):591–600. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.05.027.
8. Pratt A, Attia MW. Duration of fever and markers of serious bacterial infection

- inyoung febrile children. *Pediatrics International*. 2007;49(1):31–35. doi:10.1111/j.1442-200x.2007.02316.x.
9. Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(4):264–274. doi:10.1038/nri2956.
10. Vassiliou AG, Mastora Z, Orfanos SE, Jahaj E, Maniatis NA, Koutsoukou A, et al. Elevated biomarkers of endothelial dysfunction/activation at ICU admission are associated with sepsis development. *Cytokine*. 2014;69(2):240–247. doi:10.1016/j.cyto.2014.06.010.
11. Zonneveld R, Martinelli R, Shapiro NI, Kuijpers TW, Plötz FB, Carman CV. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults. *Critical Care*. 2014;18(1). doi:10.1186/cc13733.
12. Heijnen H, van der Sluijs P. Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules ... or not? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(12):2141–2151. doi:10.1111/jth.13147.
13. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(12):1805–1812. doi:10.1172/jci200318921.
14. Dyer EM, Waterfield T, Baynes H. How to use C-reactive protein. *Archives of disease in childhood - Education practice edition*. 2018;104(3):150–153. doi:10.1136/archdischild-2018-315079.
15. Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, De Sutter A, Aertgeerts B, Bullens DMA, et al. Point-of-care C reactive protein to identify serious infection in acutely ill children presenting to hospital: prospective cohort study. *Archives of Disease in Childhood*. 2017;103(5):420–426. doi:10.1136/archdischild-2016-312384.
16. Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(2):447. doi:10.3390/ijms18020447.
17. Jarczак D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Frontiers in Medicine*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.628302.
18. Boscarino G, Migliorino R, Carbone G, Davino G, Dell’Orto VG, Perrone S, et al. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. *Antibiotics*. 2023;12(8):1233. doi:10.3390/antibiotics12081233.
19. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Critical Care*. 2022;26(1). doi:10.1186/s13054-021-03862-5.
20. Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL. Biomarkers for Sepsis: What is and What Might Be? *Biomarker Insights*. 2015;10s4:BMI.S29519. doi:10.4137/bmi.s29519.
21. Theodosiou AA, Mashumba F, Flatt A. Excluding Clinically Significant Bacteremia by 24 Hours in Otherwise Well Febrile Children Younger Than 16 Years. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(9):e203–e208. doi:10.1097/inf.0000000000002359.
22. Tamelytė E, Vaičekauskienė G, Dagys A, Lapinskas T, Jankauskaitė L. Early Blood Biomarkers to Improve Sepsis/Bacteremia Diagnostics in Pediatric Emergency Settings. *Medicina*. 2019;55(4):99. doi:10.3390/medicina55040099.

23. Zeng G, Chen D, Zhou R, Zhao X, Ye C, Tao H, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(7). doi:10.1002/jcla.24505.
24. Hanna WJ, Berrens Z, Langner T, Lahni P, Wong HR. Interleukin-27: a novel biomarker in predicting bacterial infection among the critically ill. *Critical Care*. 2015;19(1). doi:10.1186/s13054-015-1095-2.
25. Wong HR, Cvijanovich NZ, Hall M, Allen GL, Thomas NJ, Freishtat RJ, et al. Interleukin-27 is a novel candidate diagnostic biomarker for bacterial infection in critically ill children. *Critical Care*. 2012;16(5):R213. doi:10.1186/cc11847.
26. van Houten CB, de Groot JAH, Klein A, Srugo I, Chistyakov I, de Waal W, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(4):431–440. doi:10.1016/s1473-3099(16)30519-9.
27. Papan C, Argentiero A, Porwoll M, Hakim U, Farinelli E, Testa I, et al. A host signature based on TRAIL, IP-10, and CRP for reducing antibiotic overuse in children by differentiating bacterial from viral infections: a prospective, multicentre cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(5):723–730. doi:10.1016/j.cmi.2021.10.019.
28. Gyurkovska V, Ivanovska N. Distinct roles of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in viral and bacterial infections: from pathogenesis to pathogen clearance. *Inflammation Research*. 2016;65(6):427–437. doi:10.1007/s00011-016-0934-1.
29. Papan C, Sidorov S, Greiter B, Bühler N, Berger C, Becker S, et al. Combinatorial Host-Response Biomarker Signature (BV Score) and Its Subanalytes TRAIL, IP-10, and C-Reactive Protein in Children With *Mycoplasma pneumoniae* Community-Acquired Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. 2023;doi:10.1093/infdis/jiad573.
30. Ashkenazi-Hoffnung L, Oved K, Navon R, Friedman T, Boico O, Paz M, et al. A host-protein signature is superior to other biomarkers for differentiating between bacterial and viral disease in patients with respiratory infection and fever without source: a prospective observational study. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases*. 2018;37(7):1361–1371. doi:10.1007/s10096-018-3261-3.
31. Ashkenazi-Hoffnung L, Livni G, Scheuerman O, Berger I, Eden E, Oved K, et al. Differential Serum and Urine CRP, IP-10, and TRAIL Levels in Pediatric Urinary Tract Infection. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9. doi:10.3389/fped.2021.771118.
32. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I, et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*. 2021;doi:10.7759/cureus.15019.
33. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Tavoulareas G, Mainas E, Toutouzas K, Mathas C, et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker of severe bacterial infections and COVID-19. *Scientific Reports*. 2023;13(1). doi:10.1038/s41598-023-30807-5.
34. Wu CC, Lan HM, Han ST, Chaou CH, Yeh CF, Liu SH, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive

- protein: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Intensive Care*. 2017;7(1). doi:10.1186/s13613-017-0316-z.
35. Romualdo L, Torrella PE, González MV, Sánchez R, Holgado AH, Freire A, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(7-8):505–508. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.02.011.
 36. Smok B, Domagalski K, Pawłowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. *Mediators of Inflammation*. 2020;2020:1–8. doi:10.1155/2020/8201585.
 37. Esposito S, Di Gangi M, Cardinale F, Baraldi E, Corsini I, Da Dalt L, et al. Sensitivity and Specificity of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, Midregional Proatrial Natriuretic Peptide and Midregional Proadrenomedullin for Distinguishing Etiology and to Assess Severity in Community-Acquired Pneumonia. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0163262. doi:10.1371/journal.pone.0163262.
 38. Balanza N, Erice C, Ngai M, Varo R, Kain KC, Bassat Q. Host-Based Prognostic Biomarkers to Improve Risk Stratification and Outcome of Febrile Children in Low- and Middle-Income Countries. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8. doi:10.3389/fped.2020.552083.
 39. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):e56–e93. doi:10.1093/cid/cir073.
 40. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(5):474–481. doi:10.1016/j.cmi.2014.12.026.