

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۳ شماره ۵ آذر و دی ۱۳۹۰ صفحات ۶۵-۶۱

همبستگی پروکلستونین با WBC، ESR و CRP قبل و بعد از درمان سندرم پاسخ التهابی سیستمیک در کودکان زیر ۳ سال

معصومه عابدینی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، سنندج، ایران
عبدالرحیم افخم زاده: گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، عضو مرکز تحقیقات کبد و گوارش، دانشگاه علوم پزشکی، سنندج، ایران، نویسنده رابط:
Email: afkhama@gmail.com

سعید ستاری: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، سنندج، ایران
عباس احمدی: گروه هماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، سنندج، ایران
اسماعیل ایزدپناه: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، سنندج، ایران
رضا جانمردی: گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۸۹/۶/۱۶، پذیرش: ۹۰/۲/۱۱

چکیده

زمینه و اهداف: سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) یکی از علل عمده بیماری و مرگ و میر در بخش کودکان است و مهم ترین و شایع ترین علت SIRS عفونت ها هستند. این مطالعه به بررسی همبستگی بین CBC, ESR, CRP و پروکلستونین در SIRS در کودکان زیر ۳ سال می پردازد.

مواد روش ها: جامعه مورد مطالعه ۵۰ کودک ۳۶-۱ ماهه بستری در بخش کودکان بیمارستان بعثت بود. روش نمونه گیری سرشماری بود. آزمایش CBC با دستگاه سل کانتر انجام شد، ESR به روش وسترن گرین، CRP به روش نیمه کمی و کشت خون در محیط مونوفازیک صورت گرفت. پروکلستونین با روش ایمونوکروماتوگرافی نیمه کمی بوسیله کیت های BRAHMS, PCT-Q اندازه گیری شد. داده ها پس از جمع آوری وارد رایانه شده و با استفاده از نرم افزار SPSS ضریب همبستگی پیرسون ارتباط بین متغیرها بررسی گردید. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها: پروکلستونین روز اول (قبل از درمان) با CRP همبستگی خوب و با ESR همبستگی متوسط داشت، در حالی که با WBC همبستگی نداشت. ولی در روز سوم درمان، پروکلستونین با هیچ کدام از مارکرها WBC، ESR و CRP همبستگی نداشت.
نتیجه گیری: در شروع درمان و جهت تایید تشخیص وجود SIRS، پروکلستونین و CRP دارای بیشترین ارزش هستند. جهت پیگیری درمان و ارزیابی چگونگی پاسخ به درمان، پروکلستونین مارکر بهتری است.

کلید واژه ها: سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS)، همبستگی، WBC، ESR، CRP، پروکلستونین

مقدمه

می شود. ۶۴ درصد موارد در بخش های ICU روی می دهد و ۲۰/۶ درصد موارد، اکتسابی از اجتماع است. علایم آن بسیار متغیر بوده و براساس سن، بیماری زمینه ای، دوره عفونت و نوع میکروارگانیسم متفاوت است. علایم از یک تب بدون کانون تا لرز، تهوع، استفراغ، اسهال، راش و پتشی و تغییرات هوشیاری بسته به شدت بیماری و زمان مراجعه متفاوت است (۲). WBC ≥ 15000 و کمتر از 5000 در سن زیر یک سال و کمتر از 6000 در

سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) از علل عمده ابتلا و مرگ و میر در بخش کودکان است که مهم ترین و شایع ترین علت آن عفونت ها هستند و با هیپر یا هیپوترمی، تاکی کاردی، تاکی پنه و کاهش یا افزایش گلبول های سفید خون مشخص می شود و در صورتی که همراه هیپوتانسیون باشد تحت عنوان سپسیس شناخته می شود (۱). سپسیس بیماری جدی و تهدیدکننده حیات است که توسط طیف وسیعی از باکتری های گرم مثبت و گرم منفی ایجاد

یک روش سریع و قابل اعتماد برای شروع و قطع درمان آنتی-بیوتیکی مطرح کرده است (۱۴). تحقیقات انجام گرفته در ایران نقش پروکلسیتونین را در مننژیت و عفونت ادراری کودکان نشان داده است (۱۵ و ۱۶). از آنجا که کشت خون در ۳۰ درصد موارد مثبت می شود که در مراکز ما بسیار کمتر از این مقدار است از مجموعه علایم بالینی و تعداد نوتروفیل ها در WBC و همچنین CRP و ESR به عنوان استاندارد پایه استفاده می شود. از طرف دیگر در مطالعه تانگ و همکاران طی یک مرور سیستماتیک روی ۱۸ مطالعه بیان شده که پروکلسیتونین قادر به افتراق سپسیس باکتریال از سایر علل غیر باکتریال ایجاد کننده پاسخ التهابی سیستمیک نیست (۱۷). با توجه به اینکه یکی از مهمترین فاکتورها در کاهش ابتلا و مرگ و میر کودکان مبتلا به سپسیس و SIRS تشخیص سریع و درمان مناسب و صحیح است، یافتن روش های موثرتر و قاطع تر در تشخیص الزامی است و با توجه به اینکه طی مطالعات انجام شده نقش پروکلسیتونین بسیار امیدوارکننده بوده است، بخصوص طی ۱۲ ساعت اول که در آن پروکلسیتونین بالا رفته ولی CRP هنوز مثبت نشده و تغییرات WBC و ESR نیز ایجاد نشده اند (۱۷ و ۱۸). این مطالعه با هدف بررسی همبستگی بین CRP، ESR، و WBC با پروکلسیتونین در SIRS کودکان زیر ۳ سال طراحی و اجرا گردید.

مواد روش ها

جامعه مورد مطالعه کودکان ۱ تا ۳۶ ماهه بستری در بخش کودکان بیمارستان بعثت سمنان بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل: تب 37.7°C و بالاتر آگریلاری در کودکان ۱ تا ۳ ماهه، تب بالاتر از 38.5°C آگریلاری در کودکان ۳ ماه تا ۳ سال، شمارش گلبولهای سفید بالاتر از 15000 و یا کمتر از 5000 در اطفال زیر ۱ سال، و WBC کمتر از 6000 در کودکان ۱-۳ ساله، ضربان قلب بیشتر از 120 در کمتر از ۱ سال و بیشتر از 110 در کودکان ۱ تا ۳ ساله، تعداد تنفس بیشتر از 40 در کمتر از ۱ سال و بیشتر از 30 در ۱ تا ۳ ساله، درجه حرارت بیشتر از 38 و کمتر از 36 درجه سانتی گراد بودند. بیمارانی که معیار کامل SIRS را داشتند، وارد مطالعه شدند. معیار خروج از مطالعه شامل وجود SIRS به همراه هیپوتانسیون بود که سپسیس تلقی می شود. ۵۰ کودک که دارای معیارهای بالینی SIRS بودند، به عنوان نمونه انتخاب شدند. روش نمونه گیری سرشماری بود. از هر کودک ۲ نمونه (اولی قبل از شروع درمان و دومی ۷۲ ساعت بعد) تهیه شد. این دو نمونه از نظر سطح پروکلسیتونین، CBC، ESR، CRP بررسی شدند. روز سوم پس از شروع درمان مجدداً CBC، ESR، CRP و PCT اندازه گیری شد و ارزیابی بالینی از بیماران به عمل آمد و نتایج بالینی و آزمایشگاهی مقایسه گردید. داده ها پس از جمع آوری وارد رایانه شده و با استفاده از نرم افزار SPSS و آمار توصیفی و تحلیلی و ضریب همبستگی پیرسون خطی ارتباط بین متغیر بررسی گردید.

فاصله ۱ تا ۳ سالگی، ضربان قلب بیشتر از 120 تا یک سالگی و بیشتر از 110 در فاصله ۱ تا ۳ سالگی، تعداد تنفس بیشتر از 40 تا یک سالگی و بیشتر از 30 در فاصله ۱ تا ۳ سالگی و حرارت بیشتر از 38 و کمتر از 36 درجه سانتی گراد مطرح کننده SIRS است (۲). نمونه هایی از مایع مغزی نخاعی (CSF)، ادرار و سایر محل های در دسترس که احتمال عفونت در آنها به عنوان منبع اولیه بیماری وجود دارد، تهیه شد. از آنجا که تشخیص و درمان SIRS و سپسیس از اورژانس های کودکان می باشد، در موارد مشکوک، درمان دارویی بلافاصله پس از بستری شدن در بیمارستان اندیکاسیون دارد. زیرا تاخیر در شروع درمان پیش آگهی بیماری را بدتر می کند. در صورت عدم درمان SIRS ۱۰-۵ درصد مننژیت، ۱۰ درصد علایم لوکالیزه و ۳۰ درصد باکتری می مداوم پیدا می کنند (۳). نکته چالش برانگیز این است که سپسیس فاقد علایم اختصاصی بوده و کشت های میکروبی بخصوص کشت خون به دلایل مختلف از جمله مصرف خودسرانه آنتی بیوتیک قبل از مراجعه به پزشک و انجام آزمایش ها غالباً منفی می باشد. از طرفی کشت نیاز به حداقل ۵ سی سی خون در دو نوبت دارد که با توجه به سن شیر خوار، حجم قابل توجهی است و همچنین کشت خون ۴۸ ساعت زمان نیاز است. علاوه بر این برای بسیاری از باکتری ها محیط اختصاصی لازم است که در اکثر مراکز وجود ندارد و ممکن است کشت خون در مراحل اولیه منفی باشد. از طرف دیگر کشت میکربی، پاسخ التهابی میزبان و اختلالات ارگانها را نشان نمی دهد (۴). بیومارکرهای زیادی جهت تشخیص زودرس سپسیس پیشنهاد شده است از جمله IL6, IL8, TNF alpha و پروکلسیتونین که مطالعات گسترده ای روی آنها انجام شده است، ولی در کتب مرجع پزشکی هنوز بر WBC, ESR, CRP تاکید شده است. پروکلسیتونین می تواند به عنوان مارکری برای تشخیص سپسیس به کار رود و با شدت آسیب ارگانها و شدت بیماری ارتباط دارد. در میان بیومارکرهای یاد شده در مقالات منتشر شده، توجه روزافزونی به پروکلسیتونین وجود دارد (۵).

پروکلسیتونین (PCT) یک پروتئین اولیه در سنتز کلسیتونین است. هرچند کلسیتونین توسط سلولهای C تیروئید ساخته می شود، ولی پروکلسیتونین به وسیله سلولهای متعدد و ارگانهای مختلف در پاسخ به عفونت های باکتریایی تولید می گردد (۶ و ۷). پروکلسیتونین در عفونت های ویروسی، عفونت های موضعی، اختلالات آلرژیک، بیماری های اتوایمیون و یا دفع پیوند افزایش پیدا نمی کند. موارد افزایش آن علاوه بر عفونت های سیستمیک باکتریال، جراحی های بزرگ، ترومای شدید و سوختگی در نوزادان است (۸-۱۰). در دهه اخیر مطالعات متعددی بر روی پروکلسیتونین به ویژه در بخش های مراقبت ویژه (ICUs) انجام شده است که نتیجه آنها حاکی از اهمیت ویژه پروکلسیتونین در مقایسه با IL6, IL8, CRP و شمارش نوتروفیل ها در تعیین سیر و پیش آگهی سپسیس و SIRS می باشد (۱۱-۱۳) و آن را به عنوان

جدول ۲، ضرایب همبستگی پروکلسیتونین با CBC و ESR و CRP را در روز اول و روز سوم نشان می‌دهد. هم چنان که از جدول پیداست، پروکلسیتونین روز اول (قبل از درمان) با CRP همبستگی خوب و با ESR همبستگی متوسط داشت، در حالی که با WBC همبستگی نداشت. ولی در روز سوم درمان، پروکلسیتونین با هیچ کدام از CBC و ESR و CRP همبستگی نداشت.

جدول ۲: ضرایب همبستگی پیوسون پروکلسیتونین با CBC و ESR و CRP در روز اول و روز سوم

پروکلسیتونین	روز اول R	P	روز سوم R	P
WBC	۰/۱۱۴	۰/۴	۰/۰۸۴	۰/۵
ESR	۰/۲۸۹	۰/۰۴	۰/۰۳۶	۰/۸
CRP	۰/۶۵۲	۰/۰۱	۰/۰۷۵	۰/۶

بحث

در آزمایش دوم که سه روز بعد از شروع درمان انجام شده، تمام موارد پروکلسیتونین به حد نرمال رسید که نمایانگر کاهش سریع پروکلسیتونین بعد از شروع درمان و پاسخ بالینی بوده است. در حالی که ۱۸ نفر از بیماران بعد از سه روز WBC غیرطبیعی و ۶ بیمار ESR غیرنرمال و ۱۰ نفر CRP غیرطبیعی داشته‌اند که نشان دهنده تغییرات آهسته تر این مارکرها نسبت به پروکلسیتونین است (جدول ۱). به عبارت دیگر پروکلسیتونین جهت پیگیری درمان و ارزیابی چگونگی پاسخ به درمان مناسب تر است. بنابراین در شروع درمان و جهت تایید تشخیص وجود SIRS، پروکلسیتونین و CRP دارای بیشترین ارزش هستند و WBC ارزش کمتری دارد. البته با توجه به اینکه پروکلسیتونین طی ۶ ساعت اول پس از شروع بیماری افزایش می‌یابد و افزایش آن سریع تر از CRP صورت می‌گیرد، مارکر بهتری است.

جدول ۲ ضرایب همبستگی را در روز اول و سوم (قبل و بعد از شروع درمان) نشان می‌دهد. پروکلسیتونین با CRP همبستگی خوب و با ESR همبستگی متوسط داشت، در حالی که با WBC همبستگی نداشت. در مورد ESR که همبستگی کمتری داشت می‌توان گفت چون افزایش آن کندتر از پروکلسیتونین و CRP می‌باشد، بنابراین جهت تشخیص در ۲۴ ساعت اول بستری نمی‌توان به آن تکیه کرد. هرچند مثبت بودن آن دارای ارزش است، ولی موارد منفی ردکننده نیست.

در مطالعه سیادت و همکاران (۱۳۸۴) که ارزش تشخیصی پروکلسیتونین در افتراق مننژیت باکتریال از غیرباکتریال را در ۴۰ کودک مبتلا به مننژیت بررسی کرده، تفاوت آماری معنی دار بوده است (۱۵). در مطالعه نیکفر و همکاران در دانشگاه تهران کاربرد پروکلسیتونین در عفونت‌های ادراری کودکان بررسی شده و ارجحیت معنی داری برای پروکلسیتونین نسبت به CRP به دست آمده است که با نتایج مطالعه حاضر سازگار است (۱۶).

این طرح پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان شروع شد و در تمام مراحل کار اصول اخلاقی رعایت گردید.

گرفتن شرح حال و معاینه بالینی توسط رزیدنت کودکان انجام شد. آزمایش CBC با دستگاه سل کانتر Sysmex KX21 انجام شد. ESR به روش وسترن گرین، CRP به روش نیمه کمی و کشت خون در محیط مونوفازیک صورت گرفت. پروکلسیتونین با روش ایمونوکروماتوگرافی نیمه کمی بوسیله کیت‌های BRAHMS, PCT-Q اندازه گیری شد. داده ها پس از جمع آوری وارد رایانه شده و از طریق نرم افزار SPSS و به وسیله ضریب همبستگی و رگرسیون خطی تجزیه و تحلیل صورت گرفت.

یافته ها

میانگین سنی کودکان مورد مطالعه ۱۷/۰۱ ماه با انحراف معیار ۱۰/۱۴ ماه بود. از این ۵۰ کودک، ۲۹ نفر (۵۸ درصد) پسر و ۲۱ (۴۲ درصد) دختر بودند. پروکلسیتونین روز اول درمان در ۱۷ کودک (۳۴ درصد) طبیعی و در ۳۳ نفر (۶۶ درصد) غیرطبیعی بود. شمارش گلبول های سفید خونی در ۷ نفر طبیعی و در ۴۳ کودک غیرنرمال بود. CRP روز اول در ۲۲ کودک نرمال و در ۲۸ نفر غیر نرمال بود. ESR در ۳۷ کودک نرمال و ۱۳ نفر غیرنرمال بودند. و کودکان با ESR نرمال ۳۷ نفر و غیرنرمال ۱۳ نفر بودند. در آزمایش دوم که سه روز بعد از شروع درمان انجام شده، تمام موارد پروکلسیتونین به حد نرمال رسید، در حالی که ۱۸ نفر از بیماران بعد از سه روز WBC غیر طبیعی و ۶ بیمار ESR غیرنرمال و ۱۰ نفر CRP غیر طبیعی داشته اند. قابل ذکر است که کلیه بیماران در روز سوم پس از شروع درمان آنتی بیوتیک از نظر بالینی بهبود واضحی داشتند (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه نتایج پروکلسیتونین و CBC و ESR و CRP قبل و بعد از درمان SIRS

متغیر	روز اول تعداد (درصد)	روز سوم تعداد (درصد)	P
WBC			
طبیعی	۷(۱۴)	۳۲(۶۴)	۰/۰۲
غیرطبیعی	۴۳(۸۶)	۱۸(۳۶)	
ESR			
طبیعی	۳۷(۷۴)	۴۴(۸۸)	۰/۰۵
غیرطبیعی	۱۳(۲۶)	۶(۱۲)	
CRP			
طبیعی	۲۱(۴۲)	۴۰(۸۰)	۰/۰۴
غیرطبیعی	۲۹(۵۸)	۱۰(۲۰)	
پروکلسیتونین			
طبیعی	۱۷(۳۴)	(۱۰۰)	<۰,۰۰۱
غیرطبیعی	۳۳(۶۶)	۰(۰)	

تجویز می شود) باعث افزایش مدت بستری و مقاومت میکروبی و افزایش عوارض دارویی و هم چنین ابتلای به عفونت بیمارستانی می گردد. در تحقیق مارک و همکاران در فرانسه پروکلسیتونین باعث کاهش مصرف آنتی بیوتیک به هنگام شیوع مننژیت ویرال در کودکان شده است (۲۲).

از محدودیت های ما در این مطالعه عدم امکان استفاده از PCR به عنوان استاندارد طلایی اثبات عفونت بود. محدودیت دیگر به علت عدم همکاری والدین کودکان جهت انجام آزمایش های تکراری برای پیگیری، امکان تکرار آزمایش و پیگیری نبود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان که هزینه این طرح را تامین نمودند، تشکر و قدردانی می گردد. در ضمن این مقاله استخراج شده از پایان نامه دستیاری می باشد.

References

1. Feign textbook of pediatric infectious disease. 5th ed. PP: 810-824.
2. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. 2004; PP: 841-850 & 793-795.
3. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(3): 396-402.
4. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatric Infect Dis J* 1999; **18**(10): 875-881.
5. Galetto A, Lacour A, Zamora SA, Gervaix A. Procalcitonin, IL 6, IL 8, IL 1 receptor antagonist & CRP as identifications of serious bacterial infections with fever without localizing sign. *Eur J Pediatric* 2001; **165**: 95-100.
6. Maruna P, Nedelniková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiology Res* 2000; **49** Suppl 1: 57-61.
7. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin, a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; **25**(6): 329-334.
8. Von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Palau N. Procalcitonin-a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* 1998; **24**(8): 745-750.
9. Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Küssner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998; **15**(3): 260-265.
10. Meisner M, Tschalkowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; **24**(7): 680-684.
11. 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.
12. Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatric* 2001; **160**(2): 95-100.
13. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(3): 396-402.
14. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; **4**(1): 21-25.
15. Sedighi I, Rahimi H, Kadkhodaei A, Siadati A. Evaluation of sensitivity and specificity of CSF Procalcitonin levels in differentiation of bacterial and viral Meningitis in children older than two months, Markaz Tebbi Hospital, 1382-83. *Journal of Tehran Faculty of Medicine* 2005; **3**(63): 255-262.
16. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS. 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): 221-226.
17. Tang Benjamin, Eslick GD, Ceag JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically

در مجموع می توان گفت که پروکلسیتونین و CRP بیشتر از دو مارکر دیگر در روز اول بیماری ارزشمند هستند و در میان این دو، پروکلسیتونین ارزش بیشتری دارد که این نتیجه با مطالعه ری و همکاران که روی ۹۶ کودک بستری در بخش مراقبت ویژه انجام شد و پروکلسیتونین در تشخیص SIRS برتری مشخصی نسبت به CRP داشت، همخوانی دارد (۱۹). در مطالعه ارکادر و همکاران (۲۰۰۶) پروکلسیتونین در افتراق SIRS از سپسیس مفید تشخیص داده شد و نقطه cut off برای پروکلسیتونین ۲ ng/ml به دست آمد (۲۰). در مطالعه آسیکات و همکاران (۱۹۹۳) مشخص گردید که میزان پروکلسیتونین در افراد سالم بسیار اندک می باشد و متعاقب عفونت های باکتریال افزایش پیدا می کند که بسته به شدت بیماری افزایش آن نیز بیشتر خواهد شد (۲۱). نکته جالب اینکه در مطالعه حاضر هر ۵۰ بیمار دارای کشت خون منفی بوده اند و درمان به صورت تجربی شروع شده و استفاده بی رویه از آنتی بیوتیک ها (که معمولاً حداکثر طول مدت توصیه شده برای درمان

- ill patients: systematic review and Meta – analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(3): 210 – 217.
18. López Sastre JB, Pérez Solís D, Roqués Serradilla V, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Krauel Vidal Xet al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006; 18(6): 16.
 19. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007; 33(3): 477-484.
 20. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 2006; 91(2): 117-120.
 21. 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): 515-518.
 22. Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116(4): 538-542.