مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
سال ۶۳، شماره ۳، صفحات ۲۵۵ تا ۲۶۲، (۱۳۸۴)

ارزش تشخیصی سطح سرمی پروکلسیتونین در افتراق مننژیت باکتریال از غیرباکتریال در کودکان یک ماهه تا ۱۸ ساله مرکز طبی کودکان، ۸۳-۱۳۸۲

دکتر ایرج صدیقی (فوق تخصص)*، دکتر حمید رحیمی (فوق تخصص)، دکتر آرزو کدخدایی (انترن)***، دکتر احمد سیادتی (فوق تخصص)*****

* گروه عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی همدان
** گروه عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
*** گروه عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: تشخیص مننژیت باکتریال مشکل است بخصوص در کودکان کوچکتر که علائم و نشانه‌ها اغلب غیر اختصاصی هستند، و به علت عارضه و مرگ و میر بالایی که دارد تشخیص زودرس آن حائز اهمیت است. اخیراً از پروکلسیتونین بعنوان یک مارکر عفونتهای شدید برای افتراق مننژیت باکتریال از غیر باکتریال استفاده شده است. هدف از این مطالعه تعیین ارزش تشخیصی سطح پروکلسیتونین در سرم در افتراق مننژیت باکتریال از غیر باکتریال میباشد.

مواد و روشها: در یک مطالعه از نوع بررسی تست تشخیصی، سطح پروکلسیتونین سرم در ۴۳ کودک بزرگتر از دو ماه مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان سنجیده شد بیماران براساس نتیجه Universal bacterial PCR به دو گروه مننژیت باکتریال (۱۱ نفر) و غیر باکتریال (۳۲ نفر) دسته بندی شدند. سپس سطح پروکلسیتونین بین دو گروه با تست آماری Mann- Whitney test مقایسه گردید.

یافته ها: سطح پروکلسیتونین در گروه مننژیت باکتریال نسبت به غیر باکتریال به طور معنی دار بالاتر بود (به ترتیب۱۳/۷±۱۲/۸ و ۰/۰۹، P <۰/۰۰۰). با در نظر گرفتن غلظت ۰/۵ ng/ml < بعنوان مارکر عفونت باکتریال حساسیت و ویژگی به ترتیب ۱۰۰٪ و ۹۷/۱٪ بودند.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: براساس نتایج به دست آمده میتوان از سنجش پروکلسیتونین در سرم برای افتراق مننژیت باکتریال از غیر باکتریال استفاده کرد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-23]

مقدمه

شایعترین علت تب همراه با علایم و نشانه‌های بیماری سیستم اعصاب مرکزی (CNS) عفونت حاد سیستم اعصاب مرکزی است (۱) که می‌تواند توسط انواع پاتوژن‌ها (باکتری ها، ویروس ها، قارچها و...) ایجاد شده باشد.

به علت عوارض زیاد و مهم و همچنین نقشی که درمان در پیشگیری از عوارض دارد، در هر شیرخوار تبدار همراه با تغییرات سطح هوشیاری و یا سایر اختلالات عصبی باید منژیت باکتریال جزء تشخیص‌های افتراقی قرار گرفته و اقدامات لازم جهت اثبات این تشخیص به عمل آید. (۲،۱). تشخیص منژیت باکتریال مشکل است بخصوص در کودکان کوچکتر که علایم و نشانه‌ها اغلب غیراختصاصی هستند (۳،۲،۱). با توجه به غیراختصاصی بودن علایم و معاینات بالینی و اهمیت موضوع تشخیص منژیت باکتریال اقدامات تشخیصی بیشتری لازم است که اولین قدم در امر تشخیص آنالیز، اسمیر و کشت CSF می‌باشد (۳،۲،۱). شمارش گلبولهای سفید و شمارش افتراقی آنها در CSF، غلظت پروتئین و قند CSF فاقد حساسیت و اختصاصی بودن کافی جهت تایید یا رد منژیت باکتریال می‌باشند (۳،۲،۱، ۵). حساسیت رنگ آمیزی گرم CSF بین ۹۰-۷۰٪ (۱) یا تقریبا ۸۰٪(۳) گزارش شده است و تشخیص قطعی با کشت مثبت CSF امکان پذیر است که در صورت عدم دریافت آنتی بیوتیک قبل از انجام LP می‌شوند قبل از انجام LP در ۸۰-۷۰٪ موارد مثبت می‌شود (۲). اما طبق آمار بین ۵۰-۲۵٪ کودکانی که به علت منژیت باکتریال LP می‌شوند قبل از انجام LP آنتی بیوتیک خوراکی دریافت داشته اند(۱) (Partially Treated meningitis)، که در این موارد میزان مثبت شدن رنگ آمیزی گرم و کشت CSF کاهش یافته و در مورد کشت CSF به زیر ۵۰٪ می‌رسد (۲). علی رغم مطمئن بودن انجام LP در اکثر موارد، گاهی از اوقات به علت شرایط خاص بیمار نیاز به تعویق انداختن LP می‌باشد که در این موارد توصیه به شروع آنتی بیوتیک تزریقی می‌شود که متعاقبا آن استریل شدن CSF سریعاً رخ داده و در مورد منگوکوک در عرض ۲ ساعت و در مورد پنوموکوک در عرض ۴ ساعت پس از شروع آنتی بیوتیک CSF استریل می‌گردد (۶). تمام موارد فوق بیانگر نیاز به روشهای تکمیلی جهت تایید و یا رد منژیت باکتریال است (۷،۸).

اخیرا تحقیقاتی در مورد پروکلسیتونین در تشخیص عفونت‌های شدید باکتریال و از جمله منژیت باکتریال صورت گرفته است. پروکلسیتونین (PCT) یک گلیکوپروتئین ۱۱۶ اسید آمینه ای می‌باشد که تحت شرایط نرمال توسط سلول‌های C غده تیروئید به عنوان پیش ساز هورمون کلسی تونین ساخته می‌شود و پس از شکسته شدن در بافتهای ریه و پانکراس منجر به تولید کلسی تونین و دو مولکول دیگر می‌شود (۹-۱۱). مقادیر PCT در گردش خون عموما خیلی پایین است و در افراد طبیعی عمدتا کمتر از ng/ml ۰/۰۱ می‌باشد (۱۲). در طی عفونتهای ویروسی و بیماری‌های التهابی سطح سرمی PCT بطور مختصر افزایش می‌یابد ولی به ندرت به مقادیر بالاتر از ng/ml ۱ می‌رسد. اما در عفونتهای شدید باکتریایی سطح سرمی PCT تا ng/ml ۲۰۰-۲۰ افزایش می‌یابد و این تغییر عمده در غلظت PCT در سرم آنرا به مارکر سودمندی بخصوص در امر تشخیص و احتمالا در تعیین پیش آگهی عفونتهای باکتریایی تبدیل کرده است (۱۳). برای اولین بار ژندرل و همکاران[۱۷] در سال ۱۹۹۳ ارزش پروگنوستیک PCT در شدت و سیر پاسخهای التهابی به عفونت‌های باکتریال و قارچی را نشان دادند. پس از آن در مطالعات متعدد، همراهی نزدیک سطح سرمی PCT با عفونتهای باکتریال تهاجمی شدید و کاهش آن پس از درمان آنتی بیوتیکی مناسب نشان داده شد (۱۱، ۲۲-۱۵).

در طی مطالعات انجام شده در مورد منژیت‌های باکتریال، سودمندی سنجش سطح سرمی PCT نشان

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-23]

داده است (۳۲-۲۳) که با حساسیت و ویژگی بیش از ۹۰٪ قادر به افتراق منتژیت‌های باکتریال و ویرال می‌باشد. در مورد سطح PCT در CSF مطالعات انجام شده محدود و نتایج ناهماهنگ (inconclusive) می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین ارزش تشخیصی سطح پروکلسیتونین سرم در در افتراق منتژیت باکتریال از غیر باکتریال در کودکان یک ماهه تا ۱۸ ساله مراجعه کننده به بیمارستان دکتر حسن اهری، سال ۸۳-۸۲ میباشد.

روش و مواد

مطالعه ما از نوع بررسی تست تشخیصی بود. تست مورد نظر جهت سنجش سطح پروکلسیتونین در سرم توسط کیت، LUMITEST Procalcuitionin, B.R.A.H.M.S Diagnostic, Berlin, Germany و با روش Immuno-luminometery انجام شد. Gold Standard برای افتراق منتژیت باکتریال از غیر باکتریال (Universal PCR) Range Bacterial PCR Broad است که شامل ترکیب آنزیمی خاصی بود که به این ترتیب آنزیمی جهت ژن SRNA ۱۶ باکتریها است و قادر به amplify کردن تمام انواع باکتریها است (۸، ۴، ۱۰) و قادر است با حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۸/۲٪ منتژیت باکتریال را از غیر باکتریال تشخیص دهد. به منظور انجام مطالعه تعداد ۴۰ کودک ۱ ماهه تا ۱۸ ساله که ۲۰ نفر مبتلا به منتژیت باکتریال و ۲۰ نفر مبتلا به منتژیت غیر باکتریال باشد به طریقه زیر وارد مطالعه شدند. از کلیه بیماران ۱ ماهه تا ۱۸ ساله تب دار ($T \leq c$. ۳۸ رکتال) که با شک به منتژیت در مرکز طبی کودکان (بیمارستان دکتر حسن اهری) از آذرماه ۱۳۸۲ تا تیرماه ۱۳۸۳ پذیرش شدند، بطور روتین نمونه خون جهت کشت خون، CBC–CRP, ESR, diff و بیوشیمی فرستاده شد. جهت مطالعه ۱cc خون اضافی در لوله لخته گرفته شد. بیماران مشکوک به ابتلا به منتژیت در صورت نداشتن منع (شوک، اختلال در تنفس یا جریان خون، یا علائم افزایش ICP، ترومبوسیتوپنی و عفونتی در محل LP (۱) LP شدند. نمونه CSF به طور روتین جهت کشت، اندازه گیری غلظت قند، پروتئین، شمارش سلولها و شمارش افتراقی آنها و رنگ آمیزی گرم به آزمایشگاه بیمارستان ارسال گردید. برای این مطالعه ۱cc از نمونه CSF در لوله استریل نیز گرفته شد. نمونه‌های سرم در دمای c ۲۰°- و نمونه CSF ابتدا در c ۴° و سپس پس از ۱۲ ساعت در صورت انجام نشدن آزمایش در c ۲۰°- نگهداری شدند.

افرادی که پاسخ آزمایش CSF آنها پروتئین mg/dl ۵۰< و یا قند mg/dl ۴۰< و یا لکوسیت < ۱۰۰ /µl را نشان داد به عنوان مبتلا به منتژیت شناخته شده و وارد مطالعه ما شدند. نمونه گیری به صورت غیر احتمالی متوالی بود. بیمارانی که ۴۸< ساعت تحت درمان با آنتی بیوتیک تزریقی بودند از مطالعه خارج شدند.

ابتدا اسامی بیماران کد گذاری شدند و با توجه به آن بر روی نمونه‌های سرم و CSF نیز کد گذاشته شدند. داده‌های مربوط به بیماران از روی پرونده و آزمایشات به پرسشنامه وارد شدند. نمونه‌های فریز شده سرم و CSF جهت انجام آزمایشات در کلمن‌های مخصوص به آزمایشگاه فرستاده شدند.

بر روی نمونه CSF تست PCR نمونه‌های CSF که در دمای c ۲۰°- نگهداری شده بودند ذوب شده و پس از اینکه در یک میکروسانتریفوژ بطور مختصر چرخانده شدند میزان۱ µ۱۵ از آن جهت الگوی (Template) واکنش PCR بکار برده شدند.

بر روی نمونه سرم فریز شده نیز اندازه گیری غلظت پروکلسیتونین صورت گرفت. این تست برای مولکول پروکلسیتونین اختصاصی است و حدود دقت (Detection limit) این تست ng/ml ۰/۱ است. میزان سرم لازم جهت این تست هر کدام µ l ۲۰ می‌باشد. آزمایش با روش پیشنهاد شده توسط کارخانه سانده انجام شد. کلیه آزمایش کننده‌ها از فرضیات انجام مطالعه کاملا بی اطلاع بودند و نمونه‌های ارسالی کاملا کد گذاری شده بودند. روش تجزیه و تحلیل: پس از

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-23]

جمع آوری کامل داده ها، اطلاعات وارد نرم افزار SPSS شد و براساس سطح سرمی PCT در دو گروه منتژیت باکتریال و غیر باکتریال توسط تست آماری Non parametric Mann Whitney مقایسه شدند.

یافته ها

موارد مورد مطالعه ۴۳ مورد بودند که بر اساس پاسخ universal PCR، ۱۱ مورد در گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و بقیه در گروه بیماران مبتلا به منتژیت غیر باکتریال دسته بندی شدند. مشخصات سنی و جنسی بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و غیر باکتریال در جدول (۱) آمده است. یافته‌های ستیولوژی و بیوشیمیایی CSF در دو گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و غیر باکتریال در جدول (۲) آمده است.

جدول ۱- مشخصات دو گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و منتژیت غیر باکتریال

	منتژیت غیر باکتریال n =۳۲	منتژیت باکتریال n =۱۱	P-value
سن (ماه) Mean± SD (min-max)	۲۵/۹ ±۳۱/۵ (۳-۱۵۶)	۲۹/۴ ±۲۴/۸ (۵-۸۲)	۰/۴۹
جنس (M/F) *	۲۲/۱۳	۶/۵	۰/۷۲۸

* M=male F=female

جدول ۲- یافته‌های CSF در دو گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و غیر باکتریال

Mean±SD (minimum - maximum)

پارامتر CSF	منتژیت غیر باکتریال n =۳۲	منتژیت باکتریال n =۱۱	P-value
VBC(total) (۱۰ ۶/l)	۱۲۳/۴ ± ۱۷۱/۶ (۱۲-۸۵۰)	۷۴۰/۹ ± ۴۲۹/۵ (۱۲۰-۱۳۰۰)	۰/۰۰۰
PMN (۱۰ ۶/l)	۳۹/۸ ± ۱۴۰/۵ (۰-۷۶۵)	۶۲۴/۱ ± ۳۸۱/۸ (۱۰۸-۱۱۹۶)	۰/۰۰۰
Lymph (۱۰ ۶/l)	۸۶/۴ ± ۹۳/۶ (۸-۴۰۸)	۱۱۶/۷ ± ۷۱/۹ (۱۲-۲۳۱)	۰/۰۷۶
Protein (mg / dl)	۵۱/۶ ± ۲۸/۹ (۱۰-۱۱۰)	۱۴۸/۸ ± ۷۱/۷ (۶۰-۳۱۰)	۰/۰۰۰
CSF/Serum Glu ratio	۰/۶۵ ± ۰/۱۶ (۰/۲۱-۰/۹)	۰/۳۸ ± ۰/۲۱ (۰/۲۱-۰/۶۷)	۰/۰۰۰
+ Ve Universal Range bacterial) −(Broad PCR	۰	۱۱	۰/۰۰۰

جدول ۳- مشخصات کشت CSF در بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال (n =۱۱)

	تعداد	درصد	نوع میکروب جدا شده
کشت منفی	۸	٪۷۲	—
کشت مثبت	۳	٪۲۸	پنوموکوک ۱ منتگوکوک ۱ هموفیلوس آنفولانزا ۱

جدول ۴- سطح سرمی PCT در دو گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و منتژیت غیر باکتریال (ng/ml)

Mean±SD (minimum - maximum)

منتژیت غیر باکتریال n =۳۲	منتژیت باکتریال n =۱۱
۰/۰۹ ± ۰/۷ (۰-۴/۵)	۱۲/۸±۱۳/۷ (۳/۳-۴۵/۲)

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-23]

سرمی PCT به میزان ۰/۵ ng/ml بعنوان مرز میان طبیعی و افزایش یافته غلظت PCT قادر است که با حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۷/۱٪ بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال را از بیماران مبتلا به منتژیت غیر باکتریال افتراق دهد. نتایج ما منطبق بر یافته‌های قبلی است که بیانگر افزایش سطح سرمی PCT منحصرا در منتژیتهای باکتریال و نه در منتژیتهای غیر باکتریال است (۲۳-۳۲).

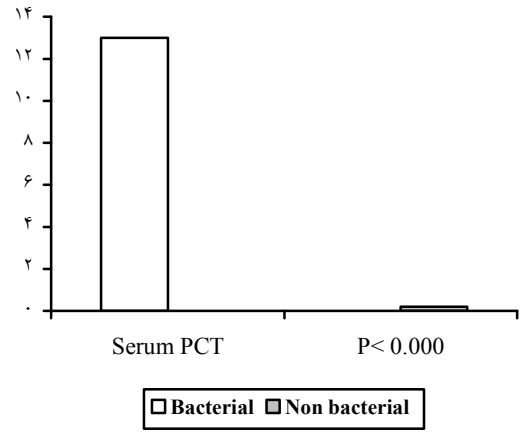
با قرار دادن سطح سرمی ۰/۵ ng/ml بعنوان مرز میان میزان طبیعی و افزایش یافته PCT سرمی هیچکدام از بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال سطح سرمی کمتر از این مقدار نداشته اند و تنها در یک بیمار مبتلا به منتژیت غیر باکتریال سطح سرمی PCT ۰/۶ ng/ml گزارش شده است.

ویالان و همکاران در سال ۱۹۹۹ حساسیت غلظت سرمی PCT بیش از ng/ml را ۹۱/۳٪ بدست آورده اند که در دو مورد منتژیت باکتریال که غلظت PCT سرم ۰/۵ ng/ml داشته اند هر دو مورد قبل از انجام LP، آنتی بیوتیک دریافت کرده بودند[۲۰]

در بررسی که شوارز و همکاران در سال ۲۰۰۰ انجام داده اند، سطح سرمی PCT در ۵ نفر از ۱۶ بیمار مبتلا به منتژیت باکتریال طبیعی بوده است. که البته کشت CSF در آنها منفی بوده است و تنها براساس کشت خون مثبت و آنالیز CSF تشخیص منتژیت باکتریال گذاشته شده است (۲۹).

در مطالعه ژندرل و همکاران که در سال ۲۰۰۱ که شبیه این مطالعه انجام شده است، در تمامی بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال سطح سرمی PCT ۴/۸ ng/ml بوده است (۲۲).

در مطالعه رب و همکاران در سال ۲۰۰۱ سطح سرمی PCT بیش از ۰/۵ ng/ml حساسیت و ویژگی به ترتیب ۹۰٪ و ۱۰۰٪ برای تشخیص منتژیت باکتریال داشته است (۲۷).



نمودار شماره ۱- مقایسه غلظت PCT در سرم در منتژیت باکتریال و غیرباکتریال

مشخصات کشت CSF گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال در جدول (۳) آمده است:

غلظت PCT در سرم در دو گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و غیر باکتریال برحسب (ng/ml) در جدول ۴ آمده است:

با در نظر گرفتن غلظت ۰،۵ ng/ml بعنوان مرز بین غلظت طبیعی و افزایش یافته PCT و با استفاده از تست آماری Mann- Whitney U test دو گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و غیر باکتریال با P = ۰،۰۰۰ Value تفاوت معنی دار دارند. که همین رابطه معنی دار با بکار بردن تست آماری fisher exact test تایید می‌شود. غلظت سرمی PCT ng/ml ۰،۵ قادر است با حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۷/۱٪ بین منتژیت باکتریال و غیرباکتریال افتراق بگذارد.

بحث

مطالعه انجام شده نشان داده است که سطح سرمی PCT در بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال بطور معنی دار نسبت به بیماران مبتلا به منتژیت غیر باکتریال بالاتر است (به ترتیب ng/ml ۱۳/۷ ± ۱۲/۸ در مقابل ng/ml ۰/۷ ± ۰/۹ با PValue < 0.001) و غلظت

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-23]

۵۰٪ و بیش از ۹۰٪) این درصد پایین است که بخصوص در مورد کشت کمتر از ۱/۳ می‌باشد که شاید علت آن دریافت آنتی بیوتیک (خوراکی و یا تزریقی) قبل از انجام LP باشد و البته تکنیک کشت و رنگ آمیزی هم مسلما در این امر دخیل هستند.

براساس نتایج بدست آمده این تحقیق و مقالات مشابه پیشنهاد میشود که با توجه به حساسیت و ویژگی بالا و سهولت و سرعت آزمایش از سنجش سطح PCT در CSF در افتراق منژیت باکتریال از غیر باکتریال استفاده شود.

بدیهی است با انجام این آزمایش با ابعاد گسترده تر و بصورت چند مرکزی نتایج معتبرتری بدست خواهد آمد، در ضمن این مطالعه نیز از این به بعد در قالب یک طرح تحقیقاتی چند مرکزی ادامه می‌یابد.

امروزه تشخیص منژیت باکتریال براساس یافته‌های سیتولوژی و بیوشیمیایی CSF و اسمیر و کشت مثبت CSF است.

نتایج کشت CSF همیشه مثبت نیست و در صورت مثبت بودن هم احتیاج به ۲۴ تا ۴۸ ساعت گذشت زمان دارد، از طرف دیگر هیچکدام از یافته‌های دیگر در آنالیز CSF و یا آزمایشات خون قادر نیست که به تنهایی تشخیص افتراقی قطعی بین منژیت باکتریال و غیر باکتریال قائل شود(۲، ۳) . در مطالعه ما هم شبیه سایر مطالعات ذکر شده هم پوشانی برای تمامی اندکسهای بدست آمده در آنالیز سیتولوژی و بیوشیمیایی CSF در بین دو گروه بیماران مبتلا به منژیت باکتریال و غیر باکتریال دیده می‌شود و آنچه در بررسی انجام شده جالب توجه است میزان مثبت بودن رنگ آمیزی گرم (۳۷٪) و کشت (۲۸٪) در مرکز ما است که نسبت به آنچه در متون کلاسیک (رفرانس) آمده است (به ترتیب

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-23]

منابع

1. Charles G. Prober: Central nervous system infection In Behrman, Keligman, Jenson edi. Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition 2004; 2038 -2047

2. Saez - Llorens X, McCracken GH Jr: Bacterial meningitis in children. Lancet. 2003 Jun 21; 361(9375):2139 -48.

3. El Bashir H, Laundy M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis.

4. Thomas KE, Habun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. Clin Infect Dis. 2002 Jul 1;35(1): 46-52. Epub 2002 Jun 05.

5. Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. Lancet. 1995 Dec 23-30; 346 (8991-8992): 1675-80.

6. Kenegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. Pediatrics. 2001 Nov; 108 (5): 1169-74.

7. Tarafdar K, Rao S, Recco RA, Zaman MM. Lack of sensitivity of the latexagglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluil of patients with culture – negative meningitis. Clin Infect Dis. 2001 Aug 1; 33 (3): 406-8. Epub 2001 jun 21.

8. Backman A, lantz P, Radstrom P, Olcen P. Evaluation of an extended diagnostic PCR assay for detection and verification of the common causes of bacterial meningitis in CSF and other biological samples. Mol Cell Probes. 1999 Feb; 13 (1): 49-60.

9. Kotilainen P, Jalava J, meurman O, Lehtonen OP, Rintala E, Seppala OP, Eerola E, Nikkari S. Diagnosis of meningococcal meningitis by broad – range bacterial PCR with cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol. 1998 Aug; 36 (8): 2205-9.

10. Saravolatz LD, Manzor O, Vander Velde N, Pawlak J, Belian B. Broad – range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2003 Jan 1; 36 (1): 40-5. epub 2002 Dec 12.

11. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents. 2002 Jul; 20(1): 1-9.

12. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. Pediatr Infect Dis J. 2000 Aug; 19(8): 679-87.

13. Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. Crit Care Med 2000; 28:458/61.

14. Wrenger s, Kahne T, Bohuon c, Weglohner W, ansorge S, Reinhold D. Amino – terminal truncation of procalcitonin, a marker for systemic bacterial infections, by dipeptidyl peptidase IV. FEBS Lett 2000; 466:155-9.

15. Oberhoffer M, Vogelsang H, Jager L, Reinhart K. Katacalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. J Crit Care 1999; 14:29-33.

16. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, 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.

17. Gendrel D, Assicot M, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and in patients with sepsis and infection. Lancet. 1993Feb 27; 341 (8844):515-8.

18. Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W, et al: Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. Clin Infect Dis 1995; 20:641-645.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-23]

19. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al: procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. J Pediatr 1996; 128:570-573.

20. Al – Nawas B, Shah PM: Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. Infection 1996; 24:434-436.

21. Chiesa C, panero A, Rossi N, et al: Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin infect Dis 1998;26: 664-672.

22. Monneret G, Labaune JM, lsaac C, et al: Procalcitonin and C- reactive protein levels in neonatal infections. Acta paediatr 1997; 86:209-212.

23. Mary R, Veinberg F, Couderc R. [Acute meningitides, acute phase proteins and procalcitonin]. Ann Biol Clin (Paris). 2003 Mar – Apr; 61(2): 127-37.

24. Nathan Br, Scheld WM. The potential roles of C- reactive protein and procalcitonin concentrations in the serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of bacterial meningitis. Curr Clin Top Infect Dis. 2002; 22:155-65.

25. Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, Lebon P, Brunet F, Raymond J, Gendrel D. [Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an ot break] Arch Pediatr. 2002 Apr; 9(4): 358-64.

26. Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. Scand J clin lab invest. 2001; 61(7): 567-74.

27. Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. Infection. 2001 Aug; 29 (4): 209-12.

28. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Crit Care Med. 2000 Jun; 28 (6): 1828-32.

29. Viallon a, Pouzet V, Zeni F, Tardy B, Guyomarch S. lambert C, page Y, Bertrand JC. [Rapid diagnosis of the type of meningitis (bacterial or viral) by the assay of serum procalcitonin]. Presse Med. 2000 Mar 25; 29(11): 584-8.

30. Viallon A, Zeni F, lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, Bertrand JC. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 1999 Jun; 28(6): 1313-6.

31. Bohuon C, Assicot m, Raymond J, Gendrel D. [Procalcitonin, a marker of bacterial meningitis in children]. Bull Acad Natl Med. 1998; 182(7): 1469-75.

32. Gendrel D, Raymond j, Assicot m, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bhuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. Clin Infect Dis. 1997 Jun; 24(6): 1240-2.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-23]