

DIJAGNOSTIČKI I PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ MERENJA PROKALCITONINA U TOKU SEPTIČKIH STANJA

Predrag Čanović¹, Ljiljana Nešić¹, Miroslav Tomović¹ i Dragan Čanović²

¹ Infektivna Klinika, KC Kragujevac

² Hirurška Klinika, KC Kragujevac

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF PROCALCITONIN MEASUREMENT IN SEPTIC CONDITIONS

Predrag Canovic¹, Ljiljana Nestic¹, Miroslav Tomovic¹ and Dragan Canovic²

¹ Clinic of Infectious Disease, Clinical Center Kragujevac

² Surgical Clinic, Clinical Center Kragujevac

SAŽETAK

Sepsu i septički šok izazivaju brojne gram pozitivne i gram negativne bakterije koje pokreću imunsko-metaboličku reakciju organizma poznatu kao "sistemski inflamatorni odgovor" (SIRS), čije su kliničke karakteristike povišena ili snižena telesna temperatura, tahikardija, ubrzano disanje i povećanje ili smanjenje broja polimorfonuklearnih leukocita sa pojavom nezrelih formi u perifernoj cirkulaciji. Međutim, sistemsku inflamaciju sa navedenim kliničkim znacima mogu da pokrenu i neka neinfektivna patološka stanja kao što su maligne bolesti, metabolički poremećaji, traume i sl. Stoga postoji potreba za kliničkim ili laboratorijskim parametrima pomoću kojih bi se razlikovala infektivna od neinfektivne etiologije sindroma sistemskog inflamatornog odgovora. Na osnovu do sada prikupljenih podataka, ne postoji jasan i specifičan klinički ili biološki indikator sepse, iako su opisane kliničke studije u kojima je dokazana korelacija između koncentracije citokina u krvi bolesnika sa sepsom i prognoze bolesti. Među potencijalno korisnim markerima sepse, IL-6, IL-8, kao i procalcitonin (PCT) predstavljaju najopisivnije markere u dijagnostici sepse. Mnogi kliničari su ukazali na dijagnostički kao i prognostički značaj merenja procalcitonina u toku septičnih stanja. Dokazano je da je određivanje ovog parametra od velike pomoći u razlikovanju sepse od teških sistemskih inflamatornih odgovora izazvanih neinfektivnim patološkim stanjima.

S obzirom na značaj ranog postavljanja dijagnoze sepse u jedinicama intenzivne terapije, mnoge kliničke studije su opisivale dijagnostičku vrednost IL-6, IL-8, kao i dijagnostički značaj merenja procalcitonina u grupama pacijenata sa pojavom akutnih, teških inflamacija. U tom cilju, procenjuje se da li je značaj merenja procalcitonina, IL-6, IL-8 veći od merenja standardnih parametara - C-reaktivnog proteina i broja leukocita u perifernoj krvi, koji u dijagnostici predstavljaju "zlatni standard". "

Ključne reči: procalcitonin, sepsa, sistemski inflamatorni odgovor, septični šok.

UVOD

Sepsu i septički šok izazivaju brojne gram pozitivne i gram negativne bakterije koje pokreću imunsko-

ABSTRACT

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) as a specific metabolic and immunological reaction was determined by the activity of many bacteria in conditions such as sepsis as well as septic shock. Fever or fall in temperature, tachycardia, shortness of breath as well as increasing or decreasing of polymorphonuclear leukocytes with onset of their non-differentiated forms in the peripheral blood are clinical manifestations of SIRS. However, this reaction can be caused by other conditions of non-infectious nature such as a malignant disease, metabolic disorders, trauma etc. It is crucial to determine clinical and laboratory parameters to distinguish the systemic inflammatory response syndrome in infectious diseases from non-infectious conditions.

According to the data collected recently, there is not relevant either clinical or biochemical indicator of sepsis although there are many interesting clinical trials where the correlation between blood cytokines and sepsis was examined.

Procalcitonin is one of the newest potent useful markers of diagnostic value for sepsis. Many authors described in clinical trials diagnostic as well as prognostic value of procalcitonin blood levels depending on disease severity and involving infection in the study population.

In many clinical trials, procalcitonin was examined as a valid diagnostic measure in the group of patients with acute, severe inflammation in addition to IL-6 as well as IL-8. Procalcitonin was assessed by many authors in clinical trials as a biochemical parameter superior to others named "gold standard" such as C-reactive protein and leukocyte count.

Key words: procalcitonin, sepsis, systemic inflammatory response syndrome, septic shock.

metaboličku reakciju organizma poznatu kao "sistemski inflamatorni odgovor" (SIRS), čije su kliničke karakteristike povišena ili snižena telesna temperatura, tahikardija, ubrzano disanje i povećanje

ili smanjenje broja polimorfonuklearnih leukocita sa pojavom nezrelih formi u perifernoj cirkulaciji. Međutim, sistemsku inflamaciju sa navedenim kliničkim znacima mogu da pokrenu i neka neinfektivna patološka stanja kao što su maligne bolesti, metabolički poremećaji, traume i sl. Pacijenti sa sistemskom infekcijom koja je praćena organskom disfunkcijom ili šoknim stanjem klinički se teško razlikuju od pacijenata sličnih kliničkih znakova i laboratorijskih analiza bez infekcije. Zbog toga bi od izuzetnog značaja bili laboratorijski parametri koji bi omogućili razlikovanje infektivne etiologije generalizovanog inflamatornog odgovora od drugih sličnih stanja. Time bi se omogućila rana dijagnostika kao i pravovremeni početak specifičnog lečenja. U poslednje vreme sprovode se mnoge kliničke studije u kojima se utvrđuje dijagnostički značaj merenja prokalcitonina u krvi u cilju što ranijeg otkrivanja infektivnog procesa [2, 3, 5].

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se ukaže na dijagnostički i prognostički značaj određivanja vrednosti prokalcitonina u toku raznih infekcija, kao i da se ukaže na prednosti određivanja ovog parametra u odnosu na standardne parametre - C-reaktivni protein i broj leukocita koji u dijagnostici infekcija predstavljaju "zlatni standard".

Aktivnost prokalcitonina

Prokalcitonin stvaraju u fiziološkim uslovima C-ćelije štitaste žlezde kao prekursor kalcitonina, a zahvaljujući delovanju specifičnih proteaza [1]. U fiziološkim uslovima ne dolazi do oslobađanja prokalcitonina u krvotok pa su njegove koncentracije u krvi minimalne (ispod 0,5 ng/mL). Međutim, u toku teških infektivnih procesa sa sistemskim inflamatornim manifestacijama, koncentracije prokalcitonina mogu porasti na vrednosti od preko 100 ng/mL. Značajno je napomenuti, da iako dolazi do oslobađanja prokalcitonina u krvi, nema značajnijeg pomeranja koncentracije kalcitonina u plazmi. Poluvreme života prokalcitonina u plazmi duže je nego kalcitonina (iznosi 25 do 30 sati) [2].

U toku razvoja teškog oblika sistemske infekcije, prokalcitonin najverovatnije stvaraju ekstratireoidna tkiva. U mnogim kliničkim studijama na pacijentima koji su prethodno podvrgnuti totalnoj tireoidektomiji dokazano je da se i dalje stvaraju visoke koncentracije prokalcitonina u toku teške infekcije [2]. Nylen je dokazao da koncentracija prokalcitonina u plazmi eksperimentalnih životinja dostiže svoju maksimalnu koncentraciju najčešće 12 sati od indukovane sepe

[3]. Takođe, u istim eksperimentalnim uslovima, infuzija čistog prokalcitonina kod septičnih životinja dovela je do smanjenja preživljavanja i ubrzanja smrtnog ishoda [3]. Na taj način je dokazano da je prokalcitonin veoma važan marker težine sistemske inflamacije i mortaliteta.

Dandana i saradnici dokazali su u jednoj kliničkoj studiji na zdravim dobrovoljnim ispitanicima, da se maksimalne koncentracije prokalcitonina dostižu u plazmi za 8 do 24 sata od injiciranja endotoksina *Escherichia-e coli*. Endotoksin je doveo do sistematskog oslobađanja prokalcitonina u plazmi nezavisno od oslobađanja kalcitonina pa je povećanje prokalcitonina udruženo sa septikemijom posredovanom efektima endotoksina [4].

Prokalcitonin kao marker infekcije

Koncentracija prokalcitonina u serumu raste kod težih, generalizovanih bakterijskih, parazitaranih ili gljivičnih infekcija sa sistemskom manifestacijom. U težim virusnim infekcijama ili inflamatornim reakcijama neinfektivne etiologije, ne dolazi do porasta koncentracije prokalcitonina ili, ako dođe, obično je blagog stepena [5].

U cilju procene i evaluacije infekcije kod kritično bolesne dece u jedinicama pedijatrijske intenzivne nege, vrednost prokalcitonina poređena je sa "zlatnim standardom" dijagnostike septičnih stanja - C-reaktivnim proteinom i standardnim brojem leukocita u perifernoj krvi [5]. Ovo istraživanje pokrenuli su britanski lekari ispitujući 175 dece, prosečne starosti 16 meseci.

Bolesnici su podeljeni u nekoliko grupa: prvu je grupu činilo 43 dece obobile od neinfektivne bolesti; drugu je grupu činilo 14 dece obobile od virusne infekcije; treću grupu je predstavljalo 25 dece sa lokalizovanom bakterijskom infekcijom; četvrtu je grupu činilo 10 dece sa infekcijom centralnog nervnog sistema; petu grupu je činilo 77 dece sa razvijenim septičnim šokom.

Vrednost prokalcitonina bila je najveća u grupi dece obobile od septičkog šoka u poređenju sa drugim grupama. Vrednost prokalcitonina je bila značajno veća u grupi dece obobile od bakterijskog meningitisa nego u grupi dece obobile od virusne infekcije i kontrolne grupe.

Prosečne vrednosti pojedinih laboratorijskih parametara praćenih u studiji iznete su u tabeli 1.

U zaključku ove studije navodi se da je određivanje vrednosti prokalcitonina imalo veći značaj u dijagnostikovanju i evaluaciji septičkog šoka u odnosu na C- reaktivni protein i broj leukocita. Pritom,

Vrsta oboljenja	Septički šok (n=77)	Bakterijski meningitis (n=10)	Lokalizovana bakterijska infekcija (n=25)	Virusna infekcija (n=14)	Ncinfektivna kontrolna grupa (n=43)
Prokalcitonin (ng/ml)	94.6 (3.3-759.8)	25.5 (7.2-118.4)	2.9 (0-24.3)	0.8 (0-4.4)	0 (0-4.9)
C-reaktivni protein, (ng/ml)	101 (3-335)	110.5 (32-353)	20 (7-213)	12 (7-76)	8 (2-47)
Broj leukocita (x10 ⁹ /l)	12.1 (0.4-83.8)	18.2 (2-33.5)	9.7 (1.4-30.4)	5.75 (2.5-32)	13.7 (2.4-25.3)

Tabela 1. Prosečne vrednosti laboratorijskih parametara praćenih u studiji

određivanje broja leukocita u perifernoj krvi nema dijagnostičku vrednost u diferencijaciji tipa infekcije kod kritično obolelih pacijenata. Merenje prokalcitonina trebalo bi da predstavlja značajno sredstvo u dijagnozi teških oblika bakterijske infekcije.

Treba istaći da koncentracija prokalcitonina u krvi može porasti u prvim danima života i bez prisustva infekcije [6]. Konačno, pacijenti sa karcinomom kalcitoninskih ćelija štitaste žlezde mogu takođe imati povećanu koncentraciju prokalcitonina i bez pridružene infekcije [7].

Prokalcitonin i težina infekcije

Koncentracija prokalcitonina raste zajedno sa težinom inflamatornog odgovora na infekciju. Nivo prokalcitonina je posebno povećan kod pacijenata obolelih od teške sepse i septičkog šoka [8]. C-reaktivni protein, interleukin - 6, koncentracija proteina koji vezuje lipopolisaharide superiorniji su u dijagnozi septičnog šoka i stanja uzrokovanih bakterijskom infekcijom od prokalcitonina kao dijagnostički marker.

S druge strane, prokalcitonin je značajniji za određivanje težine bolesti kod navedenih patoloških stanja. Ovo je zaključak studije koju su pokrenuli istraživači sa odeljenja za infektivne bolesti, odeljenja kliničke biohemije sa jednog od danskih Univerziteta [9]. Ispitivano je 194 pacijenta sa bakterijskim infekcijama, od kojih je 106 imalo infekciju bez razvoja sindroma sistemskog inflamatornog odgovora. Pacijenti kod kojih se razvio sistemski inflamatorni odgovor imali su značajno povećanje nivoa prokalcitonina, proteina koji vezuju lipopolisaharide, C-reaktivnog proteina i interleukina-6 u poređenju sa pacijentima bez SIRS-a. Na kraju istraživanja, prokalcitonin se pokazao kao superiornije i efikasnije dijagnostičko sredstvo u određivanju težine sepse, a posebno je važan i značajan u dijagnostici teškog oblika sepse. Pošto koncentracija prokalcitonina korelira sa težinom inflamatornog odgovora na infekciju, efikasne terapijske procedure primenjene u ranoj fazi, mogu dovesti do značajnog smanjenja nivoa prokalcitonina.

S druge strane, povećanje ili visoki nivoi prokalcitonina mogu da ukažu na pogoršanje stanja. U jednoj studiji [11] koju su sprovedli australijski istraživači na pacijentima sa melioidozom (pseudomonasna infekcija uzrokovana *Ps. pseudomallei*) fatalni ishod bolesti je bio značajno veći u grupi bolesnika sa visokim nivoom prokalcitonina nego kod onih u kontrolnoj grupi. Tako prokalcitonin može poslužiti kao značajan indikator ozbiljnosti, težine i prognoze infekcije, a isto tako i kao parametar procene efikasnosti terapijskih procedura.

Vrednosti prokalcitonina kod pacijenata sa razvijenim kardiogenim šokom su blago povećane (prosečna vrednost iznosi 1,4 ng/mL) u poređenju sa mnogo većim stepenom povećanja kod pacijenata sa septičkim šokom (srednja vrednost 72 do 135 ng/ml) [12].

Prokalcitonin i ostali markeri infekcije

C-reaktivni protein je najčešće korišćen marker za procenu ozbiljnosti i težine inflamatornog odgovora na infekcije i u biohemijskom smislu predstavlja "zlatni standard" za dijagnostikovanje infekcije. Mnoge studije opisuju upotrebnu vrednost ovog markera u kliničkoj praksi [1,2,3]. C - reaktivni protein uspešno se koristi u diferenciranju pneumonije i endotrahealne infekcije kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća [13], kao indikator sepse ili u smislu diferenciranja bakterijske od virusne infekcije.

Međutim, merenje prokalcitonina može u ponekim situacijama kako je opisano u mnogim kliničkim studijama, da bude efikasnije od C-reaktivnog proteina u dijagnostikovanju i proceni težine infekcije. Kod pacijenata sa pankreatitisom, vrednost prokalcitonina (>1,8 ng/ml) daleko efikasnije utvrđuje inflamaciju od C-reaktivnog proteina [14]. Kod pacijenata posle bubrežne transplantacije, merenje prokalcitonina efikasnije je od merenja C-reaktivnog proteina. Kod dece sa razvijenim infektivnim sindromom prokalcitonin se veoma rano poveća u krvi ali se i vrati na normalne vrednosti mnogo brže nego sam C-reaktivni protein [15].

U jednoj kliničkoj studiji koju su pokrenuli švajcarski istraživači [16] uveden je prokalcitoninski test u dijagnozi septičnog stanja u jedinicama intenzivne nege, jer merenje prokalcitonina po rezultatima njihove studije, u značajnoj meri olakšava dijagnozu. U ovoj je kliničkoj studiji kod svih septičnih pacijenata pronađena vrednost od 1.1 ng/ml. Iako ovaj nalaz nije visoko specifičan, on može usmeriti lekara na donošenje kliničke odluke u preduzimanju prvih koraka u pristupu lečenja bolesnika. Drugo, u fazi oporavka pacijenata od teške sepse ili septičnog šoka,

nalaz značajnog smanjenja nivoa prokalcitonina može da ukaže na tok bolesti i da usmeri lekara u određivanje antimikrobne terapije. Treće, merenje prokalcitonina je od praktične važnosti jer se njegova koncentracija povećava dva do četiri sata nakon bakterijske odnosno endotoksične infekcije. Konačno, određivanje nivoa prokalcitonina nije samo od koristi u dijagnozi sepse, nego i u određivanju njene težine. U ovoj je kliničkoj studiji uključeno 78 odraslih pacijenata smeštenih u jedinici intenzivne nege. Od tog broja, 18 pacijenata je bilo sa jasno postavljenom dijagnozom sindroma sistemskog inflamatornog odgovora, 14 bolesnika sa dijagnozom sepse, 21 pacijent sa teškom sepsom i 25 bolesnika sa septičkim šokom. Infektivni proces je potvrđen mikrobiološki kod 44 od 60 inficiranih pacijenata (73 %), i to kod 53 Gram negativna, kod 38 Gram pozitivna, dok je kod 9 bolesnika kombinovana Gram-pozitivna i Gram-negativna sepsa. Kod 38 pacijenata primarno žarište je bilo u respiratornom traktu, odnosno, kod 10 njih primarno ognjište je bilo locirano u intraabdominalnom prostoru.

Prosečna vrednost prokalcitonina u sindromu sistemskog inflamatornog odgovora iznosila je 0.6 ng/ml, odnosno, za sepsu 3.5 ng/ml, za tešku sepsu 6.2 ng/ml i za septički šok, 21.3 ng/ml. Vrednosti C-reaktivnog proteina kao "zlatnog standarda" u dijagnostici sepse, za SIRS je iznosila 119±89 mg/l, za sepsu 159±51 mg/l, za tešku sepsu 254±181 mg/l, dok je vrednost C-reaktivnog proteina za septički šok iznosila 228±119 mg/l.

Vrednosti prokalcitonina

Apsolutna koncentracija prokalcitonina u krvi povećava se linearno sa težinom oboljenja.

Preporučuje se da se vrednost prokalcitonina u dijagnostičke svrhe, analizira zajedno sa ostalim laboratorijskim nalazima i kliničkim znacima pacijenta uz interpretaciju konkretnih vrednosti u kontekstu sa kliničkim stanjem pacijenta [17].

Koncentracije prokalcitonina	Opis
PCT <0.5 ng/ml Verovatno nema sistemske infekcije (sepse)	Mali rizik od progresije u sistemsku infekciju.
PCT – 0.5 – 2 ng/ml Sistemska infekcija je moguća	Postoji rizik od progresije u tešku sistemsku infekciju (tešku sepsu)
PCT – 2 – 10 ng/ml Sistemska infekcija je verovatna	Visoki rizik od progresije u tešku sistemsku infekciju
PCT > 10 ng/ml Sistemski inflamatorni odgovor na bakterijsku sepsu ili septički šok	Velika mogućnost teške sepse ili septičkog šoka

Tabela 2. Dijagnoza sistemske bakterijske infekcije/sepse

Pri vrednosti prokalcitonina manjoj od 0,5 ng/ml moguća je lokalizovana bakterijska infekcija, jer se pri toj vrednosti ne može infekcija isključiti. Ukoliko je snižena vrednost prokalcitonina njegovo bi merenje trebalo ponoviti u intervalu od šest do 24 sata zbog razvoja bolesti posebno kada se prokalcitonin meri u ranom stadijumu oboljenja. Pri vrednosti prokalcitonina od 0,5 do 2 ng/ml, moguće je da se radi o sistemskoj infekciji pod uslovom da su isključena druga stanja koja, takođe, mogu dovesti do sličnih vrednosti prokalcitonina. Pritom, postoji rizik srednjeg stepena za progresiju stanja u sistemsku infekciju i tešku sepsu pa je potrebno pacijenta posmatrati i klinički i laboratorijski narednih 6 do 24 sata od poslednjeg merenja prokalcitonina. Vrednost od 2 do 10 ng/ml sigurno ukazuje na sistemsku infekciju uz isključivanje ostalih uzroka bolesti uz rizik visokog stepena za progresiju u tešku sepsu. Konačno, vrednosti iznad 10 ng/ml ukazuju da je došlo do progresije bolesti u sistemski inflamatorni odgovor na tešku bakterijsku sepsu ili septički šok [18, 19, 20] (tabela 2).

LITERATURA

- Jacobs JW, Lund PK, Potts JT Jr, Bell HH, and Habener JF. Procalcitonin is a glycoprotein. *J Biol Chem* 256: 2803-807.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, and Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1998. 341: 515-18.
- Nylen ES, Whang KT, Snider RHJ, Steinwald PM, White JC, and Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis [see comments]. *Crit Care Med* 1998. 26:1001-006.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, and Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994.79:1605-608.
- Hatherill M, Tibby S, Sykes K, Turner C and Ian A Murdoch. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leukocyte count. *Arch Dis Child* 1999. 81: 417-21.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, and Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998. 26: 664-72.
- Bertagna XY, Nicholson WE, Pettengill OS, Sorensen GD, Mount ChD, and Orth DN.

- Ectopic production of high molecular weight calcitonin and corticotropin by human small cell carcinoma cells in tissue culture: evidence for separate precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47: 1390-393.
8. Oberhoffer M, Bitterlich A, Hentschel T, Meier-Hellmann A, Vogelsang H, and Reinhart K. Procalcitonin (ProCt) correlates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions than other specific markers of the inflammatory response. *Clin Intensive Care* 1996;7: 46.
 9. Gaï ni S, Pedersen C and Stenvang Pedersen, S. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Critical Care* 2006, 10:R53 (doi:10.1186/cc4866).
 10. Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Assicot M, Bohuon C, Petitjean S, and White NJ. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infect Dis* 1995. 20: 641-45.
 11. Cheng A, O'Brien M, Jacups S, Anstey N and Currie B. C-reactive protein in the diagnosis of melioidosis. *Am J Trop Med Hyg*, 70(5), 2004, pp. 580-82.
 12. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner J-D, Glauser MP, and Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997. 25: 607-13.
 13. Smith RP and Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community acquired pneumonia. *Chest* 1995. 107: 1028-031.
 14. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, and Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41: 832-40.
 15. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, and Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1999. 86: 209-12.
 16. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C 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*, Volume 164, Number 3, August 2001, 396-402.
 17. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997. 86: 209-12.
 18. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, Cupa M, Cohen Y: Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock, *Crit Care Med*. 2006 Jan;34(1): 102-7.
 19. Reinhart K, Karzai W. Procalcitonin - a new marker of the systemic inflammatory response to infections, European Society of Anaesthesiologists, Refresher courses 2000.
 20. Smith RP and Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community acquired pneumonia. *Chest* 1995. 107: 1028-031

