

بررسی ارتباط بین میزان پروکلسیتونین سرم و ابتلا به عفونتها

دکتر منیره رحیم خانی^۱، دکتر ناهید عین الهی^۲، رویا شریفیان^۳

چکیده

زمینه و هدف: پروکلسیتونین، پیش‌هورمون کلسیتونین است و از ۱۱۶ اسید آمینه ساخته شده است. در افراد طبیعی مقدار آن کمتر از ۰/۵ ng/ml می‌باشد که اگر از این میزان بالاتر رود نشان دهنده عفونت می‌باشد. این پلی پپتید بعنوان مارکر اولیه برای تشخیص عفونتها مطرح می‌باشد. مقادیر افزایش یافته، وجود عفونت به‌خصوص عفونت‌های باکتریایی همراه با پاسخ سیستمیک بدن در برابر آن را مطرح می‌کند. هدف از تحقیق حاضر بررسی میزان پروکلسیتونین (PCT) سرم در بیماران مبتلا به سیروز کبد و مقایسه با افراد سالم بوده است.

روش بررسی: در تحقیق حاضر تعداد ۳۲ بیمار مبتلا به سیروز کبد و بستری در بخش گوارش و اندوسکوپی بیمارستان امام خمینی و ۱۶ فرد سالم که از نظر سن و جنس با گروه بیمار همخوانی داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. میزان پروکلسیتونین سرم در این افراد مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. روش اندازه‌گیری PCT روش quantitative بوده که با استفاده از کیت‌های تجاری ساخت شرکت آلمانی Braham انجام گرفت. اساس روش بر مبنای رنگ‌سنجی و مقایسه با مقادیر استاندارد بوده است.

یافته‌ها: گروه بیمار شامل ۲۳ مرد و ۹ زن با میانگین سنی ۴۵ سال و انحراف معیار ۱۷،۴۴ سال. گروه کنترل شامل ۱۱ مرد و ۵ زن با میانگین سنی ۴۶ سال و انحراف معیار ۱۵،۵ سال. آنالیزهای آماری نشان داد که از نظر موارد مثبت و منفی PCT بین گروه بیمار و شاهد اختلاف معنی‌داری وجود داشته است ($p < 0.05$) و همچنین در بیماران مبتلا به سیروز کبد تحت بررسی، با تفکیک علت ابتلا به سیروز تنها در بین گروه مبتلا به هیپاتیت C با سایر افراد بیمار از نظر PCT مثبت اختلاف معنی‌دار وجود داشت ($p < 0.05$)، اما در مورد سایر علل ایجاد سیروز اختلاف معنی‌داری بدست نیامد.

بحث و نتیجه‌گیری: از ۳۲ بیمار تحت بررسی و مقایسه آن با ۱۶ فرد سالم، میزان موارد PCT مثبت در گروه بیماران بسیار بیشتر از گروه کنترل بوده و اختلاف معنی‌دار است. از آنجائیکه گروه بیماران هیچگونه علائمی از عفونت نداشته و تنها برای انجام آزمایش اندوسکوپی در بیمارستان بستری شده بودند، بنابراین با انجام آزمایش PCT نشان داده شده که ۷۸٪ از بیماران سیروزی PCT مثبت بوده در حالیکه این نسبت در گروه کنترل ۲۵٪ است و این بدین معنی است که قریب به ۸۰٪ بیماران سیروزی تحت بررسی احتمالاً مبتلا به عفونت نهفته بوده و بایستی اقدامات درمانی در مورد آنها صورت گیرد.

واژه‌های کلیدی: پروکلسیتونین، عفونت، سیروز کبد

* نویسنده مسئول :

دکتر منیره رحیم خانی؛

استادیار دانشکده پیراپزشکی دانشگاه

علوم پزشکی تهران

Email :
rrahimkhani@sina.ac.ir

- دریافت مقاله : خرداد ۸۹ - پذیرش مقاله : آبان ۸۹

مقدمه

پروکلسیتونین، پیش‌هورمون کلسیتونین است و از ۱۱۶ اسید آمینه ساخته شده است. تولید کلسیتونین به‌طور انحصاری توسط سلول‌های سی‌غده‌ی تیروئید و در پاسخ به تحریک هورمونی صورت می‌گیرد، ولی

۱ استادیار گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲ دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳ کارشناس ارشد آمار زیستی گروه مدارک پزشکی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

بستری طولانی مدت در بیمارستان دارند بنابراین در معرض خطر عفونتهای بیمارستانی نیز می باشند. بنابراین تشخیص به موقع عفونت خصوصاً سپتی سمی های باکتریائی در این بیماران اهمیت زیادی دارد چرا که با تشخیص به موقع و تجویز آنتی بیوتیک مناسب می توان از مرگ و میر این گروه از بیماران جلوگیری کرده و همچنین از مصرف آنتی بیوتیکهای نابجا و بدنال آن مقاومت آنتی بیوتیکی پیش گیری نمود(۳). یکی از بهترین روشهای تشخیص مبتلا به عفونت، بررسی میزان پروکلسیتونین در این افراد است(۴). بررسیهای فراوانی در مورد میزان پروکلسیتونین سرم در بیماران مبتلا به اختلالات کبدی از جمله سیروز کبد انجام گرفته است. بررسی Bota و همکاران بر روی ۳۱ بیمارستان دانشگاهی در بلژیک نشان داد که میزان PCT در بیماران سیروزی که مبتلا به عفونت حاد هستند کمتر از سایر بیماران مبتلا به عفونت حاد و بدون سیروز می باشد اما اختلاف معنی دار نبود که ناشی از عدم کارکرد طبیعی کبد بوده است(۵).

هدف از این مطالعه بررسی میزان پروکلسیتونین (PCT) سرم در بیماران مبتلا به سیروز کبد و مقایسه با افراد سالم بوده است.

روش بررسی

تحقیق حاضر از نوع مطالعه مورد-شاهدی بوده و جامعه مورد تحقیق بیماران مبتلا به سیروز کبد بستری در بخش اندوسکوپی بیمارستان امام خمینی بوده است. در بررسی حاضر، در مقطع زمانی ۹ ماهه، ۳۲ بیمار مبتلا به سیروز کبد بستری در بخش اندوسکوپی و گوارش بیمارستان امام خمینی در این مطالعه قرار گرفتند. وجود سیروز کبد در بیماران تحت بررسی قبلاً توسط روشهای تشخیصی مربوطه به تأیید قطعی رسیده بود. روشهای تشخیصی قطعی عبارت بودند از:

پروکلسیتونین توسط تیپهای سلولی دیگر و در بسیاری از ارگانهای دیگر در پاسخ به التهاب یا عفونت تولید می شود(۱).

پروکلسیتونین پلاسمایی نیمه عمری در حدود ۲۵ تا ۳۰ ساعت دارد. مقدار آن در مدت ۳ تا ۶ ساعت از زمان تحریک اولیه افزایش پیدا می کند و پیدایش مقادیر بالاتر آن با پیش آگهی بدتری همراه است. در افراد طبیعی مقدار آن کمتر از ۰/۵ ng/ml می باشد که اگر از این میزان بالاتر رود نشان دهنده عفونت می باشد. این پلی پپتید بعنوان مارکر اولیه برای تشخیص عفونتها مطرح می باشد. مقادیر افزایش یافته، وجود عفونت به خصوص عفونتهای باکتریایی همراه با پاسخ سیستمیک بدن در برابر آن را مطرح می کند. پروکلسیتونین بعنوان عامل پیش گوئی کننده ابتلا به عفونت در بسیاری از بیماریها، مورد سنجش و ارزیابی قرار گرفته است از جمله سیروز کبد(۲).

سیروز کبد بدلیل طیف وسیعی از بیماریها اتفاق می افتد که از مهمترین آنها ابتلا به انواع هپاتیتها می باشد. البته موارد دیگری از سیروزها از جمله سیروز الکلی، سیروز مجاری صفراوی، سیروز دارویی و همچنین مواردی از سیروز بدون علت شناخته شده وجود دارد. بیماران سیروتیک اکثراً علائم مختصری دارند. دو مشکل عمده ای که در نهایت باعث ایجاد علائم در اینها می شود، از دست رفتن تدریجی عملکرد سلول کبدی بدلیل فرسودگی کبد و فیبروز (لیفی شدن) آن مس باشد. بیماران ممکن است حالاتی مانند خستگی، ضعف، ناتوانی، بی اشتها، تهوع و یا کاهش وزن داشته باشند. بطور کلی در این بیماران بدلیل عدم کارکرد طبیعی کبد که یکی از ارگانهای مهم سیستم رتیکولواندوتلیال است، پاسخهای ایمنی دچار اختلال بوده بنابراین مستعد ابتلا به انواع عفونتها هستند. از طرفی دیگر این دسته از افراد بدلیل اقدامات درمانی در بعضی موارد نیاز به

PCT سرم در این افراد مورد اندازه گیری قرار گرفت. نمونه گیری در فاصله زمانی ۹ ماهه بین سالهای ۸۸ تا ۸۹ انجام گرفت.

گروه بیمار شامل ۲۳ مرد و ۹ زن با میانگین سنی ۴۵ سال و انحراف معیار ۱۷,۴۴ سال و گروه کنترل شامل ۱۱ مرد و ۵ زن با میانگین سنی ۴۶ سال و انحراف معیار ۱۵,۵ سال محاسبه گردید.

آنالیز آماری نشان داد که بین گروه بیمار و گروه کنترل از نظر سن و جنس اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P=0.001$).

در این تحقیق میزان PCT از دو جنبه می تواند مورد بررسی قرار گیرد. یکی از نظر مثبت و منفی بودن، به این ترتیب که مقادیر بالاتر از ۰,۵ نانوگرم در میلی لیتر بعنوان نتیجه مثبت و مقادیر کمتر از ۰,۵ نانوگرم در میلی لیتر بعنوان نتیجه منفی، چرا که در افراد سالم میزان PCT کمتر از ۰,۵ نانوگرم در میلی لیتر می باشد. جنبه دیگر میزان PCT از نظر مقدار عددی آن می باشد.

جدول ۱ نشان دهنده موارد PCT مثبت و منفی در گروه بیمار و کنترل می باشد. با استفاده از آزمون کای دو نشان داده می شود که بین گروه بیمار و کنترل از نظر PCT مثبت یا منفی اختلاف معنی داری مشاهده شد ($P<0.001$).

علائم بالینی، افزایش فشار ورید پورت و بیوپسی کبد. حدود ۵ ml نمونه خون از بیماران گرفته شده و سرم جدا شد. سپس نمونه سرمها و مورد آزمایش اندازه گیری PCT قرار گرفتند. علاوه بر آن تعداد ۱۶ فرد سالم که از نظر سن و جنس با گروه بیمار همخوانی داشتند نیز در نظر گرفته شده و پس از تکمیل پرسشنامه نمونه خون آنها جهت اندازه گیری میزان PCT گرفته شد. روش اندازه گیری PCT روش quantitative بوهده که کیت های تجاری آن توسط شرکت آلمانی Braham ساخته و جزئی کیت های وارداتی می باشد. برای هر بیمار یک کاست مورد استفاده قرار گرفت که البته در بعضی موارد نیاز به تکرار بود. مقداری از سرم بیمار (حدود ۱۰۰ میکرولیتر) در جایگاه مخصوص روی کاست ریخته شده و بعد از دو دقیقه و حرکت سرم در طول کاست میزان PCT بر حسب شدت رنگ نوار بنفش ظاهر شده و مقایسه آن با مقادیر استاندارد اندازه گیری شد. در مورد گروه شاهد نیز همین اعمال انجام گرفت. مقادیر استاندارد PCT روی کاست عبارتند از ۰,۵ ، ۲ و ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر سرم. اگر میزان PCT سرم کمتر از ۰,۵ نانوگرم در میلی لیتر باشد هیچگونه نواری بر روی کاست تشکیل نخواهد شد. مقادیر مابین اعداد ذکر شده هم بطور تقریبی قابل سنجش می باشد، به این ترتیب که بر اساس شدت رنگ نوار و نزدیک بودن رنگ آن به نوارهای استاندارد بطور تقریبی میزان PCT قابل سنجش بود. در این تحقیق از روشهای آنالیز آماری SPSS و آزمون کائسکوئر استفاده شده است.

یافته ها

در تحقیق حاضر تعداد ۳۲ بیمار مبتلا به سیروز کبد و ۱۶ فرد سالم که از نظر سن و جنس با گروه بیمار همخوانی داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. میزان

جدول ۱: توزیع فراوانی موارد PCT مثبت و منفی در جامعه مورد پژوهش بیمار و کنترل

PCT گروه	منفی		مثبت		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
بیمار	۷	۲۱/۹	۲۵	۷۸/۱	۳۲	۶۶/۷
کنترل	۱۲	۷۵/۰	۴	۲۵/۰	۱۶	۳۳/۳
جمع	۱۹	۳۹/۶	۲۹	۶۰/۴	۴۸	۱۰۰

جدول ۲ نشان دهنده موارد PCT مثبت و منفی در بین بیماران مبتلا به سیروز کبد به تفکیک علت ابتلای به سیروز می باشد.

جدول ۲: توزیع فراوانی موارد PCT مثبت و منفی در جامعه بیماران به تفکیک علت سیروز

PCT علت ابتلا	منفی		مثبت		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
ناشناخته	۳	۳۷/۵	۵	۶۲/۵	۸	۲۵
هپاتیت B	۱	۱۰	۹	۹۰	۱۰	۳۱/۲۵
کانسر کبد	۲	۴۰	۳	۶۰	۵	۱۵/۶۳
سیروز الکلی	۱	۵۰	۱	۵۰	۲	۶/۲۵
هپاتیت C	-	-	۷	۱۰۰	۷	۲۱/۸۷
جمع	۷	۲۱/۹	۲۵	۷۸/۱	۳۲	۱۰۰

B با سایر افراد بیمار از نظر PCT مثبت اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($p < 0.05$). در بیماران مبتلا به سیروز کبد تحت بررسی، با تفکیک علت ابتلا به سیروز بین گروه مبتلا به کانسر کبد با سایر افراد بیمار از نظر PCT مثبت اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($p < 0.05$).

در بیماران مبتلا به سیروز کبد تحت بررسی، با تفکیک علت ابتلا به سیروز بین گروه مبتلا به سیروز

آزمونهای آماری نشان داد که بین گروه بیمار و شاهد از نظر PCT مثبت اختلاف معنی داری وجود دارد ($p < 0.05$).

در بیماران مبتلا به سیروز کبد تحت بررسی، با تفکیک علت ابتلا به سیروز بین گروه ناشناخته با سایر افراد بیمار از نظر PCT مثبت اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($p < 0.05$).

در بیماران مبتلا به سیروز کبد تحت بررسی، با تفکیک علت ابتلا به سیروز بین گروه مبتلا به هپاتیت

الکلی با سایر افراد بیمار از نظر PCT مثبت اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($p < 0.05$).

در بیماران مبتلا به سیروز کبد تحت بررسی، با تفکیک علت ابتلا به سیروز بین گروه مبتلا به هپاتیت C با سایر افراد بیمار از نظر PCT مثبت اختلاف معنی داری مشاهده شد ($p < 0.05$).

بحث

پروکلسیتونین پلاسمایی بعنوان ماده پیش ساز کلسیتونین نیمه عمری در حدود ۲۵ تا ۳۰ ساعت دارد. مقدار آن در مدت ۳ تا ۶ ساعت از زمان تحریک اولیه افزایش پیدا می کند و پیدایش مقادیر بالاتر آن با پیش آگهی بدتری همراه است. مقادیر افزایش یافته، وجود عفونت به خصوص عفونت های باکتریایی همراه با پاسخ سیستمیک بدن در برابر آن را مطرح می کند. بیشترین مقادیر PCT در فرم های شدید مانند شوک سپتیک دیده می شود، بنابراین، با تشخیص زود هنگام می توان مداخله درمانی مناسب را به سرعت انجام داد (۳).

بطور کلی بیماران مبتلا به سیروز کبد از نظر ابتلا به انواع عفونتها در گروه پرخطر قرار دارند، چرا که در این بیماران سیستم ایمنی دچار اختلال بوده و براحتی به انواع عفونتها خصوصا عفونتهای باکتریال مبتلا می شوند. از طرفی دیگر بدلیل عدم کارائی مناسب کبد در این دسته از بیماران، استفاده از آنتی بیوتیکهای متنوع و احیانا با عوارض جانبی بیشتر ممکن است خطرناک بوده و حتی منجر به مرگ بیمار گردد. مهمترین عضو متابولیزه کردن داروها کبد می باشد، بنابراین درمان در این گروه از بیماران اغلب اوقات با مشکل مواجه می شود. لذا تشخیص بموقع عفونت در بیماران مبتلا به سیروز کبد اهمیت فراوانی دارد. در تحقیق حاضر نیز این هدف پی گیری شده تا با تشخیص سریع و قطعی عفونت در بیماران مبتلا

به سیروز کبد هر چه سریعتر درمان آنتی بیوتیکی مناسب شروع شده و منشا عفونت از بین برود تا بدین وسیله هم از تحلیل قوای بیمار جلوگیری شود و هم از عوارض جبران ناپذیر بعدی برای این بیماران جلوگیری شود. چنانچه تحقیقات Li Ch و همکاران در بخش اورژانس بیمارستانی در چین نشان داده است که میزان PCT حدود ۰/۵ نانوگرم در میلی لیتر و بیشتر از آن، بهترین تشخیص برای عفونتهای باکتریایی در بیماران مبتلا به سیروز کبد بوده است (۶).

علاوه بر آن تشخیص سپتی سمی در بیمارانی که نیاز به کورتون تراپی دارند اندازه گیری میزان PCT بسیار کمک کننده خواهد بود (۷). از خطرناکترین بیماریهای عفونی در بیماران مبتلا به سیروز کبد، سپتی سمی می باشد. مطالعات نشان داده است که اندازه گیری میزان PCT در تشخیص سریع سپتی سمی نقش بسزایی داشته و حتی دیده شده که در سپتی سمی های ناشی از باکتریهای گرم منفی میزان PCT بیشتر از موارد سپتی سمی های ناشی از باکتریهای گرم مثبت در خون افزایش می یابد (۸).

بررسیهای Elefsiniotis و همکاران نشان داد که از بین ۱۰۶ بیمار مبتلا به سیروز کبد که در بیمارستان بستری بوده اند، میزان PCT در بین آنهایی که مبتلا به عفونت باکتریایی بودند بسیار بالاتر از افرادی بود که مبتلا به بیماری عفونی نبوده اند. میانگین میزان PCT در سیروزیهای مبتلا به عفونت ۹/۸ ng/ml بوده، در حالیکه میانگین میزان PCT در سیروزیهائی که عفونت نداشتند حدود ۰/۲۱ ng/ml بوده است. علاوه بر آن در تمام بیماران مبتلا به سیروز در این تحقیق میزان PCT بیشتر از ۰/۵ ng/ml بوده است (۹). Simon و همکاران دو مارکر پروکلسیتونین و CRP را در تشخیص عفونتهای باکتریایی در ۶۴ کودک مبتلا به بیماریهای التهابی سیستمیک را با هم مورد مقایسه قرار دادند،

نتیجه گیری

همانطور که از نتایج تحقیق مشخص شده از ۳۲ بیمار تحت بررسی و مقایسه آن با ۱۶ فرد سالم، میزان موارد PCT مثبت در بیماران بسیار بیشتر از گروه کنترل بوده و اختلاف معنی دار است. از آنجائی که گروه بیماران هیچگونه علائمی از عفونت نداشته و تنها برای انجام آزمایش اندوسکوپی در بیمارستان بستری شده بودند، بنابراین با انجام آزمایش PCT نشان داده شده که ۷۸٫۱٪ از بیماران سیروزی PCT مثبت بوده در حالیکه این نسبت در گروه کنترل ۲۵٪ است و این بدین معنی است که قریب به ۸۰٪ بیماران سیروزی تحت بررسی احتمالاً مبتلا به عفونت نهفته بوده و بایستی اقدامات درمانی درمورد آنها صورت گیرد. از نظر ارتباط بین موارد PCT مثبت و علل ایجاد سیروزی کبد همانطور که از نتایج تحقیق بر می آید، بیشترین موارد PCT مثبت در بین مبتلایان به سیروز کبد با علت هپاتیت C می باشد، چنانچه ۱۰۰٪ این افراد PCT مثبت بودند چنانچه بین این دسته از بیماران از نظر موارد PCT مثبت با سایر بیماران سیروزی اختلاف معنی دار بود. بنابراین باتوجه به نتایج، سیروزهای مبتلا به هپاتیت C از نظر ابتلا به عفونتهای پنهان در گروه بسیار پرخطر قرار دارند. پس از هپاتیت C سایر علل سیروز بترتیب درصد موارد PCT مثبت عبارتند از: هپاتیت B، ناشناخته، کانسر کبد و هپاتیت الکلی. البته بین هر کدام از این علل از نظر موارد PCT مثبت با سایر علل اختلاف معنی دار نبود. بنابراین پیشنهاد می گردد در مورد بیماران مبتلا به سیروز کبد علاوه بر درخواست آزمایشهای روتین، میزان پروکلسیتونین سرم نیز مورد ارزیابی قرار گیرد چرا که با این روش می توان احتمال ابتلا به انواع عفونتهای پنهان و آشکار را در این دسته از بیماران پیش گوئی کرده تا هر چه سریعتر مورد اقدامات درمانی مناسب قرار گیرند.

نتایج نشان داد که اندازه گیری PCT از حساسیت و اختصاصیت بیشتری نسبت به اندازه گیری CRP در تشخیص عفونتهای باکتریائی برخوردار است (۱۰). تشخیص بموقع عفونت در سایر افراد بغیر از مبتلایان به سیروز کبد نیز از اهمیت زیادی برخوردار است از جمله نوزادان. بطور کلی تشخیص عفونت در نوزادان از معضلات پزشکی محسوب می گردد چراکه دارای علائم و نشانه های غیر اختصاصی بوده و تستهای روتین آزمایشگاهی نیز در این موارد از حساسیت و اختصاصیت پائینی برخوردار هستند. تستهای روتینی که در تشخیص عفونت بکار میروند عبارتند از CRP، تعداد WBC و همچنین درصد PMN، که هیچکدام از این تستها در تشخیص سپسیس در نوزادان کارائی ندارد. در این تحقیق میزان PCT در خون بند ناف ۱۶۸ نوزاد مورد سنجش قرار گرفت. نشان داد که بررسی میزان پروکلسیتونین خون بند ناف در تشخیص سپتی سمی نوزادان در مقایسه با میزان CRP و تعداد WBC و درصد PMN، نتایج بسیار مورد قبول تری دارد، بنابراین اندازه گیری PCT خون بند ناف بهترین روش در تشخیص سپتی سمی نوزادان می باشد (۱۱).

میزان PCT در نوزادان از لحظه تولد شروع به افزایش پیدا می کند و در حدود ۲۴ ساعت پس از تولد به حداکثر می رسد و پس از این زمان تا حدود ۴۸ ساعت پس از تولد از میزان آن کاسته می گردد. حال اگر پس از ۴۸ ساعت از زایمان میزان PCT خون نوزاد به حد طبیعی برنگردد این احتمال می رود که نوزاد مبتلا به سپتی سمی با استرپتوکوک گروه B که از مادر کسب کرده است می باشد. بنابراین با تشخیص بموقع این نوم سپتی سمی در نوزاد و درمان مناسب، می توان از عوارض جبران ناپذیر بعدی جلوگیری نمود (۱۲).

منابع

1. Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Gastroenterol* 2003 Feb; 41(2): 165-70.
2. Bressan S, Andreola B, Zucchetto P, Montini G, Burei M, Perilongo G. Procalcitonin As a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(6): 1199-20.
- 3 . Husova L, Husa P, Senkyrik M, Lata J. Procalcitonin as an indicator of infection in patients with liver cirrhosis. *Vnitr Lek* 2004; 50(2): 153-6.
- 4 . Dickson RC. Clinical manifestations of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 1997; 1(3): 359-85.
- 5 . Bota Dp, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Med* 2005; 146(6): 347-51.
- 6 . Li CH, Yang RB, Pang H, Chang SS, Lin CC, Chen HY, et al. Procalcitonin as a Biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency Department. *Acad Emerg Med* 2011; 18(2): 12-16.
- 7 . Kushimoto SH, Shibata Y, Koido Y, Kawai M, Yokota H, Yamamoto Y. The clinical usefulness of Procalcitonin measurement for assessing the severity of bacterial infection in critically III patients requiring corticosteroid therapy. *J Nippon Med Sch* 2007; 74(3): 236-9.
- 8 . Charles P, Ladoire S, Aho S, Quenot P, Doise JM, Prin S, et al. Serum Procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8: 38-46.
- 9 . Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, Pantazis KD, Petrocheliou A, Pirounaki M, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 May; 18(5): 525-30.
- 10 . Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-ractive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008 May; 9(4): 407-13.
- 11 . Liorente E, Prieto B, Cardo L, Avello N, Alvarez FV. Umbilical cord blood serum procalcitonin by time-resolved amplified cryptate emission (TRACE) technology: reference values of a potential marker of vertically transmitted neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(11): 1431-5.
- 12 . Marcello A, Fabrizio S, Luciz P, Naila R, John F, Claudio C. Serum Procalcitonin Concentration in term Delivering Mothers and their Healthy Offspring: A longitudinal study. *Clini Chemis* 2000; 46(10): 1583-7.