

مقایسه سطح سرمی پروکلسیتونین در نوزادان مبتلا به سندروم زجر تنفسی ناشی از سپسیس، پنومونی و غشاء هیالن

دکتر هادی کاظمی^۱، دکتر حسن راشکی^۲، مریم السادات سیدباقری^۱، افشان شاه^۲، دکتر داود یادگاری نیا^{۳*}

^۱ بیمارستان مصطفی خمینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

^۲ مرکز تحقیقات علوم و اعصاب شفاء، بیمارستان خاتم الانبیاء

^۳ مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: سندروم زجر تنفسی یکی از شایع‌ترین شکایات دوره نوزادی است که مهم‌ترین علل آن سپسیس، پنومونی و بیماری غشاء هیالن می‌باشد. پروکلسیتونین پروتئینی است که میزان آن در عفونت حاد باکتریال افزایش می‌یابد، اما در بیماری غشاء هیالن مورد بحث می‌باشد. لذا هدف از این مطالعه، مقایسه سطح سرمی پروکلسیتونین در نوزادان مبتلا به بیماری غشاء هیالن، سپسیس و پنومونی مراجعه کننده به بیمارستان خاتم‌الانبیاء تهران بود.

روش بررسی: این مطالعه مقطعی طی دو سال (۱۳۸۷-۱۳۸۹) بر روی ۹۰ نوزاد نارس با سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته در ۳ گروه، شامل گروه اول ۵۰ نوزاد با بیماری غشاء هیالن، گروه دوم ۱۹ نوزاد با سپسیس و گروه سوم ۱۸ مورد با پنومونی، انجام شد. سطح سرمی پروکلسیتونین سرم با روش ایمونولومینومتریک اندازه‌گیری و از نظر کیفی (کمتر از ۰/۵ و یا بیشتر) و کمی تحلیل شد.

یافته‌ها: سطح سرمی پروکلسیتونین در نوزادان مبتلا به بیماری غشاء هیالن $0/1 \pm 0/19$ ، در گروه سپسیس $1/77 \pm 0/6$ و در گروه پنومونی $2/22 \pm 0/7$ نانوگرم در میلی‌لیتر بود ($P < 0/01$). از مجموع ۴۹ نوزاد مبتلا به بیماری غشاء هیالن، ۴۸ نوزاد (۹۶٪) سطح سرمی پروکلسیتونین کمتر از $0/5 \text{ ng/ml}$ داشتند و یک نوزاد سطح سرمی بالاتر از 2 ng/ml را نشان داد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که سطح سرمی پروکلسیتونین می‌تواند در افتراق بیماری غشاء هیالن از سپسیس و پنومونی کمک کننده باشد.

واژگان کلیدی: بیماری غشاء هیالن، سپسیس، پنومونی، پروکلسیتونین.

مقدمه

تعداد تنفس، فرورفتگی عضلات تنفسی زیر دنده‌ای و بین دنده‌ای، ناله، لرزش پرهای بینی و علائم غیر اختصاصی مانند کاهش حجم ادرار و حرکات دستگاه گوارش تظاهر می‌کند که این علائم در سپسیس و پنومونی نوزادی شبیه است (۲۰۱). اصول درمان در بیماری غشاء هیالن بر پایه بهبود تبادل اکسیژن و دی‌اکسید کربن است. درمان اختصاصی شامل سرم درمانی، اکسیژن درمانی، استفاده از سورفاکتانت و در صورت نیاز تهویه مکانیکی می‌باشد. عفونت دوره نوزادی یکی از علل شایع و مهم مرگ و میر است. سپسیس می‌تواند علایم

سندروم زجر تنفسی ناشی از بیماری غشاء هیالن یکی از شایع‌ترین بیماری‌های دوره نوزادی است که منجر به بستری شدن ایشان در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان می‌شود. در اکثر مبتلایان به بیماری غشاء هیالن علائم اختصاصی مانند افزایش

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و

گرمسیری، دکتر داود یادگاری نیا (e-mail: d.yadegarynia@gmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۷/۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۰/۲۰

و در تحقیق دیگر مشاهده کردند که سندروم زجر تنفسی و نارسایی همودینامیک در ده روز ابتدایی زندگی بدون هیچ گونه ارتباطی با عفونت نوزادان پروکلستونین افزایش می‌یابد، همچنین سطح پروکلستونین در گروه عفونی بالاتر از غیر عفونی بود (۴۲ ng/ml) در برابر (۴/۵ ng/ml) (۲۰) و بالاخره گزارش شد که میزان پروکلستونین به بالاترین سطح مورد انتظار (بیشتر یا مساوی ۱۷۲ میکروگرم در لیتر) برای موارد عفونی دست پیدا کرد (۲۱).

لذا، با توجه به اهمیت تحمیل نکردن عوارض جانبی آنتی‌بیوتیکها در مبتلایان به بیماری غشاء هیالین که تنها نیازمند اکسیژن رسانی گرم و مرطوب و سورفاکتانت می باشند و نیز عدم انجام چنین مطالعه‌ای در کشور، این تحقیق با هدف مقایسه سطح سرمی پروکلستونین در نوزادان مبتلا به سندروم زجر تنفسی ناشی از بیماری غشاء هیالین، سپسیس و پنومونی انجام شد.

مواد و روشها

پژوهش حاضر به صورت مقطعی، در بیمارستان خاتم الانبیاء تهران طی سال های ۸۹-۱۳۸۷ انجام گرفت. تعداد نمونه حاضر با توجه به محدودیت‌های دسترسی به بیماران مبتلا به دیسترس تنفسی و همچنین با توجه به مطالعات مشابه ۹۰ نفر در نظر گرفته شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن تولد زیر ۲۴ ساعت، سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته، عدم دریافت قبلی آنتی بیوتیک بود. معیارهای خروج شامل مشکلات قلبی عروقی و ابتلا به بیماری تب دار ویروسی بودند. ۹۰ نوزاد بعد از کسب اجازه کتبی از والدین و یا قیم خود وارد مطالعه شدند و دو نفر از نوزادان به دلیل مشکلات قلبی عروقی از مطالعه خارج شدند.

بر اساس علائم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی، استفاده از رادیوگرافی قفسه سینه و تشخیص متخصص اطفال، نوزادان مبتلا به دیسترس تنفسی در سه گروه قرار گرفتند: گروه اول مبتلایان سندروم زجر تنفسی ناشی از بیماری غشاء هیالین (۵۰ نوزاد)، گروه دوم مبتلایان سپسیس (۱۹ نوزاد) و گروه سوم مبتلایان پنومونی (۱۸ نوزاد).

گروه یک شامل ۵۰ نوزاد با تظاهرات دشواری تنفس، افزایش تعداد تنفس، استفاده از عضلات فرعی تنفسی، تغییرات رنگ پوست، اختلال کارکرد گوارشی، تغییرات آزمایشگاهی و معیارهای تشخیصی بیماری غشاء هیالین شامل نیاز به اکسیژن با غلظت بیش از ۴۰٪، نیاز به سورفاکتانت و تظاهرات رادیولوژی مشخصه بیماری غشاء هیالین بود.

غیراختصاصی و یا موضعی عفونت مانند ادم، شیر خوردن نوزاد، اسهال، ایست تنفسی، دشواری در تنفس، افزایش تعداد تنفس، فرورفتگی عضلات بین دنده‌ای، ناله، سیانوز و حرکات پره‌های بینی را داشته باشد (۳،۲). شاخص‌های التهابی شامل اینترلوکین ۶ و ۸ و پروتئین فاز التهابی به عنوان شاخص‌های تشخیصی در سپسیس نوزادی به کار برده شده است که از نظر موفقیت در تشخیص بسیار متغیر هستند. به علت غیراختصاصی بودن علائم سپسیس، علل غیر عفونی مانند بیماری غشاء هیالین باید رد شود (۱).

پروکلستونین پروتئینی با وزن مولکولی ۱۴ کیلو دالتون است. در مواقع عفونت پیش سازهای در حال گردش کلستونین، که شامل پروهورمون پروکلستونین است، به چند برابر حد طبیعی می‌رسد که این افزایش با شدت عفونت هماهنگی دارد (۹-۴). همچنین میزان آن در مواردی مانند ایدز، مداخلات جراحی و سوختگی نیز افزایش می‌یابد (۱۵-۱۰). در سال‌های اخیر پروکلستونین به عنوان شاخصی جهت تشخیص و پیگیری عفونت حاد باکتریال استفاده شده، اما میزان آن در سندروم زجر تنفسی نوزادان با علت بیماری غشاء هیالین مورد بحث است. بر اساس تعدادی از مطالعات میزان پروکلستونین در نوزادان مبتلا به بیماری غشاء هیالین در روز اول زندگی در محدوده طبیعی باقی می‌ماند (۱۸-۱۶)، در صورتی که تعدادی از محققین این طور بیان کرده‌اند که میزان آن به صورت یک پدیده فیزیولوژیک تشدید یافته افزایش پیدا می‌کند (۲۱-۱۹).

اما در مطالعه‌ای که جهت ارزیابی اختصاصی بودن پروکلستونین در عفونت نوزادی و سندروم زجر تنفسی ناشی از بیماری غشای هیالین انجام شد مشخص کردند که در سندروم زجر تنفسی میزان پروکلستونین افزایش نداشت یا به میزان کمی افزایش پیدا کرده بود و با افزایش شدت سپسیس، میزان پروکلستونین هم افزایش پیدا کرده بود (۱۶). در مطالعه دیگری روی نوزادان نارس مبتلا به سپسیس در مقایسه با بیماری غشاء هیالین نشان دادند طی روز اول تولد پروکلستونین در سندروم زجر تنفسی ۰/۴ و در موارد سپسیس در ۳ روز اول زندگی به طور چشمگیری بالاتر از گروه غیر عفونی بود (۱۷) و همین طور در تحقیق دیگری مشخص شد که از ۵۰ نوزاد مبتلا به بیماری غشاء هیالین ۴۸ مورد پروکلستونین کمتر از ۰/۴ میکروگرم در لیتر در روز ابتدای زندگی خود داشتند و تمام موارد سپسیس مقادیری در محدوده ۱۰۰-۳ میکروگرم در لیتر را نشان دادند (۱۸) و نیز گزارش گردید که در افراد مبتلا به سندروم زجر تنفسی و هم در گروه عفونی میزان پروکلستونین افزایش یافته است (۱۹).

۴۰ نفر از نوزادان (۴۵/۵٪) دختر و ۴۸ نوزاد (۵۴/۵٪) پسر بودند. فراوانی مطلق و مشخصات دموگرافیک نوزادان (وزن و سن حاملگی) در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. تعداد و خصوصیات نوزادان مورد بررسی بر حسب نوع بیماری

نوع بیماری نوزاد	فراوانی میانگین وزن (گرم) میانگین هفته تولد		
بیماری غشاء هیالن	۵۰	۲۱۱۵±۸۸/۰۸	۳۳/۹±۳
بیماری سپسیس	۱۹	۱۵۷۳±۷۴/۴	۳۲±۳
بیماری پنومونی	۱۸	۲۲۳۳±۶۵/۵	۳۴/۵±۴

سطح سرمی پروکلسیتونین در نوزادان سه گروه در جدول ۱ ارائه گردیده و نشان می‌دهد که در نوزادان مبتلا به غشاء هیالن $0/1 \pm 0/19$ ، در گروه سپسیس $0/6 \pm 0/177$ و در پنومونی هیالن $0/7 \pm 0/22$ نانوگرم در میلی‌لیتر بود و آزمون ANOVA نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار است ($P < 0/01$) و آزمون شفه نشان داد که اختلاف زیاد سطح پروکلسیتونین سه گروه دو به دو اختلاف دارند. حتی بین گروه سپسیس و پنومونی که در پنومونی حدود ۲۵ درصد بیشتر بود ($P < 0/05$)، توزیع فراوانی سطح پروکلسیتونین در مبتلایان به بیماری غشاء هیالن، سپسیس و پنومونی در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲. میزان پروکلسیتونین بر حسب گروه‌های نوزادان

نوع بیماری نوزاد	میزان پروکلسیتونین نانوگرم در میلی‌لیتر	غیر طبیعی	طبیعی
بیماری غشاء هیالن ($n_1=49$)	۱(۲)	۴۸(۹۸)	$0/1 \pm 0/1$
بیماری سپسیس ($n_2=19$)	۱۶(۸۴/۲)	۳(۱۵/۸)	$1/77 \pm 0/6$
بیماری پنومونی ($n^3=18$)	۱۴(۷۷/۸)	۴(۲۲/۲)	$2/22 \pm 0/7$

بحث

تحقیق نشان داد سطح سرمی پروکلسیتونین در ۹۸٪ نوزادان مبتلا به سندروم زجر تنفسی ناشی از بیماری غشاء هیالن طی اولین روز زندگی در محدوده طبیعی قرار می‌گیرد. مطالعه مشابهی نشان داد که، مانند مطالعه ما، در سندروم زجر تنفسی میزان پروکلسیتونین افزایش نداشت یا به میزان کمی افزایش پیدا کرده بود و هرچه شدت سپسیس بیشتر بود میزان پروکلسیتونین هم افزایش پیدا کرده بود (۱۶). در مطالعه دیگری که توسط Lachowska و همکارش انجام شد افزایش قابل توجه پروکلسیتونین در گروه سپسیس به خصوص در روزهای دوم و سوم به ترتیب به میزان ۵۴/۲ و

گروه دوم شامل ۱۸ نوزاد مبتلا به سپسیس بود. تشخیص عفونت بر پایه علائم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و رادیولوژی و نتایج کشت خون داده شد. علائم بالینی عفونت با عنوان وجود ۳ مورد از این علائم یا بیشتر از آن تعریف شد: اختلال تنفسی، افزایش تعداد تنفس، سیانوز- افزایش ضربان قلب، کاهش ضربان قلب- خونرسانی ضعیف یا افت فشار خون- کاهش وزن، شیر نخوردن نوزاد- زردی، اتساع شکم، بزرگی کبد و طحال- تشنج، هایپوتونی- تحریک پذیری، خواب آلودگی. غیر طبیعی بودن دو یا بیش از دو مورد از یافته‌های آزمایشگاهی (لکوسیت کمتر از $5 \times 10^9/L$ یا بیش از $25 \times 10^9/L$ ، پلاکت کمتر از $100 \times 10^9/L$ و CRP بیشتر از 5mg/dl) از نظر تشخیص سپسیس حمایت کننده بود.

گروه سوم شامل ۱۹ نوزاد مبتلا به پنومونی با تظاهرات بالینی شبیه به دو گروه قبل و تغییرات رادیولوژی قفسه سینه بود. هنگام بستری از تمامی نوزادان ۱۰ میلی‌لیتر خون جهت گرفتن آزمایشات لازم که شامل اندازه‌گیری لکوسیت، CRP و پروکلسیتونین می‌باشد، گرفته و به آزمایشگاه فرستاده شد. نمونه پروکلسیتونین سانتریفیوژ شد، سپس سرم جدا شد و قبل از آنالیز در دمای -40 درجه سانتی‌گراد منجمد شد. ۲ ساعت بعد از گرفتن نمونه خون سطح پروکلسیتونین با روش ایمونولومینومتریک توسط کیت لومی تست براهامس (BRAHMS) ng/ml ساخت آلمان برحسب (Diagnostica GmbH, Berlin, Germany) اندازه‌گیری شد. در این مطالعه با توجه به اطلاعات منتشر شده توسط شرکت تولید کننده کیت اندازه‌گیری سطح پروکلسیتونین، برای تعیین حساسیت و ویژگی آن در تشخیص عفونت باکتریال از حد برش $0/5 \text{ng/ml}$ استفاده شد پروتئین فاز التهابی توسط کیت پارس آزمون به روش ایمونولومینومتریک و تعداد لکوسیت ها توسط دستگاه شمارنده سلول در آزمایشگاه بیمارستان اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل در فرم اطلاعاتی نوزادان بعد از آماده شدن جواب آزمایشات وارد گردید و با آزمون ANOVA مورد قضاوت آماری قرار گرفت و اگر اختلاف معنی‌دار بود، آزمون SCHEFFE انجام گرفت و بر حسب بیشتر از حد نرمال پروکلسیتونین (بیشتر از ۰/۵) با آزمون کای- دو و در صورت نیاز آزمون دقیق فیشر انجام گرفت.

یافته‌ها

از ۹۰ نوزاد بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، دو نفر از نوزادان به علت مشکلات قلبی عروقی از مطالعه حذف شدند.

۰/۲۹ نانوگرم در میلی‌لیتر مشاهده شد و در مقایسه با سندروم زجر تنفسی افزایش بیشتری داشت. به طوری که در روز اول پروکلستونین در سندروم زجر تنفسی ۰/۴ و در روز دوم و سوم به ترتیب ۳/۷ و ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود (۱۷). در این پژوهش نیز همانند مطالعه حال حاضر مشخص شد مطالعه حاضر با مطالعه ما هم‌خوانی دارد و در هر دو سطح پروکلستونین روز اول تولد در بیماری غشاء هیالن کمتر از ۰/۵ ng/ml و در گروه عفونی بیشتر از آن بود.

نتایج مطالعه Gendrel و همکاران نیز نشان داد در گروه کنترل سطح پروکلستونین کمتر از ۰/۷۱ میکروگرم در لیتر بود. از ۵۰ نوزاد مبتلا به سندروم زجر تنفسی، ۴۸ نفر پروکلستونین کمتر از ۰/۴ میکروگرم در لیتر در زمان بستری داشتند و دو نفر از آنها مقادیر افزایش یافته (۲/۸ و ۲/۷ میکروگرم در لیتر) پیدا کردند (۱۸). پژوهشی که توسط این محققین انجام شد با هدف و نتیجه‌گیری مطالعه حال حاضر هم‌خوانی دارد، بدین صورت که در مطالعه ما نیز تعداد نمونه نوزادان مبتلا به سپسیس و سندروم زجر تنفسی مشابه پژوهش ایشان بود. همچنین در هر دو مطالعه مشخص شد که در روز اول تولد از ۵۰ نوزاد مبتلا به سندروم زجر تنفسی ۴۸ مورد سطح پروکلستونین کمتر از ۰/۵ ng/ml داشتند.

نتایج مطالعه Koskenvuo و همکاران که جهت بررسی ارزش پایش پروکلستونین در نوزادان مبتلا به عفونت انجام شده بود، نشان داد تمام ۵ نوزاد مبتلا به سپسیس در ۱۲-۴ ساعت ابتدایی پروکلستونین بالاتر از ۲ ng/ml داشتند که از سایر گروه‌ها بالاتر بود. ۹ نفر از ۱۳ نوزاد مبتلا به سندروم زجر تنفسی و ۱ نوزاد از گروه کنترل، مقادیر پروکلستونین بالای ۲ ng/ml داشتند (۱۹)، که با پژوهش حاضر همسو نیست. شاید علت تفاوت تعداد کم نمونه باشد. همچنین با وجود اینکه سطح پروکلستونین در گروه سپسیس از سایر گروه‌ها بالاتر گزارش شده، ولی با توجه به سایر مقالات در این زمینه مقادیر بیشتر از ۲ ng/ml از نظر تشخیص سپسیس قابل توجه نیست، چرا که در سپسیس این میزان معمولاً بالاتر از ۱۰ ng/ml است (۲۰، ۲۱، ۲۲، ۲۳، ۲۴، ۲۵).

در پژوهش Hatherill و همکاران، مقادیر پروکلستونین در سندروم زجر تنفس ناشی از غشاء هیالن افزایش پیدا کرد.

همچنین اختصاصی نبودن پروکلستونین در سپسیس وقتی اثبات شد که سطح آن در سندروم زجر تنفسی و نارسایی همودینامیک بالاتر از نوزادان غیر عفونی که این شرایط را نداشتند بود (۲۰). در این مطالعه مشخص نشد که پروکلستونین در نوزادان دقیقاً در چندمین روز تولد بررسی شد.

Monneret و همکاران طی تحقیق خود بیان کردند که میزان پروکلستونین به بالاترین سطح مورد انتظار برای موارد عفونی دست پیدا کرد (۲۱). تفاوت نتایج به دست آمده با مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از کم بودن تعداد نمونه در گروه مبتلایان به بیماری غشاء هیالن بوده و مقادیر افزایش یافته پروکلستونین در این گروه می‌تواند فیزیولوژیک و ناشی از روزهای ابتدایی تولد باشد. در این مطالعه برخلاف مطالعه گروه ما سطح پروکلستونین روز اول را نیز بالاتر از حد طبیعی گزارش کرده است.

در مجموع می‌توان چنین استنباط نمود که سطح پروکلستونین در نوزادان مبتلا به سندروم زجر تنفسی ناشی از بیماری غشاء هیالن از سایر گروه‌ها کمتر است و سطح سرمی پروکلستونین در حد طبیعی باقی می‌ماند و افزایش نمی‌یابد.

در صورت دیسترس تنفسی در نوزاد اگر سطح سرمی پروکلستونین افزایش نداشته باشد شک بیشتری به وجود سندروم زجر تنفسی با علت بیماری غشاء هیالن و عدم وجود سپسیس می‌شود و می‌توان از اکسیژن گرم و مرطوب و سورفاکتانت جهت بهبود نوزادان استفاده کرد و تامل بیشتری در تجویز آنتی‌بیوتیک نمود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش طرح تحقیقاتی مصوب دانشکده علوم پزشکی دانشگاه شاهد تهران بوده و بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشکده علوم پزشکی شاهد قدردانی می‌نمایم. همچنین از پرسنل محترم بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان و آزمایشگاه، مدیریت و کارکنان بیمارستان خاتم الانبیاء تهران کمال تشکر را داریم.

REFERENCES

1. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh CM, Editors. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Mosbey; 2006.
2. Rudolph AM, Editor. Rudolph's pediatrics. 19th ed. New York: Appleton & Lange; 1991.
3. Cloherty JP, Stark AR, Editors. Manual of neonatal care. 3rd ed. Boston: Little brown and Company; 1992.

4. Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 167: 93-97.
5. Muller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:977-83.
6. Denavit T, Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, et al. Usefulness of procalcitonin in neonates at risk for infection. *Clin Chem* 1999; 45: 440.
7. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nysten ES, Snider RH, Simon GL, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3296-301.
8. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 79-87.
9. Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect* 1997;35: 41-6.
10. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 185-89.
11. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997;40:1250-56.
12. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 950-57.
13. Grau GE, Vadas L, Pugin J. 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: 396-402.
14. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Redl H, Schlag G, Togel E, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis: relationship to cytokines and neopterin. *Crit Care Med* 2000; 28: 3659-63.
15. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996;20:411-17.
16. Corona G, Giogianni G, Aversa S, Decembrino N, Artemisia A, Cordaro V. Variations of Procalcitonin Serum Levels in Neonatal Period. *Int J Infect Dis* 2008; 12(1):467.
17. Lachowska M, Gajewska E. Usefulness of procalcitonin (PCT) as a marker of early-onset systemic infections in preterm newborns. *Med Sci Monit* 2004; 10: 33-35.
18. Koskenvuo MM, Irjala K, Kinnala A, Ruuskanen O, Kero P. Value of Monitoring Serum Procalcitonin in Neonates at Risk of Infection. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 1435-4373.
19. Hatherill M, Jones G, Lim E, Tibby SM. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998; 351: 1211-12.
20. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1559-61.
21. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-73.