

Prokalcitonin v klinični praksi

M. Jereb, M. Derganc, B. Kremžar in L. Kitanovski

Uvod

Prokalcitonin (PCT) je vnetni protein akutne faze vnetja. Je polipeptid iz 116 aminokislin, njegova molekulska masa pa znaša 13 kD. Njegovo aminokislinsko zaporedje je istovetno prohormonu kalcitonina, ki nastaja v celicah C ščitnice. Ob sistemskih bakterijskih okužbah najdemo v bolnikovi krvi povečano koncentracijo nespremenjenega PCT, v serumu zdravih oseb pa koncentracija PCT ni merljiva oz. je manjša od 0,1 µg/L. V nasprotju s kalcitoninom je PCT stabilna beljakovina z razpolovnim časom od 25 do 30 ur.

Mesto sinteze PCT, katerega porast spodbudi bakterijsko vnetje, ni povsem pojasnjeno. Predvsem pa niso dokončno razjasnjeni molekularni mehanizmi, ki vodijo v povečanje koncentracije PCT pri bolnikih z bakterijsko okužbo. Zanesljivo ga ne izločajo celice C ščitnice. Nekateri avtorji dokazujejo, da PCT nastaja v nevroendokrinih celicah nekaterih organov, kot so pljuča in prebavila. Z raziskavo na živalskem modelu sepse so v tkivih različnih organov našli mRNA, ki kodira nastanek kalcitonina. Imunoreaktivni kalcitonin so dokazali v pljuči, jetrih, ledvicah, možganih, trebušni slinavki, tankem črevesju in v srcu (1). Pri ljudeh so nedvoumno dokazali, da ob prisotnosti posrednikov vnetja PCT nastaja in se izplavlja iz maščobnih celic (2).

Poti izločanja PCT niso povsem pojasnjene, verjetno ga razgradijo proteolitični encimi. Izločanje skozi ledvice nima pomembne vloge, kar dokazujejo klinični podatki, da se PCT tudi pri bolnikih z odpovedjo ledvic ne kopiči v organizmu. PCT se načelno ne vpleta v presnovo kalcija in fosfata, čeprav najdemo posamezne raziskave na ljudeh in živalih, kjer so opazovali zmanjšano koncentracijo kalcija in povečano koncentracijo fosfata v povezavi s povečanjem PCT v serumu. V primerjavi z nekaterimi starejšimi označevalci vnetja, kot je CRP, povečanje PCT hitreje spremlja začetek sistemske okužbe. Po intravenskem vbrizganju endotoksina po Gramu negativne bakterije se je pri zdravih prostovoljcih v 3 do 6 urah koncentracija serumskega PCT značilno povečala. V serumu je bil zaznaven že 2 uri po začetku raziskave, vrh je koncentracija dosegla v 8 urah. V 2 do 3 dneh se je koncentracija PCT v serumu spet zmanjšala pod mejno vrednost 0,5 ng/ml. Koncentracija PCT lahko pri neobvladani okužbi več dni in tudi tednov ostaja velika (3). Metaanaliza 12 objavljenih raziskav je pokazala, da je PCT v primerjavi s CRP občutljivejši (92 % oz. 86 %) in bolj specifičen (73 % oz. 70 %) za diagnozo bakterijske okužbe (4).

Zmerno povečanje koncentracije PCT opazamo tudi pri politravmatiziranih in kirurških bolnikih. Povečano koncentracijo PCT pričakujemo predvsem po obsežnejših kirurških posegih, kot so operacije na srcu, v prsni votlini ali v trebuhu. Če pa PCT preseže 1,5 µg/L, to z večjo verjetnostjo napoveduje dodaten zaplet oz. okužbo. Povečanje koncentracije PCT opazamo tudi pri bolnikih v prvih dneh po presaditvi organov, predvsem jeter in ledvic. Koncentracije so v teh primerih

lahko nekoliko večje, praviloma pa ne presežejo 3 do 5 µg/ml. Pri šoku, ki ni posledica okužbe, se koncentracija PCT sicer poveča, vendar je manjša kot pri septičnem šoku. Pri rakavih boleznih, alergijah, sistemskih vezivnotkivnih boleznih in različnih virusnih okužbah, ne glede na sistemske znake vnetja, se PCT praviloma ne poveča čez mejno vrednost 0,5 µg/L. Samo v posameznih primerih avtorji pri bolnikih z vaskulitisom opisujejo povečano koncentracijo PCT, nikoli čez 3,3 µg/L. Izjema so lahko tudi nekateri tumorji, kot je C-celični karcinom ščitnice, mikrocelularni karcinom pljuč in bronhialni tumor, v celicah katerih so dokazali PCT. Serumski PCT je zaradi hitrega povečanja koncentracije lahko zgodnji diagnostični laboratorijski kazalec sistemske bakterijske okužbe. Pri številnih bolnikih z rakavimi obolenji, s sistemskovezivnimi boleznimi ali pri bolnikih po presaditvi organov, ki dobivajo imunosupresivna zdravila, z njim lahko ločimo med poslabšanjem osnovne bolezni in okužbo. Imunosupresivna sredstva, zdravila proti bolečini, sredstva, ki preprečujejo strjevanje krvi, antibiotiki in zdravila, ki učinkujejo na žilno steno, nimajo neposrednega vpliva na koncentracijo PCT v serumu. Pri jemanju zdravil, ki vplivajo na sproščanje citokinov, pa se koncentracija lahko neznatno poveča (5).

Sepsa

Sistemska bakterijska okužba je najmočnejši dražljaj za nastajanje PCT, medtem ko je pri lokaliziranih okužbah posameznih organov in pri abscesih serumska koncentracija PCT večinoma manjša, lahko se tudi ne poveča čez mejno vrednost 0,5 µg/L. Povečana koncentracija PCT spremlja tudi sistemske okužbe z glivami in zajedalci (5).

V primerih hude sepse ali septičnega šoka lahko njegova serumska koncentracija za več stokrat preseže mejno vrednost 0,5 µg/L. Stopnja povečanja PCT je neposredno povezana z resnostjo sepse oz. s prizadetostjo posameznih organskih sistemov. Določanje in spremljanje serumske koncentracije PCT ima diagnostične in terapevtske posledice. Brunkhorst s sod. je našel pomembne razlike v serumski koncentraciji PCT med skupinami bolnikov s sepo, hudo sepo in septičnim šokom. Povprečna koncentracija PCT v serumu bolnikov s sepo je bila 0,53 + 2,89 µg/L, pri bolnikih s hudo sepo 6,91 + 3,87 µg/L in pri bolnikih s septičnim šokom 12,89 + 4,38 µg/L (6). Povečana koncentracija PCT v serumu je v primerjavi z drugimi laboratorijskimi označevalci sepse, kot so CRP ali levkociti v periferni venski krvi, občutljivejša, bolj specifična in ima večjo pozitivno napovedno vrednost, pa tudi negativno napovedno vrednost za diagnozo sepse.

PCT se v začetku sistemske bakterijske okužbe hitro poveča in se ob umirjanju vnetja, skladno s kliničnim izboljšanjem, tudi hitro normalizira. S spremljanjem PCT lahko ocenimo aktivnost vnetja in napovemo razplet sistemske okužbe. Če velika koncentracija PCT v serumu vztraja, je to neugoden znak,

ki ga spremlja velika smrtnost. V raziskavi, ki so jo opravili Al-Nawas in sod., je bila povprečna serumska koncentracija PCT ob sprejemu pri preživelih bolnikih s sepsa 4,4 µg/L, pri umrlih pa 15,2 µg/L. Razlika je bila statistično pomembna (7). Do podobnih sklepov so prišli tudi Hausfater in sod., ki so pri umrlih bolnikih s sepsa odkrili večjo koncentracijo PCT kot pri preživelih (8). Metaanaliza 34 raziskav potrjuje diagnostično uporabnost PCT pri bolnikih s sepsa (9).

Pri kritično bolnih novorojenčkih se mnenja o pomenu PCT v diagnostiki hude okužbe v prvem tednu po rojstvu razlikujejo. V enotah, kjer prevladujejo okužbe s po Gramu negativnimi bakterijami, je PCT diagnostično zanesljiv. V okoljih s pogostejšimi po Gramu pozitivnimi sepsami pa je diagnostična zanesljivost PCT za hudo okužbo in sepsa manjša ali enaka CRP (10–12). Vzrok je znaten fiziološki dvig koncentracije PCT prvih 72 ur po rojstvu pri zrelih novorojenčkih in tudi pri nedonošenčkih. Po prvem tednu je diagnostična vrednost PCT v diagnostiki sepse kritično bolnih novorojenčkov, razen pri sepsi, povzročeni s koagulazno negativnimi stafilokoki, boljša od CRP (13). Zaporedo določanje PCT pri novorojenčkih je torej pomembno diagnostično merilo hude okužbe, v prvih dneh po rojstvu pa le ob uporabi posebnih diagramov fiziološkega dviga.

Febrilna nevtropenija

Febrilna nevtropenija (FN), ki jo definiramo kot stanje s povišano telesno temperaturo enkrat nad 38,5 °C ali vsaj dvakrat nad 38 °C v obdobju 12 ur pri bolniku z absolutnim številom nevtrofilnih levkocitov (paličastih in segmentiranih) pod $0,5 \times 10^9/l$ ($< 500/mm^3$) ali med 0,5 in $1 \times 10^9/l$ (500–1000/mm³), kadar pričakujemo njihov hiter padec (znotraj 24–48 ur) pod $0,5 \times 10^9/l$ ($< 500/mm^3$), je pogost zaplet zdravljenja raka. Pri približno polovici teh bolnikov je vzrok povišane telesne temperature bakterijska okužba (pri polovici gre za sepsa), pri polovici pa vzroka vse do konca febrilne epizode ne ugotovimo, zato govorimo o vročini nejasnega vzroka. V večini študij se je izkazalo, da je PCT v primerjavi s CRP pri bolnikih s FN boljši zgodnji pokazatelj hude sistemske bakterijske okužbe (14). To so potrdile tudi lastne izkušnje (15). Diagnostična zanesljivost PCT pri ugotavljanju bakteriemije je pri bolnikih s FN slabša, kadar je odstotek bakteriemij, povzročenih s koagulazno negativnimi stafilokoki (KNS), velik (16).

Okužbe spodnjih dihal

Rezultati raziskav o povečanju PCT pri bolnikih s pljučnico niso enotni. V raziskavi, ki so jo opravili Polzin in sod., se povprečna serumska koncentracija PCT pri odraslih bolnikih s pljučnico ni povečala čez mejno vrednost 0,5 µg/L (17). V podobni raziskavi pri otrocih avtorji poročajo o pogostem prekrivanju povečane serumske koncentracije PCT med bolniki z bakterijsko oz. virusno pljučnico. Občutljivost povečanja PCT čez 0,5 µg/L za diagnozo bakterijske pljučnice je bila 70-odstotna, specifičnost pa le 44-odstotna (18). V literaturi avtorji opisujejo tudi manjšo koncentracijo PCT pri bolnikih z atipično pljučnico. V raziskavi Moulina in sod. je bila povprečna koncentracija PCT pri otrocih s pljučnico iz domačega okolja, pri katerih so dokazali okužbo z *Mycoplasma pneumoniae*, 1,53 µg/L (razpon 0,3–4,7) (19). V podobni raziskavi pri odraslih bolnikih so Hedlund in sod. pri 8 od 9 bolnikov z atipično pljučnico ugotovili koncentracijo PCT pod mejno vrednostjo 0,5 µg/L (20). V raziskavi, ki smo jo opravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani,

je bila koncentracija PCT pri bolnikih z dokazano tipično pljučnico pomembno večja kot pri bolnikih z atipično pljučnico ($p = 0,031$). Znotraj skupine s pljučnico so imeli bolniki z bakterijsko okužbo spodnjih dihal, pri katerih smo osamili bakterijo iz krvi, statistično pomembno večjo koncentracijo PCT kot bolniki, pri katerih smo bakterijo osamili samo iz izločkov dihal ($p = 0,002$). V primerjavi s CRP se je PCT izkazal kot laboratorijski parameter, ki je bil bolj specifičen (97 % oz. 90 %) in je imel večjo pozitivno napovedno vrednost (96 % oz. 90 %) za diagnozo tipične pljučnice. Občutljivost (80 % oz. 87 %) in negativna napovedna vrednost (83 % oz. 87 %) sta bili za PCT manjši kot za CRP (21). Do podobnih rezultatov je prišla tudi Beovičeva s sod. (22). Pri ambulantno zdravljenih bolnikih z atipično pljučnico je bila serumska koncentracija PCT manjša kot pri skupini bolnikov s tipično pljučnico oz. s pljučnico nejasne etiologije. V skupini bolnikov z atipično pljučnico so samo pri enem od 42 odkrili, da je koncentracija PCT povečana čez mejno vrednost 0,5 µg/L. Pri 9 od 15 bolnikov s tipično pljučnico je bila koncentracija PCT povečana.

Po podatkih raziskave, ki jo je opravila Crist Craine s sod., lahko z določanjem serumske koncentracije PCT načrtujemo zdravljenje bolnikov s kliničnimi znaki okužbe spodnjih dihal (23). Bolniki s pljučnico, akutnim poslabšanjem kronične obstruktivne pljučne bolezni ali bronhitisom pogosto prejmejo protimikrobno zdravlilo, dostikrat po nepotrebnem, saj gre za virusno okužbo. Avtorji so dokazali, da bolniki z okužbo spodnjih dihal in koncentracijo PCT 0,1 µg/L ali manj, praviloma ne potrebujejo antibiotika. Tudi pri koncentraciji PCT med 0,1 µg/L in 0,25 µg/L bakterijska okužba ni verjetna. Šele pri koncentraciji PCT 0,5 µg/L ali več naj bi bolnik prejel protimikrobno zdravlilo. PCT je lahko tudi vodilo pri odločitvi o ukinitvi antibiotika pri bolnikih s pljučnico (24).

Okužbe osrednjega živčevja

S pomočjo koncentracije PCT v serumu lahko učinkovito ločimo med bakterijskim in virusnim meningitisom. Gendrel s sod., ki je meril koncentracijo PCT pri otrocih z virusnim in bakterijskim meningitisom, je pri vseh 18 bolnikih z bakterijsko okužbo odkril, da je PCT večji od 4,8 µg/L (25). Do podobnih rezultatov je prišel tudi Viallon s sod., ki je samo pri 2 od 23 odraslih bolnikov z bakterijskim meningitisom našel koncentracijo PCT pod 0,5 µg/L. Pri bolnikih z virusnim meningitisom nihče ni imel povečane koncentracije PCT (26). V raziskavi, ki smo jo opravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani, smo dokazali, da je PCT ($> 0,5 \mu\text{g/L}$) v primerjavi s CRP ($> 50 \mu\text{g/L}$) bolj specifičen (100 % oz. 92 %) ter ima večjo PNV (100 % oz. 90 %) in večjo NNV (93 % oz. 92 %) za diagnozo bakterijskega meningitisa. Občutljivost obeh sledenih laboratorijskih označevalcev vnetja je bila 90-odstotna (27).

S PCT lahko nadzorujemo učinkovitost antibiotičnega zdravljenja. Viallon s sod. je ugotovil, da je koncentracija PCT pri bolnikih z bakterijskim meningitisom, ki so bili ustrezno zdravljeni, že drugi dan po sprejemu statistično pomembno manjša. CRP se je znižal pozneje (28).

Infekcijski endokarditis

Raziskave, v katerih bi raziskovali diagnostično vrednost PCT pri bolnikih z IE, so redke. Kocazeybek s sod. dokazuje, da je PCT v primerjavi s CRP bolj specifičen (88 % oz. 72 %) in

ima večjo PNV (87 % oz. 78 %) za diagnozo bakterijskega endokarditisa, občutljivost (84 % oz. 100 %) in NNV (84 % oz. 100 %) pa sta manjši (29). Avtorji so ob tem primerjali tudi koncentracijo PCT pri skupini bolnikov s sepo in skupini bolnikov z IE. Bolniki s sepo brez IE so imeli v povprečju večjo koncentracijo PCT, vendar pomembnih razlik med skupinama niso ugotovili. V raziskavi, ki je bila opravljena v našem okolju, smo na drugi strani pri bolnikih s sepo našli statistično pomembno večjo koncentracijo PCT kot pri bolnikih z IE. Dokazali smo tudi, da je porast PCT odvisen od povzročitelja, največje vrednosti so imeli bolniki z endokarditisom *Staphylococcus aureus* (30).

Okužbe sečil

Gervais in sod. so ugotovili, da je PCT v primerjavi s CRP občutljivejši (74 % oz. 68 %) in bolj specifičen (85 % oz. 55 %) za diagnozo okužbe zgornjih sečil pri otrocih (31). Benador in sod. so primerjali pomen števila levkocitov v periferni krvi, CRP in PCT za diagnozo bakterijske okužbe ledvic. Otroci z okužbo zgornjih sečil so imeli v primerjavi s skupino otrok z vnetjem sečnega mehurja pomembno večje povprečno število levkocitov ($17/11 \times 10^9/l$), večjo koncentracijo CRP (121/30 mg/l) in pomembno večjo koncentracijo PCT (5,37/0,38 $\mu g/L$) (32).

Operativni posegi

V literaturi je več študij o spremembah CRP in PCT po operativnem posegu in njuni uporabnosti v diagnostiki hude okužbe. Večina avtorjev poroča, da po operaciji koncentracija CRP in PCT lahko poraste, vendar je praviloma dvig CRP dolgotrajnejši (4–7 dni) in izrazitejši, dvig PCT pa krajši in manj izrazit (48–72 ur). Raven porasta PCT je odvisen od narave in obsega operacije. Pri operacijah na črevesju je pri 65 % bolnikov PCT večji od mejne vrednosti 0,5 $\mu g/L$ in pri 25 % večji od 2 $\mu g/L$. Pri bolnikih, operiranih na srcu in pljučih, pa so povečano koncentracijo PCT ugotovili v 59 %; pri 11 % bolnikov je lahko tudi večja od 2 $\mu g/L$. Posebno pomembno je dnevno sledenje njegove koncentracije v prvih dneh po operaciji, saj se raven PCT praviloma vrne na normalno najpozneje tretji dan po posegu. Večji in dolgotrajnejši dvig kaže na zaplet, najpogosteje na okužbo. Največje koncentracije PCT, lahko tudi čez 5 $\mu g/L$, spremljajo bolnike po operaciji retroperitoneja ali mediastinuma (5).

Opekline

Študije pri bolnikih po obsežnih opeklinah kažejo, da je PCT v primerjavi s CRP boljši parameter bakterijske okužbe. Izsledki našega spremljanja obeh kazalcev pri hudo opečenih otrocih prav tako kažejo na večjo specifičnost PCT v diagnostiki okužb kot CRP, vsaj pri opeklinah in oparinah otrok do 50 % površine (33).

Sklep

PCT je v vsakodnevni klinični praksi pomemben in uporaben parameter bakterijske okužbe. Največje koncentracije najdemo pri bolnikih s sepo. Poleg mesta okužbe je porast serumske koncentracije PCT povezan še s tem, kako težka je bolezen, oz. s stopnjo okvare posameznega organa in verjetno tudi z vrsto povzročitelja. PCT ima poleg diagnostične vloge tudi prognostični pomen, saj so koncentracije pri bolnikih, umrlih zaradi okužbe, običajno večje. Kljub boljši specifičnosti v primerjavi s starejšimi laboratorijskimi

kazalci vnetja pa PCT seveda še vedno ni idealen označevalec bakterijske okužbe, saj je njegov porast lahko nespecifičen. Dokončen in zanesljiv odgovor glede bakterijske okužbe še vedno temelji na mikrobioloških preiskavah.

Viri

1. Müller B, White JC, Nylen ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396–404.
2. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: A novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578–84.
3. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subject. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605–8.
4. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206–17.
5. Meisner M. Procalcitonin (PCT). A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspect. 2nd ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2000.
6. Burnkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 148–52.
7. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331–3.
8. Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, et al. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: A prospective study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 895–901.
9. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1996–2003.
10. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26(3): 664–672.
11. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 2003; 92: 243–5.
12. Bonac B, Derganc M, Wraber B, Hojker S. Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates. *Pflugers Arch* 2000; 440 (5 Suppl): R72–R74.
13. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 666–6.
14. Stryjewski GR, Nylen ES, Bell MJ, et al. Interleukin-6, interleukin-8 and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 129–35.
15. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Gubina M, Derganc M. Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 values for predicting bacteremia and clinical sepsis in febrile neutropenic children in cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 413–5.
16. Persson L, Engervall P, Magnuson A, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 365–71.

17. Polzin A, Pletz M, Erbes R, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 939–43.
18. Toikka P, Irjala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 598–602.
19. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 84: 332–6.
20. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28: 68–73.
21. Jereb M, Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 170–4.
22. Beovič B, Kreft S, Osredkar J, et al. Serum procalcitonin levels in patients with mild community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 1050–1.
23. Crist-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600–8.
24. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J respir Crit Care Med* 2006; 174: 84–93.
25. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240–2.
26. Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1313–6.
27. Jereb M, Muzlovič I, Hojker S, et al. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 2001; 29: 209–12.
28. Viallon A, Guyomarc'h P, Guyomarc'h S, et al. Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis. *Crit Care* 2005; 9: 344–50.
29. Kocazeybek B, Kucukoglu S, Oner YA. Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* 2003; 49: 76–84.
30. Jereb M, Kotar T, Jurca T, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infective endocarditis. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 221–6.
31. Gervais A, Galetto-Lacour A, Gueron T, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 507–11.
32. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102: 1422–5.
33. Derganc M. Novosti pri podpornem zdravljenju hudo opečenih otrok. In: Repše S, Tršinar B, editors. Zbornik predavanj 39. podiplomskega tečaja kirurgije; 2003 okt 17-18; Ljubljana. Ljubljana: Kirurška klinika, Klinični center, 2003; 72–7.

