مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
سال ۶۳، شماره ۱۲، صفحات ۹۹۸ تا ۱۰۰۵، (۱۳۸۴)

ارزش تشخیصی سطح پروکلسیتونین در مایع مغز نخاعی در افتراق مننژیت باکتریال از غیر باکتریال در افراد زیر ۱۹ سال مرکز طبی کودکان، ۸۳-۱۳۸۲

دکتر حمید رحیمی (استادیار)*، دکتر ایرج صدیقی (استادیار)، دکتر ستاره ممیشی (دانشیار)***، دکتر ثمیله نوربخش (دانشیار)****، دکتر آرزو کدخدائی، دکتر احمد سیادتی (استاد)*****

* فوق تخصص عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
** فوق تخصص عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی همدان
*** فوق تخصص عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
**** فوق تخصص عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران

چکیده

مقدمه: تشخیص مننژیت باکتریال مشکل است بخصوص در کودکان کوچکتر که علائم و نشانه‌ها اغلب غیر اختصاصی هستند وبه علت عارضه و مرگ و میر بالائی که دارد تشخیص زودرس آن حائز اهمیت است. اخیراً از پروکلسیتونین بعنوان یک مارکر عفونتهای شدید برای افتراق مننژیت باکتریال استفاده شده است. هدف از این مطالعه تعیین ارزش تشخیصی سطح پروکلسیتونین در CSF در افتراق مننژیت باکتریال از غیر باکتریال در افراد زیر ۱۹ سال است.

مواد و روشها: در یک مطالعه از نوع بررسی تست تشخیصی در سال ۸۳-۱۳۸۲ ، سطح پروکلسیتونین CSFدر ۴۳ کودک بزرگتر از دو ماه مراجعه کننده به مرکزطبی کودکان سنجیده شد. بیماران براساس نتیجه Universal bacterial PCR به دو گروه مننژیت باکتریال (۱۱ نفر) و غیرباکتریال (۳۲ نفر) دسته‌بندی شدند. سپس سطح پروکلسیتونین بین دو گروه با تست آماری Mann-Whitney test مقایسه گردید.

یافته ها: سطح پروکلسیتونین در گروه مننژیت باکتریال نسبت مننژیت غیرباکتریال به طور معنی‌دار بالاتر بود (به ترتیب ۱/۷۲±۰/۹ و ۰/۰۴±۰/۷۱۶ ، p<0.001). با در نظر گرفتن غلظت 0.5ng/ml< بعنوان مارکر عفونت باکتریال حساسیت و ویژگی به ترتیب ۹۰/۱٪ و ۹۷/۱٪ بودند.

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

کلمات کلیدی: مننژیت، پروکلسیتونین، Universal PCR، کودکان

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

مقدمه

شایعترین علت تب همراه با علائم و نشانه های بیماری سیستم اعصاب مرکزی (CNS) عفونت حاد سیستم اعصاب مرکزی است (۱) که می تواند توسط انواع پاتوژن ها (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 منتژیت باکتریال جزء تشخیص های افتراقی قرار گرفته و اقدامات لازم جهت اثبات این تشخیص به عمل آید (۲،۱). تشخیص منتژیت باکتریال مشکل است بخصوص در کودکان کوچکتر که علائم و نشانه ها اغلب غیر اختصاصی هستند(۳-۱). با توجه به غیر اختصاصی بودن علائم و معاینات بالینی و اهمیت موضوع تشخیص منتژیت باکتریال اقدامات تشخیصی بیشتری لازم است که اولین قدم در امر تشخیص آنالیز، اسمیر و کشت CSF می باشد (۳-۱). شمارش گلبولهای سفید و شمارش افتراقی آنها در CSF ، غلظت پروتئین و قند CSF فاقد حساسیت و اختصاصی بودن کافی جهت تائید یا رد منتژیت باکتریال می باشند (۳-۱، ۵). حساسیت رنگ آمیزی گرم CSF بین ۹۰-۷۰٪ (۱) یا تقریبا ۸۰٪ (۳) گزارش شده است و تشخیص قطعی با کشت مثبت CSF امکانپذیر است که در صورت عدم دریافت آنتیبیوتیک قبل از انجام LP در ۸۰-۷۰٪ موارد مثبت می شود (۲). اما طبق آمار بین ۵۰-۲۵٪ کودکانی که به علت منتژیت باکتریال LP می شوند قبل از انجام LP آنتی بیوتیک خوراکی دریافت داشته اند (۱) (Partially Treated meningitis)، که در این موارد میزان مثبت شدن رنگآمیزی گرم و کشت CSF کاهش یافته و در مورد کشت CSF به زیر ۵۰٪ می رسد (۲). علی رغم مطمئن بودن انجام LP در اکثر موارد، گاهی از اوقات به علت شرایط خاص بیمار نیاز به تعویق انداختن LP می باشد که در این موارد توصیه به شروع آنتیبیوتیک تزریقی می شود که متعاقبا آن استریل شدن CSF سریعا رخ داده و در مورد منتگوکوک در عرض ۲ ساعت و در مورد پنوموکوک در عرض ٤ ساعت پس از شروع آنتی بیوتیک CSF استریل میگردد (٦). تمام موارد فوق بیانگر نیاز به روشهای تکمیلی جهت تائید و یا رد منتژیت باکتریال است (۳،۲).

اخیراً تحقیقاتی در مورد پروکلسیتونین در تشخیص عفونت های شدید باکتریال و از جمله منتژیت باکتریال صورت گرفته است. پروکلسیتونین (PCT) یک گلیکوپروتئین ۱۱٦ اسید آمینه ای می باشد که تحت شرایط نرمال توسط سلول های C غده تیروئید به عنوان پیش ساز هورمون کلسیتونین ساخته می شود و پس از شکسته شدن در بافتهای ریه و پانکراس منجر به تولید کلسیتونین و دو مولکول دیگر میشود (۱۱) . مقادیر PCT در گردش خون عموما خیلی پائین است و در افراد طبیعی عمدتاً کمتر از ng/ml ۰/۰۱ میباشد (۱۲). در طی عفونتهای ویروسی و بیماری های التهابی سطح سرمی PCT بطور مختصر افزایش می یابد ولی به ندرت به مقادیر بالاتر از ۱ng/ml می رسد. اما در عفونتهای شدید باکتریایی سطح سرمی PCT تا ng/ml ۲۰۰-۲۰ افزایش می یابد و این تغییر عمده در غلظت PCT در سرم آنرا به مارکر سودمندی بخصوص در امر تشخیص و احتمالاً در تعیین پیش آگهی عفونتهای باکتریایی تبدیل کرده است (۱۲). برای اولین بار ژندرل و همکاران (۱۷) در سال ۱۹۹۳ ارزش پروگنوستیک PCT در شدت و سیر پاسخهای التهابی به عفونت های باکتریال و قارچی را نشان دادند. پس از آن در مطالعات متعدد ،همراهی نزدیک سطح سرمی PCT با عفونتهای باکتریال تهاجمی شدید وکاهش آن پس از درمان آنتی بیوتیکی مناسب نشان داده شد (۲۲-۱۷، ۱۲،۱۱). در طی مطالعات انجام شده در مورد منتژیتهای باکتریال، سودمندی سنجش سطح سرمی PCT نشان 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.

مواد و روشها

مطالعه ما از نوع بررسی تست تشخیصی بود تست مورد نظر جهت سنجش سطح پروکلسیتونین در CSF توسط کیت ,

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

Diagnostic , Berlin , Germany" "LUMITEST
Procalcuitionin ,"B.R.A.H.M.S و بـــــا روش
Immunoluminometery انجام شد. Gold Standard برای
افتـراق منژیـت باکتریـال از غیرباکتریـال Broad Range
Bacterial PCR (Universal PCR) است که شامل ترکیب
آنزیمی خاصی بود کـه ایـن ترتیـب آنزیمـی جهـت ژن 16
SRNA باکتریها است و قادر به amplify کـردن تمـام انـواع
باکتریها است (۱۰،٤۸) و قـادر اسـت بـا حـساسیت ۱۰۰٪ و
ویژگی ۹۸/۲٪ منژیت باکتریال را از غیـر باکتریـال تـشخیص
دهد. به منظور انجام مطالعه تعـداد ٤۰ کـودک ۱ ماهـه تـا ۱۸
ساله که ۲۰ نفر مبتلا به منژیت باکتریـال و ۲۰ نفـر مبـتلا بـه
منژیت غیر باکتریال باشد به طریقه زیر وارد مطالعه شدند.

از کلیه بیماران ۱ ماهـه تـا ۱۸ سـاله تـب دار (T≤ 38.c
رکتـال) کـه بـا شـک بـه منژیـت در مرکـز طبـی کودکـان (
بیمارستان دکتر حسن اهری) از آذرماه ۱۳۸۲ تا تیر مـاه ۱۳۸۳
پذیرش شدند، بطور روتین نمونه خون جهـت کـشت خـون،
CRP, ESR, diff-CBC و بیوشـیمی فرسـتاده شـد. جهـت
مطالعه ۱cc خون اضافی در لولـه لختـه گرفتـه شـد. بیمـاران
مشکوک به ابتلا به منژیت در صورت نداشـتن منـع (شـوک،
اختلال در تنفس یـا جریـان خـون، یـا علائـم افـزایش ICP،
ترومبوسیتوپنی و عفونت در محل LP (۱)) LP شدند. نمونه
CSF به طور روتین جهت کشت، انـدازه‌گیـری غلظـت قنـد،
پـروتئین، شـمارش سـلول‌هـا و شـمارش افتراقـی آنهـا و
رنگ‌آمیزی گرم به آزمایشگاه بیمارستان ارسـال گردیـد. بـرای
این مطالعه ۱cc از نمونه CSF در لوله استریل نیز گرفته شد.

نمونه‌های سرم در دمـای ۲۰°C- و نمونـه CSF ابتـدا در
٤°C و سـپس پـس از ۱۲ سـاعت در صـورت انجـام نـشدن
آزمایش در ۲۰°C- نگهداری شدند.

افرادی که پاسخ آزمایش CSF آنها پروتئین mg/dl ۵۰< و
یا قند mg/dl ٤۰< و یـا لکوسیت >۱۰۰/µl را نـشان داد بـه
عنوان مبتلا به منژیت شناخته شده و وارد مطالعـه مـا شـدند.
نمونه‌گیری به صورت غیراحتمالی متوالی بود. بیمـارانی کـه >
٤۸ ساعت تحت درمان با آنتی‌بیوتیک تزریقی بودند از مطالعه
خارج شدند.

ابتدا اسامی بیماران کد گـذاری شـدند و بـا توجـه بـه آن
برروی نمونه های سرم وCSF نیز کد گذاشته شدند. داده‌های
مربوط به بیماران از روی پرونـده و آزمایـشات بـه پرسـشنامه
وارد شدند. (ضمیمه پایان نامه) نمونه هـای فریـز شـده سـرم
وCSF جهت انجام آزمایشات در کلمن هـای مخـصوص بـه
آزمایشگاه فرستاده شدند.

بر روی نمونه CSF تست PCR انجام شـد و بـر اسـاس
پاسخ آن بیماران هر کدام در هـر یـک از گروههـای منژیـت
باکتریال یا غیرباکتریـال جـای گرفتنـد. جهـت آزمـون PCR
نمونه‌های CSF که در دمـای ۲۰°C- نگهـداری شـده بودنـد
ذوب شـده وپـس از اینکـه در یـک میکروسـانتریفوژ بطـور
مختـصر چرخانـده شـدند میـزان µl ۱۵ از آن جهـت الگـوی
(Template) واکنش PCR بکار برده شدند.

بر روی نمونهCSF فریز شـده نیـز انـدازه گیـری غلظـت
پروکلـسیتونین صـورت گرفـت. ایـن تـست بـرای مولکـول
پروکلـــسیتونین اختـــصاصی اســـت و حـــدود دقـــت
(Detection limit) این تست ng/ml ۰/1 است. میزان CSF
لازم جهت این تست هر کـدام µl ۲۰ مـی باشـد. آزمـایش بـا
روش پیشنهاد شده توسط کارخانه سازنده انجـام شـد. کلیـه
آزمایش کننده‌ها از فرضیات انجـام مطالعـه کـاملا بـی اطـلاع
بودند و نمونه های ارسالی کاملاً کدگذاری شده بودند.

روش تجزیـه و تحلیـل: پـس از جمـع‌آوری کامـل داده
ها،اطلاعات وارد نرم‌افزار SPSS شد و براساس سطح سـرمی
PCT در دو گروه منژیت باکتریال و غیرباکتریال توسط تست
آماری Non parametric Mann Whitney مقایسه شدند.

یافته ها

کل موارد مورد مطالعه ٤۳ مورد بودند که براسـاس پاسـخ
universal PCR، ۱۱ مورد درگروه بیماران مبتلا بـه منژیـت
باکتریال و بقیه در گروه بیماران مبتلا به منژیت غیـر باکتریـال
دسته‌بندی شدند. مشخصات سنی و جنسی بیمـاران مبـتلا بـه
منژیت باکتریال وغیر باکتریال درجدول (۱) آمده است.

یافتـه‌هـای سـتیولوژی و بیوشـیمیایی CSF در دو گـروه
بیماران مبتلا به منژیت باکتریال و غیرباکتریال در جـدول (۲)
آمده است.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

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)	۲۹/٤±۲٤/۸ (۵-۸۲)	۰/۴۹
جنس(M/F)*	۲۲/۱۰	٦/۵	۰/۷۲۸

M=male F= female *

جدول۲- یافته‌های CSF در دو گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و غیر باکتریال

Mean ± SD (minimum- maximum)

پارامتر CSF	منتژیت غیر باکتریال n=32	منتژیت باکتریال n=11	P-value
WBC(total) ($10^6/L$)	۱۲۳/۴±۱۷۱/۶(۱۲-۸۵۰)	۷۴۰/۹±۴۲۹/۵(۱۲۰-۱۳۰۰)	۰/۰۰۰
PMN ($10^6/L$)	۳۹/۸±۱۴۰/۵(۰-۷۶۵)	۶۲۴/۱±۳۸۱/۸(۱۰۸-۱۱۹۶)	۰/۰۰۰
Lymph ($10^6/L$)	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 (Broad –Range bacterial) PCR	۰	۱۱	۰/۰۰۰

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

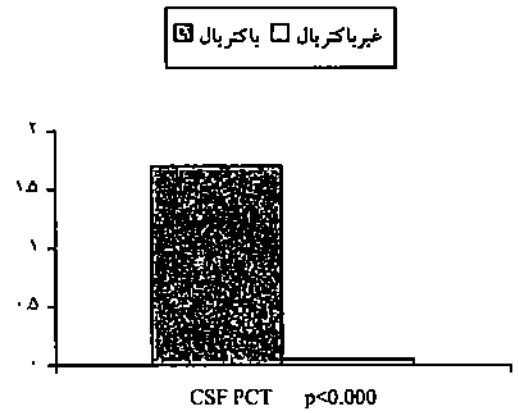
غلظت PCT در CSF در دو گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و غیر باکتریال برحسب (ng/ml) در جدول۴ آمده است.

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 منتگرکوک۱ هموفیلوس آنفولانزا ۱

جدول۴- سطح PCT در CSF در دو گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و غیرباکتریال برحسب (ng/ml)

منتژیت غیرباکتریال n= ۳۲	منتژیت باکتریال n= ۱۱
۰/۰۴±۰/۱۶(۰-۰/۹)	۱/۷۲±۰/۹ (۰/۱-۳)



شکل ۱- مقایسه غلظت PCT در CSF در منتژیت باکتریال و غیرباکتریال

با در نظر گرفتن غلظت 0.5 ng/ml بعنوان مرز بین غلظت طبیعی و افزایش یافتهٔ PCT و با استفاده از تست آماری Mann- Whitney U test دو گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و غیرباکتریال با P Value <0.001 تفاوت معنی‌دار دارند. که همین رابطه معنی‌دار با بکار بردن تست آماری fisher's exact test تأیید می‌شود.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

غلظت PCT در CSF به میزان 0.5 ng/ml قادر است با حساسیت ۹۰,۹٪ و ویژگی ۹۷۱/۱٪ بین منتژیت باکتریال و غیرباکتریال افتراق بگذارد.

بحث

مطالعه انجام شده نشان داده است که سطح PCT درCSF در بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال بطور معنی‌دار نسبت به بیماران مبتلا به منتژیت غیر باکتریال بالاتر است (به ترتیب ۱/۷۲±۰/۹ng/ml در مقابل ۰/۱۶۶ng/ml±۰/۰۴۵ با P Value =0.000) و غلظت PCT در CSF به میزان ۰/۵ng/ml بعنوان مرز میان طبیعی و افزایش یافتهٔ غلظت PCT قادر است که با حساسیت ۹۰/۱٪ و ویژگی ۹۷/۱٪ بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال را از بیماران مبتلا به منتژیت غیر باکتریال افتراق دهد.

در مورد تغییرات غلظت PCT در CSF در طی منتژیت باکتریال اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد. درمطالعات اولیه ژندرل و همکاران(۲۲) و نیز و یالان و همکاران(۲۰) در مطالعاتی که انجام داده‌اند ارزش کمی برای غلظت PCT در CSF جهت افتراق منتژیت باکتریال و غیر باکتریال قایل شده‌اند. اما در مطالعات اخیر بخصوص تحقیقی که ژرب و همکاران در سال ۲۰۰۱ انجام داده است(۲۷) و درطی یک بررسی به دقت کنترل شده برای افتراق منتژیت باکتریال از غیر باکتریال براساس غلظتPCT در CSF ارزش زیادی قایل شده‌اند (با در نظر گرفتن غلظت ng/ml۰/۵> ارزش اخباری مثبت ۱۰۰٪ و ارزش اخباری منفی ۷۴٪ بدست آمده است) همچنین در بررسی این محققان بطور متوسط کلیهٔ بیمارانی که غلظت PCT در CSF در آنها بیش از ng/ml۰/۵٪ بوده است، سطح سرمی PCT بالاتری نسبت به بیمارانی که غلظتPCT در CSF آنها کمتر از ng/ml۰/۵٪ بوده است، داشته‌اند اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبوده است.

با قرار دادن میزان ng/ml ۰/۵ بعنوان مرز میان میزان طبیعی و افتراق یافته PCT در CSF، تنها یکی از بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال PCT در CSF در محدودهٔ طبیعی(ng/ml۰/۱) بوده است و یکی از بیماران مبتلا به منتژیت غیر باکتریال سطح سرمی PCT در CSF بیش از حد طبیعی (ng/ml۰/۶) داشته است.

امروزه تشخیص منتژیت 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 منتژیت باکتریال و غیرباکتریال قائل شود (۳،۲). در مطالعه ما هم شبیه سایر مطالعات ذکر شده هم‌پوشانی برای تمامی اندکس‌های بدست آمده در آنالیز سیتولوژی و بیوشیمیایی CSF در بین دو گروه بیماران مبتلا به منتژیت باکتریال و غیر باکتریال دیده می‌شود و آنچه در بررسی انجام شده جالب توجه است میزان مثبت بودن رنگ‌آمیزی گرم (۳۷٪) و کشت (۲۸٪) در مرکز ما است که نسبت به آنچه در متون کلاسیک (رفرانس) آمده است (به ترتیب ۵۰٪ و بیش از ۹۰٪) این درصد پایین است که بخصوص در مورد کشت کمتر از ½ می باشد که شاید علت آن دریافت آنتی‌بیوتیک (خوراکی و یا تزریقی) قبل از انجام LP باشد و البته تکنیک کشت و رنگ‌آمیزی هم مسلماً 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 منتژیت باکتریال از غیر باکتریال استفاده شود.

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

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

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. Arch Dis Child. 2003 Jul; 88(7):615-20. Review.

4. Thomas KE, Hasbun 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. Kanegaye 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 latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid 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, VanderVelde 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 immuno-reactivity 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 infection. Lancet. 1993 Feb 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.

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.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

20. Al-Nawas B, Shah PM: Procalcitonin in patients with and without immuno-suppression 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, Isaac 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 meningitidis, 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 outbreak] 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, Guyomarc'h 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, Bohuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. Clin Infect Dis. 1997 Jun; 24(6):1240-2.

33. Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial *vs.* viral infections. Pediatr Infect Dis J 1999; 18:875–81.

34. De Werra I, Jaccard C, Betz Corradin S, et al. Cytokines, NO3/NO_2, soluble TNF receptors and procalcitonin levels: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. Crit Care Med 1997; 25:607–13.

35. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. Crit Care Med 1999; 27:1814–8.

36. Carlet J. Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. Infect Dis Clin North Am 1999; 13:483–94.

37. Troillet N, Liaudat S, Carrat C, Dayer E, Praz G, Bille J. Predictive value for bacteremia of procalcitonin in patients who undergo blood cultures [Abstract 2123]. In: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 26 to 29, 1999. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

38. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leukocyte count. Arch Dis Child 1999; 81:417–21.

39. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. Intensive Care Med. 2001 Jan; 27(1):211-5.

40. Schroder J, Staubach KH, Zabel P, Stuber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. Langenbecks Arch Surg 1999; 384:33–8.

41. Petros S, Leonhardt U, Engelmann L. Serum procalcitonin and pro-inflammatory cytokines in a patient with acute severe leptospirosis. Scand J Infect Dis 2000; 32:104–5.

42. Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, Ruuskanen O. serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J. 2000 Jul; 19(7):598-602.

43. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, Kalifa G, Bohuon C, Gendrel D. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. Arch Dis Child. 2001 Apr; 84(4):332-6.

44. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. Pediatrics 1998; 102:1422_/5.

45. Gervaix 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.

46. Benador M, Siegrist C, Gendrel D, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. Pediatrics 1998; 102:1422–5.

47. Hoffmann O, Reuter U, Masuhr F, Holtkamp M, Kassim N, Weber JR. Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults. Scand J Infect Dis. 2001;33(3):215-8.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]