

SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT İLE YANIK SEPSİSİ AYRIMINDA KAN PROKALSİTONİN DÜZEYİNİN ETKİNLİĞİ

THE EFFICACY OF BLOOD PROCALCİTONİN LEVELS IN DISCRİMİNATION OF SYSTEMİK İNFLAMMATUAR YANIT SİNDROMU VE YANIK SEPSİSİ

*Harun Analay, **Nazım Gümüş, *Ahmet Erkiç, *Mehmet Sait Yıldırım

* Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesi Yanık Ünitesi, GAZİANTEP

**Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, ADANA

ÖZET

Giriş: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu enfeksiyon varlığında veya enfeksiyon dışı nedenlerle gelişebilir. İki klinik durumun ayırt edilmesi, tedavinin planlanması ve etkinliğinin değerlendirilmesinde önemlidir. Burada, ciddi yanığı olan hastaların kan prokalsitonin (PCT) düzeyi belirlenerek sepsis tanısındaki etkinliği araştırıldı. PCT'nin ayrıca sepsis tedavisinin takibine ve hasta prognozunu belirlemeye etkisi incelendi.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma, vücut yüzey alanı % 25 ve üzeri 2. derece ve % 10 ve üzeri 3. derece yanıklı 37 hastada yapıldı. Hastaların kan PCT düzeyleri ile birlikte, beyaz küre (WBC) sayıları, trombosit (PLT) sayıları, kan kültürleri ve klinik olarak ateş, nabız ve solunum sayıları incelendi. PCT düzeyi yüksek olan ve olmayan hastalar arasında sonuçlar, istatistiksel olarak Yates düzeltilmeli ki-kare testi ile kıyaslandı.

Bulgular: Hastaların 23 (%62,2)'ünde kan PCT seviyeleri yüksek, 14 (% 37,8)'ünde normal olarak belirlendi. Kan PCT değeri yüksek olan hastaların 20 (%86,9)'sinde kan kültüründe üreme varken, 3 (%13,1)'ünde kültür negatifti. PCT değeri normal olan hastaların ise 11 (%78,5)'inde üreme yokken, 3 (%21,5)'ünde kan kültüründe üreme oldu. Buna göre sepsis tanısında, PCT'nin sensitivitesi ve spesifitesi sıra ile %86,9 ve %78,5 olarak hesaplandı. Kan PCT değeri yüksek ve normal olan hastalar arasında sepsis görülmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Geniş yanıklı hastaların tedavisi sırasında PCT düzeyi ölçümünün, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) - bakteriyel sepsis ayırımında, değerli bir gösterge ve antibiyotik tedavisinin başlanmasına, tedavi etkinliğinin takibi ve sonlandırılmasına karar verirken kullanılabilir bir araç olduğu düşünülmektedir. İlave olarak kan PCT düzeyinin ölçülmesi, yanık ünitelerinde ciddi bir sorun olan antibiyotiklere direnç gelişiminin önlenmesi ve tedavi maliyetlerinin düşürülmesine katkıda bulunabilir.

Anahtar sözcükler: sistemik inflamatuvar yanıt, yanık, prokalsitonin, sepsis

ABSTRACT

Introduction: Systemic response syndrome may arise in the presence of infection alone or from some causes except for infection. Discrimination of these two clinical entities is very important in planning the treatment of disease and in the evaluation of the efficacy of the treatment. In this study, blood procalcitonin (PCT) levels of severe burn patients were determined and efficacy of them in the diagnosis of sepsis was investigated. Effect of PCT on the follow up of treatment and determination of patient prognosis was also evaluated.

Materials and methods: This study enrolled 37 burn patients who had second degree of 25% or more total burned surface area and third degree of 10 % or more total burned surface area. Besides their PCT levels, white blood cell count, platelet count, blood culture and clinically fever, pulse and breath count were determined. All findings were compared statistically between patients with normal PCT levels and those with higher PCT levels, by using Chi-Square test with Yates correction test.

Results: Blood PCT level was determined as normal in 23 patients (62.2%) and as high in 14 patients (37.8%). While in 20 (86.9 %) patients with high PCT levels, blood culture grew up, in 3 (13.1 %) patients with high PCT levels it was negative. According to these findings, sensitivity and specificity of PCT in the diagnosis of sepsis were calculated as 86,9 % and 78,5 % respectively. Statistically significant difference was found between the patients with high PCT levels and those with normal PCT levels in the occurrence of sepsis ($p<0.001$).

Conclusion: We consider that determination of blood procalcitonin levels during the treatment of patients with large burns, is a valuable indicator to discriminate SIRS from bacterial sepsis and may be a tool to use in decision on beginning antibiotic therapy and following its effectiveness and ending it. In addition, measurement of blood procalcitonin levels may help to avoid the bacterial resistance to antibiotics in burn units which is a severe problem for burn treatment, and to reduce overall treatment costs.

Keywords: Systemic inflammatory response, burn, procalcitonin, sepsis

GİRİŞ

Geniş yanıklarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) sıklıkla görülmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıt enfeksiyon (sepsis) veya enfeksiyon dışı nedenlerle

gelişebilir.¹ İki klinik durumun ayrıştırılması, tedavinin düzenlenmesi ve etkinliğinin izlenmesinde önemli olmaktadır. Prokalsitonin (PCT), primer olarak tiroid bezinde üretilen kalsitonin hormonundan farklı olarak bir prohormon olup enfekte organ dokularında sentezlen-

mektedir. C-reaktif protein gibi diğer kan enfeksiyon belirteçlerinden daha güçlü bir inflamasyon parametresi olduğu bilinmektedir.² Yanık dışında malarya, ciddi travmalar ve tiroid medüller kanserinde de yüksek kan seviyeleri oluşmaktadır. PCT 116 aminoasitten oluşan, moleküler ağırlığı 13kDA olan bir proteindir.³

Bu çalışmada, ciddi yanığı olan hastaların kan PCT düzeyinin, sepsis tanısında klinik ve diğer laboratuvar bulguları ile uyumunu araştırdık. Sepsis tanı, takip ve prognoz belirteci olarak etkinliği, sensitivite ve spesifitesi incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, vücut yüzey alanı %25 ve üzeri 2. derece ve %10 ve üzeri 3. derece yanıklı 37 hastada retrospektif olarak yapıldı. Prokalsitonin düzeyinin ciddi yanıklı hastalardaki etkisini belirlemek için, bu yanık yüzdelerinin üstündeki olgular çalışma kapsamına alındı. Hastaların 31'i erkek, 6'sı kadın olup, yaş aralığı 1-71 ve yaş ortalaması 27,3'tü. Yanık etiyojilerine göre hastaların 17 (%45,9)'si alev, 14 (%37,8)'ü elektrik, 5 (%13,5)'i haşlanma ve 1 (%2,7)'si ise kimyasal yanık olarak sınıflandırıldı. Çalışmadaki 14 yaş ve altı çocuk hasta sayısı 7 (%18,9)' idi. Burada, Nisan 2010 ile Aralık 2011 tarihleri arasında kliniğimizde tedavi edilen ve belirlenen parametreleri düzenli olarak takip edilen ciddi yanıklı hastaların dosyalarından elde edilen veriler incelemeye alındı.

Hastaların kan PCT düzeyleri ile birlikte, beyaz küre (WBC) sayıları, trombosit (PLT) sayıları, kan kültürleri ve klinik olarak da ateş, nabız ve solunum sayıları incelendi. Hastalarda gūnaşırı kan biyokimya ve hemogram tetkikleri ile birlikte PCT değerlerine bakıldı. Haftanın ilk iş günü tedavi gören bütün hastalardan kan ve yara kültürü alınıp, klinik olarak enfeksiyon şüphesi olanlardan (hipertermi, hipotermi, takipne, taşikardi) kültür tekrarı yapıldı. Bakteriyemi ve bakteriyel sepsis şüphesi nedeniyle kan kültürü alınması sırasında PCT kan düzeyi tespiti için de örnek alındı.

PCT VIDAS® sistem Biomerieux testine göre $\leq 0,5$ ng/ml değeri normal kabul edildi. Çalışmada hastaların PCT seviyesinin en yüksek olduğu değer dikkate alınıp, PCT düzeyi yüksek ve normal olan hastalar arasında sonuçlar istatistiksel olarak Yates düzeltmeli ki-kare testi ile karşılaştırıp, p değeri $<0,05$ anlamlı kabul edildi. Elde edilen birden fazla PCT değeri arasında, en yüksek değer enfeksiyona en duyarlı seviyeyi göstereceği düşünülerek bu değer değerlendirilmeye alındı.

BULGULAR

Elde edilen bulgulara göre hastaların 23 (%62,2)'ünde kan PCT seviyeleri normalden yüksek ($\geq 0,5$ ng/ml), 14 (%37,8)'ünde normal ($< 0,5$ ng/ml) olarak belirlendi. Kan PCT değeri yüksek olan hastaların 20 (%86,9)'sinde kan kültüründe bakteri üremesi varken, 3 (%13,1)'ünde üreme olmadığı görüldü. PCT değeri normal olan hastaların ise 11 (%78,5)'inde üreme yokken, 3

'ünde (%21,5) kan kültüründe bakteri üremesi olmuştu (Tablo 1, 2, 3, 4). PCT değeri yüksek olan hastaların sadece 3 tanesinde sepsis kliniği oluşmadı. Beyaz küre ve trombosit sayılarındaki değişiklikler nonspesifik bulundu ($p<0,05$). Elde edilen bu verilere göre PCT'nin sepsiste sensitivite ve spesifite oranları hesaplandı. Buna göre PCT'in sensitivitesi %86,9 spesifitesi %78,5 bulundu (Tablo 5). Ayrıca yapılan istatistiksel değerlendirmede, kan PCT değeri yüksek ve normal olan hastalar arasında bakteriyel sepsis (kan kültürü pozitif) görülmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Bu değerlendirmeye göre, kan PCT değeri yüksek olan hastalarda bakteriyel sepsis görülme sıklığı %86,9 iken, kan PCT değeri normal olan hastalarda %21,4'tü (Tablo 5).

Çalışma kapsamında ünitemizde takip edilen hastaların ikisi sepsis, bir tanesi de intrakranial anevrizma rüptürü nedeniyle olmak üzere üçü (%8,1) eksitus oldu. Bu üç hasta dışında, uygun antibiyotik tedavisi ile tüm PCT seviyeleri normale döndü. Eksitus olan üç hastanın PCT düzeyleri yüksek bulundu (7,8; 14,9; 31,8 ng/ml). Yüksek PCT seviyeleri sepsisi desteklerken, PCT düzeyinin normal olması ise sepsisi kesin olarak ekarte ettirmektedir. PCT düzeyi normal olan 3 hastada, klinik bulgularla birlikte kan kültüründe üreme olduğu gözlemlendi. Diğer 3 hastada ise, PCT değerleri yüksek olduğu halde klinik bulgular negatif bulunup, kan kültürlerinde üreme gösterilemedi.

TARTIŞMA

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda inflamasyon (beyaz küre sayısı >12.000 veya <4000 hücre/ μ l, kalp hızı >90 atım/dakika, solunum sayısı >20 solunum/dakika, vücut ısısı >38 veya $<36C^\circ$) bulguları varken, üzerine enfeksiyon şüphesi veya enfeksiyon eklendiğinde sepsis adını alır.⁴ Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler SIRS'a yol açabilir. Enfeksiyöz etkenler sırasıyla bakteriler, mantarlar, virüs ve parazitler olarak belirtilirken, non-enfeksiyöz nedenler çoğul travma, majör cerrahi, pankreatit, iskemi, kanama ve yanık olarak sayılabilir.⁵⁻⁸ Majör yanıklı hastalarda erken (48-72 saat) veya geç dönemde (7-10. günden sonra) sistemik inflamatuvar yanıt tablosu ile sık olarak karşılaşılmaktadır.¹⁻⁴ Tablo erken dönemde nonbakteriyel iken, ileri dönemde bakteriyel enfeksiyon eklenebilmektedir. Enfeksiyon varlığını her zaman, özellikle erken dönemde klinik olarak kanıtlamak mümkün olmayabilir ve kültür sonuçlarını beklemek gerekebilir. Bu durumda ciddi bir enfeksiyon şüphesi oluşur. Kan kültürü sonuçlarının 24 saatten önce alınamaması, erken dönemde sepsis veya SIRS ayırımının yapılamamasına neden olur. Sepsis şüphesi üzerine başlanan ampirik antibiyotik kullanımı, gereksiz antibiyotik tüketimi, antibiyotik direnci gelişimi ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olabilmektedir. Bu dönemde enfeksiyon varlığını gösterebilecek, hızlı, özellikle sepsise özgü duyarlılığı yüksek bir laboratuvar testinin kullanımına ihtiyaç vardır. C-reaktif protein, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı gibi nonspesifik tetkik-

Tablo I. PCT düzeyi yüksek, kan kültüründe üreme olan (+) hastaların bulguları

PCT düzeyi (ng/ml)	Trombosit sayısı (10 ³ /µl)	Beyaz küre sayısı (10 ³ /µl)	Kan kültüründe üreyen bakteri ve mantar	Klinik
74,14	163	3,5	E.coli, Enterococcus spp	+
55,63	177	6,4	Koagulaz-negatif stafilokok (KNS), Candida albicans	+
51,02	352	13	Acinetobacter baumannii	+
47,90	326	16	Pseudomonas aeruginosa,	+
			Acinetobacter baumannii, Enterococcus spp.	
34,93	329	16	Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus spp,	+
34,42	574	27	Candida albicans	+
31,86	86	13	KNS	+
27,26	365	18,5	Pseudomonas aeruginosa	+
26,64	220	13,5	E.Coli, Enterococcus spp, Candida albicans	+
26,62	754	19	Pseudomonas aeruginosa	+
23,26	227	10,7	Acinetobacter baumannii	+
14,98	117	14	Pseudomonas aeruginosa	+
10,84	344	28	Enterococcus spp.	+
7,86	130	12	Candida albicans	+
2,67	125	12,7	E. Coli, Enterococcus spp.	+
2,04	348	11,5	KNS, Candida albicans	+
1,58	391	18,4	Acinetobacter baumannii	+
1,32	386	5,2	Enterococcus spp.	+
0,71	842	23	Acinetobacter baumannii, Candida albicans	+
0,50	353	9,6	Pseudomonas aeruginosa	+
			Candida albicans	+

Tablo II. PCT değeri yüksek, kan kültürü negatif (-) hastaların bulguları

PCT düzeyi (ng/ml)	Trombosit sayısı (10 ³ /µl)	Beyaz küre sayısı (10 ³ /µl)	Kan kültüründe üreyen bakteri ve mantar	Klinik
5,81	349	12	-	-
5,76	564	10,3	-	-
2,77	536	6,5	-	-

Tablo III. PCT düzeyi normal, kan kültürü negatif (-) hastaların bulguları

PCT düzeyi (ng/ml)	Trombosit sayısı (10 ³ /µl)	Beyaz küre sayısı (10 ³ /µl)	Kan kültüründe üreyen bakteri ve mantar	Klinik
0,40	414	14,	-	+
0,38	176	12,3	-	-
0,30	253	9	-	-
0,28	203	14	-	+
0,20	289	12	-	-
0,20	625	14	-	+
0,15	118	11,9	-	-
0,14	97	6,7	-	-
0,10	356	14	-	+
0,08	288	4,5	-	-
0,05	727	14	-	+

Tablo IV. PCT değeri normal, kan kültüründe üreme olan (+) hastaların bulguları

PCT düzeyi (ng/ml)	Trombosit sayısı (10 ³ /µl)	Beyaz küre sayısı (10 ³ /µl)	Kan kültüründe üreyen bakteri ve mantar	Klinik
0,32	625	17	Enterococcus Spp,	+
0,20	568	15	Acinetobacter baumannii	+
0,10	381	12	Klebsiella pneumoniae	+

Tablo V. PCT'nin sepsiste sensitivite ve spesifitesi

PCT düzeyi	Sepsis (+)	Sepsis (-)
Yüksek	20 hasta (%86,9) (a) *	3 hasta (%13) (b)
Normal	3 hasta (%21,4) (c)	11 hasta (%78,5) (d)

Sensitivite = a / (a+c) = 20/(20+3)= % 86,9. Spesifite = d / (b+d) = 11/(3+11) = % 78,5 *p<0,001 (PCT değerleri açısından)

lerin bu amaçla kullanımları yetersizdir.⁸⁻¹⁰ Çalışmamızda da beyaz küre ve trombosit sayısı değişimleri gruplar arasında anlamlı değildi.

PCT tiroid bezinde sentezlenen kalsitonin hormonunun prohormonu olarak bilinen bir proteindir. İn vit-

ro olarak bakteriyel endotoksinler, TNF-α, interlökin 1β ve interlökin 6 güçlü PCT uyarıcıları olup, inflamasyon sırasında PCT'nin tiroid dışında akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı bilinmektedir.^{2,11-14}

Ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda kan PCT konsantrasyonu yükselirken, antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğü bilinmektedir.²⁻⁷ Prokalsitonin seviyelerindeki yükselme gram pozitif ve gram negatif enfeksiyonlarda benzer olup, bakteriyel sepsiste sensitivitesi ve spesivitesi yüksektir.^{3,9,10} Buna karşılık viral enfeksiyonlara spesifik bulunmamıştır.⁸ Bossink hastaneye yatırılmış 300 ateşli hastada prokalsitonin, elastaz-α1-antitripsin ve laktoferin plazma düzeyini araştırmıştır. Hastaların %95'inde SIRS, %71'inde kli-

nik olarak karar verilen enfeksiyon ve %41'inde bakteriyolojik testlerle ispat edilen mikrobiyal enfeksiyon görülmüştür. Ateşli tıbbi hastalıklarda prokalsitonin ve elastaz- α 1-antitripsin düzeyinin mikrobiyal enfeksiyon ve bakteriyemi tahmininde klinik semptomlardan (ateş, nabız, solunum sayısı ve beyaz küre sayısı) daha iyi sonuç verdiğini belirtmiştir.⁸ Bizim çalışmamız tıbbi nedenlerle oluşan ateşli hastaları değil, yanık sonrası oluşan ateşli hastaları kapsamıştır. Ayrıca olgu sayısı da ciddi olarak farklıdır; ancak PCT için benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Al-Nawas yaptığı çalışmada, sadece SIRS'ı olan hastalarda PCT düzeyini düşük bulurken, sepsisi ve septik şoku olan hastalarda ciddi oranda daha yüksek bulmuşlardır.⁹ Ayrıca çalışmalar kan PCT seviyesindeki yüksekliğin, sepsis şiddeti ve mortalite ile doğru orantılı olduğunu ve uygun tedavi sonrasında süratle normale döndüğünü göstermiştir.⁵⁻⁹ Bu bulgular kan PCT seviyesinin sepsiste takip parametresi olarak kullanılabilir olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, kan seviyesi yüksek olan hastalardan eksitus olan üç hasta hariç, diğerlerinde uygun antibiyotik tedavisi ile PCT seviyeleri normale dönmüştür. Ancak yüksek PCT seviyeleri sepsisi desteklerken, PCT düzeyinin normal olması sepsisi kesin olarak ekarte ettirememektedir, yani PCT ölçümlerinde yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik olabileceği göz önünde tutulmalıdır.⁸⁻¹¹ Çalışmamızda PCT düzeyi normal olan 3 hastada klinik bulgularla birlikte kan kültüründe de üreme olduğu gözlenirken, diğer bir 3 hastada ise PCT değerleri yüksek olduğu halde klinik bulgular negatif bulunup, kan kültürlerinde üreme gösterilememiştir.

Yanık sonrası ilk 48 saat içinde yapılan PCT ölçümlerinde yüksek seviyelerin kan kültürü pozitifliğinde, yüksek mortalite ile seyrettiği bildirilmektedir.¹² Bu PCT ölçümünün prognoz kriteri olarak kullanımını gündeme getirmektedir. Nitekim Lavrentieva yanık sonrası 24 saat içinde 145 hastada yaptığı PCT ölçümlerine dayanarak sepsis, solunum yolu ve yara enfeksiyonlarının tanısında PCT'nin yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu belirtmektedir.¹³ Yüksek seviyelerin ise prognoz değeri olduğunu bildirmektedir. Ayrıca günlük ölçümlerin antibiyotik tedavisinin etkinliğinin izlenmesinde kıymetli bir araç olduğunu ifade etmektedir. Bizim çalışmamızda yanık sonrası ilk 48 saatteki PCT seviyelerine ait özel bir araştırma yapılmadığı halde, sonraki günlerdeki PCT yüksekliğinin benzer şekilde bakteriyel sepsis için bir gösterge olduğu görüldü. Ayrıca yüksek PCT seviyesinin uygun antibiyoterapi ile normal değerlere indiği de elde edilen verilerdendir. Barati 60 yanık hastasında yaptığı çalışmada, PCT seviyesi, beyaz küre sayısı, sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyini enfeksiyonu olan ve olmayan hastalarda belirlemiş ve istatistiksel olarak anlamlı yüksek PCT seviyesini enfekte grupta göstermiştir. Diğer parametrelerde anlamlı fark bulamamıştır.¹⁴ Sepsis tanısında PCT için %100 sensitivite ve %89,3 spesifite hesaplamıştır. Bargues 25 hastayı içeren çalışmasında sepsis tanısında sensitivite ve spesifiteyi %42,4 ve %88,8 olarak bulmuştur.¹⁵ Ne-

ely ise 20 hastayı kapsayan araştırmasında sensitivite ve spesifiteyi %42 ve %67 olarak belirlemiştir.¹⁶ Bizim çalışmamızda hesaplanan PCT sensitivitesi ve spesifitesi bu veriler ile uyumludur. Çalışmalardaki sensitivite ve spesifite değerlerinin, çalışmalara katılan hasta sayısı ve PCT tespiti için alınan kan örneklerinin inflamasyon ataklarının hangi safhasında alındığına bağlı olarak değiştiğini düşünmekteyiz.

Yanık yoğun bakım kliniklerinde, kan PCT seviyesi ölçümü ile başlanan ve sürdürülen antibiyoterapiler ile antibiyotiksiz geçen tedavi günü sayısını belirgin olarak arttırmak mümkün görünmektedir. Klinik olarak enfeksiyon düşünülen ve antibiyotik başlanması planlanan hastalarda, PCT düzeyi kültür sonuçları çıkıncaya kadar sistemik inflamasyon ile sepsisin ayırımında klinisyene fikir verebilir. Ayrıca enfeksiyonun tedaviye ve antibiyotik kullanımına olan cevabı da klinik bulgular ve kan kültürleri ile birlikte PCT düzeyi ile takip edilebilir.

SONUÇ

Geniş yanıklı hastaların tedavisi sırasında PCT düzeyi ölçümünün, SIRS-bakteriyel sepsis ayırımında, antibiyoterapi başlanmasında ve sonlandırılmasında, ilave olarak tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir bir gösterge olduğu düşüncesindeyiz. Ayrıca kan PCT düzeyinin belirlenmesi, dolaylı olarak yanık ünitelerinde ciddi bir sorun olan antibiyotiklere direnç gelişiminin engellenmesi ve tedavi maliyetlerinin azaltılmasına da katkı sağlayabilir.

Dr. Nazım GÜMÜŞ

Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, ADANA
E-posta: gumus1970@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of literature. *Burns* 2011;37(4):549-58.
2. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20: 1-9.
3. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 679-88.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4): 1250-6.
5. Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P. Procalcitonin –a marker of invasive fungal infection? *Support Care Cancer* 2005;13: 343-6.
6. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guillaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341: 515-8.

7. Balcı C, Sungurtekin H, Gürses E. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis. *Critical Care* 2003;7: 85-90.
8. Bossink AWJ, Groneveld ABJ, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: Plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-a1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999;29: 398-407.
9. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1: 331-3.
10. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nysten ES, Snider RH, Simon GL. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 3296-301.
11. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26: 148-52.
12. Kim HS, Yang HT, Hur J, Chun W, Ju YS, Shin SH, Kang HJ, Lee KM. Procalcitonin levels within 48 hours after burn injury as a prognostic factor. *Ann Clin Lab Sci*. 2012;42(1): 57-64.
13. Lavrentieva A, Papadopoulou S, Kioumis J, Kaimakamis E, Bitzani M. PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns*. 2012;38(3): 356-63.
14. Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, Shamshiri AR, Bodouhi NO, Karimi H. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns*. 2008;34(6): 770-4.
15. Barges, Chancerelle Y, Catineau J, Jault P, Carsin H. Evaluation of serum procalcitonin concentration in the ICU following severe burn. *Burns*. 2007;33(7):860-4.
16. Neely AN, Fowler LA, Kagan RJ, Warden GD. Procalcitonin in pediatric burn patients: an early indicator of sepsis? *J Burn Care Rehabil*. 2004;25(1):76-80.