

Sepsis Olgularında Prokalsitonin, TNF- α ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Kutbettin Demirdağ¹, Mehmet Özden¹, Ahmet Gödekmerdan², Mustafa Cihangiroğlu¹, Ahmet Kalkan¹

Özet: Bu çalışma, sepsis olgularında prokalsitonin, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile bu markırların sepsisin şiddeti ve prognozu ile ilişkisini araştırmak amacı ile planlanmıştır. Çalışmaya hastanemiz yoğun bakım biriminde sepsis tanısı ile izlenen 40 hasta alındı. Sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısı standardize kriterlere göre konuldu. Eşzamanlı olarak hastalar için prokalsitonin, TNF- α ve CRP düzeyleri ölçüldü. Çalışma grubunun ortalama prokalsitonin, TNF- α ve CRP düzeyleri, kontrol grubunun ortalama prokalsitonin, TNF- α ve CRP düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (sırasıyla, $p < 0.0001$, $p < 0.001$ ve $p < 0.05$). Çalışmaya alınan olguların 15'i (%37.5) sepsis, 11'i (%27.5) ağır sepsis ve 14'ü (%35) septik şok olgusu olarak değerlendirildi. En yüksek ortalama prokalsitonin ve TNF- α düzeylerinin septik şoklu olgularda saptandığı, bunu sırasıyla ağır sepsis ve sepsisli olguların izlediği görüldü ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu belirlendi ($p < 0.01$). Ölümlü sonuçlanan olgularda tanı konulduğu anda saptanan ortalama APACHE-II skorunun ve prokalsitonin düzeylerinin yaşayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.01$). Sonuç olarak, prokalsitonin düzeyinin sepsis olgularında anlamlı düzeyde arttığı ve bu artışın hastalığın şiddeti ve mortalite ile korele olduğu gözlenmiş ve sepsisin prognozunu belirlemede prokalsitonin düzeylerinin önemli bir markır olabileceği düşünülmüştür. Sepsisin başlangıcında TNF- α ve CRP değerlerinin yüksek olduğu, ancak hastalığın prognozunu belirlemede başlangıç TNF- α ve CRP değerlerinin belirleyici olmadığı görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Sepsis, prokalsitonin, CRP, TNF- α , prognoz.

Summary: The assessment of procalcitonin, TNF- α and C-reactive protein levels in sepsis cases. The present study was planned to evaluate the levels of procalcitonin, TNF- α and CRP and their association with the severity and prognosis of sepsis. Forty patients who admitted in intensive care unit were enrolled in this study. The diagnosis of sepsis, severe sepsis and septic shock were obtained as standardized criteria. In addition, procalcitonin, TNF- α and CRP levels were simultaneously measured. The mean procalcitonin, TNF- α and CRP levels of patients were significantly higher than those of controls (respectively; $p < 0.0001$, $p < 0.001$ ve $p < 0.05$). Of the patients, 15 (37.5%) were sepsis, 11 (27.5%) severe sepsis and 14 (35%) septic shock. The highest procalcitonin and TNF- α levels were determined in patients with septic shock, and following in those with severe sepsis ad sepsis. The difference was significant ($p < 0.01$). In patients who died, APACHE-II scores and procalcitonin levels were statistically significant higher than in those who lived ($p < 0.01$). In conclusion, it was observed that procalcitonin levels in sepsis cases were increased and that this increases were correlated with the severity of illness and mortality. In addition, we suggest that procalcitonin levels might be an important marker for determining the prognosis of sepsis. However, although TNF- α and CRP levels at the beginning of sepsis were high, they seem not to be determinant for the prognosis of illness.

Key Words: Sepsis, procalcitonin, CRP, TNF- α , prognosis.

Giriş

Sepsis, özellikle yoğun bakım biriminde yatan yaşlı, bağımsızlığı baskılanmış ve durumu kritik hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Birçok yeni tedavi modellerine rağmen tanı ve tedavideki gecikmeler nedeniyle sepsiste mortalite oranları halen yüksektir (1). Hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları özgül olmadığı gibi bazen de yanıltıcı olabilmektedir. Sepsisin tanısı ve izlemindeki güçlükler ve özgül parametrelerin olmayışı, bu konuda yeni çalışmalar için önemli alanlar oluşturmaktadır. Son yıllarda serum prokalsitonin düzeyinin tanı ve izlem için önemli bir markır olabileceği konusunda bilgiler vardır (1-3).

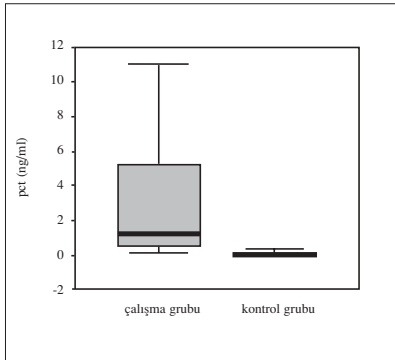
Prokalsitonin, normal koşullarda tiroid glandının C hücreleri tarafından üretilen, 116 amino asitlik bir glikopeptid olup kalsitonin prekürsörüdür. Sağlıklı bireylerde prokalsitonin düzeyi ya çok düşük (< 0.15 ng/ml) veya saptanamayacak düzey-

dedir. Sepsis ve ciddi invazif bakteriyel infeksiyon olgularında serum prokalsitonin düzeyinin anlamlı olarak yükseldiği ve uygun antibiyotik tedavisi ile düzeyinin hızla düştüğü bilinmektedir. Bununla birlikte ağır viral infeksiyonlar ve diğer inflamatuvar hastalıklarda prokalsitonin düzeyi değişmemektedir (1-4).

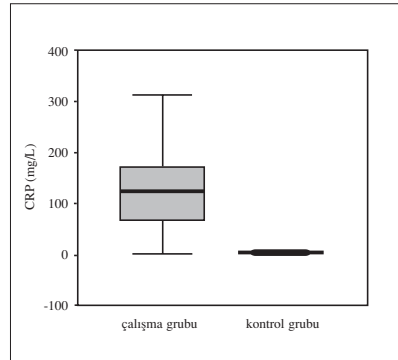
Sepsisin patogenezi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Proinflamatuvar sitokinlerin sepsisin patogenezinin sorumlu oldukları ve sepsisin gidişini önemli derecede etkiledikleri bilinmektedir (5). Sepsiste tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), IL-1,6,8, interferon- γ gibi proinflamatuvar sitokinler ile neopterin ve C-reaktif protein (CRP) gibi birçok inflamatuvar mediyatör ve akut faz proteininin düzeyi artmaktadır (6). Özellikle TNF- α düzeyi ile mortalite arasında doğru orantılı bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir. TNF- α plazma düzeyi ile APACHE-II skoru arasında anlamlı bir korelasyonun olduğunu ve TNF- α 'nın sepsisin izleminde faydalı bir markır olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (7). Bu çalışma, sepsis olgularında prokalsitonin, TNF- α ve CRP düzeyi ile bu markırların sepsisin şiddeti ve prognozu ile ilişkisini araştırmak amacı ile planlanmıştır.

(1) Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ

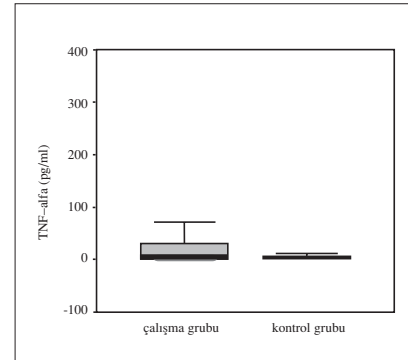
(2) Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Elazığ



Şekil 1. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama serum prokalsitonin düzeyleri.



Şekil 2. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama serum CRP düzeyleri.



Şekil 3. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama serum TNF-α düzeyleri.

Yöntemler

Çalışmaya Kasım 2001-Mayıs 2002 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım biriminde sepsis tanısı ile izlenen 40 hasta alındı. Kontrol grubu olarak herhangi bir yakınması olmayan ve hasta grubuyla benzer demografik özellikleri olan gönüllü 20 sağlıklı kişi alındı. Sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısı standardize kriterlere göre konuldu (8). Çalışmaya alınan tüm olgularda sepsis tanısı konulduğu anda her olgu için APACHE-II skorları belirlendi (9). Kan kültürleri için Bactec (Becton Dickinson, ABD) kan kültür cihazı kullanıldı. Eşzamanlı olarak hastalar için prokalsitonin, TNF-α ve CRP düzeyleri ölçüldü. Aynı değerler kontrol grubu için de belirlendi. CRP düzeyi immünotürbidimetrik yöntemle (Schiapparelli Biosystems, Hollanda); prokalsitonin düzeyi immünotürbidimetrik yöntemle (Brahms Diagnostica Lumitest, Berlin); TNF-α düzeyi ELISA ile (Medgenix Diagnostics, Germany) saptandı.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Sonuçlar

Olguların 22'si erkek, 18'i kadın olup yaşları 15-82 (55.7±18.9) arasında değişmekteydi. Kontrol grubunun 11'i erkek, 9'u kadın olup yaşları 29-61 (46.4±10.2) arasında değişmekteydi. Olguların demografik özellikleri, infeksiyon odağı ve izole edilen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama prokalsitonin, TNF-α ve CRP düzeyleri Tablo 2'de sunulmuştur. Çalışma grubunun ortalama prokalsitonin, TNF-α ve CRP düzeyleri, kontrol grubunun ortalama prokalsitonin, TNF-α ve CRP düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (sırasıyla, p<0.0001, p<0.001 ve p<0.05) (Şekil 1, 2 ve 3).

Çalışmaya alınan olguların 15'i (%37.5) sepsis, 11'i (%27.5) ağır sepsis ve 14'ü (%35) septik şok olgusu olarak değerlendirildi. Hasta gruplarının ortalama prokalsitonin, TNF-α ve CRP düzeyleri Tablo 3'te sunulmuştur. En yüksek ortalama prokalsitonin ve TNF-α düzeylerinin septik şoklu olgularda saptandığı, bunu sırasıyla ağır sepsis ve sepsisli olguların izlediği görüldü ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu belirlendi (p<0.01) (Şekil 4). Ancak benzer ilişki CRP için saptanmadı. Olguların APACHE-II skoru ile prokalsitonin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0.664, p<0.001) (Şekil 5).

Ölüme sonuçlanan olgularda tanı konulduğu anda saptanan ortalama APACHE-II skorunun ve prokalsitonin düzeylerinin yaşayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p<0.01). Ancak ölüme sonuçla-

nan olgular ile yaşayan olgular arasında ortalama TNF-α ve CRP düzeyleri yönünden istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0.05).

Gram-pozitif mikroorganizmaların izole edildiği hasta grubundaki ortalama prokalsitonin, TNF-α ve CRP düzeylerinin Gram-negatif mikroorganizma izole edilen olgulardaki ortalama düzeylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmadığı gözlemlendi (p>0.05).

İrdeleme

Sepsis ve sepsise bağlı organ disfonksiyonunun geliştiği durumlarda inflamatuvar mediyatörlerin salgılandığı ve sistemik inflamatuvar yanıtın başladığı bilinmektedir. Çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin plazma düzeyi ile inflamatuvar durumun ciddiyetinin ve prognozunu değerlendirebileceği bildirilmektedir (3). Serum prokalsitonin değerinin sepsisin erken tanısında kullanılabilir bir parametre olduğu bildirilmektedir (2). Serum prokalsitonin düzeyinin bakteriyel infeksiyonlarda anlamlı düzeyde arttığı, uygun antimikrobiyal tedavi ile düzeyinin hızla düştüğü bildirilmektedir (10). Noninfeksiyöz inflamatuvar olaylarda, viral ve lokalize bakteriyel infeksiyonlarda saptanan prokalsitonin düzeyinin sistemik infeksiyon ve bakteriyemilerde saptanan düzeylere göre anlamlı olarak düşük bulunduğunu bildiren çalışmalar vardır (3,11,12). İnfeksiyon dışı nedenlere bağlı sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ile sepsis olgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada, sepsisli olgularda prokalsitonin düzeylerinin anlamlı derecede arttığı, ancak CRP düzeyindeki artışın anlamlı olmadığı saptanmıştır (13). Ancak, çalışmaların çoğunda sepsis olgularındaki CRP düzeyinin de anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmektedir (14,15). Özellikle TNF-α başta olmak üzere, konak sitokinlerinin bakteriyel sepsiste endotoksinin etkilerine aracılık etmede majör bir rol oynadığı düşünülmektedir (16). Viallon ve arkadaşları (17), serumda ve asit sıvısında TNF-α ve prokalsitonin düzeylerini, spontan bakteriyel peritonitli hastalarda abakteriyel peritonitli (steril asit sıvısı olanlarda) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptamışlardır. Casey ve arkadaşları (18), sepsisli hastaların izleminde birden fazla sitokinin birlikte yüksekliğinin herhangi birinin tek başına yüksekliğinden daha önemli olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda prokalsitonin, CRP ve TNF-α düzeylerinin çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamızda saptadığımız değerler sepsis tanısı konulduğu anda ölçülen değerlerdir. Bu sonuçlarla her üç parametrenin de sepsiste yükseldiğini söyleyebiliriz.

Prokalsitoninin sepsiste yükseldiği ve tanıda kullanılabilir bir markır olabileceği bildirilmekle birlikte, has-

Tablo 1. Olguların Demografik Özellikleri, İnfeksiyon Odağı ve İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı

	Sepsis (n=15)	Ağır Sepsis (n=11)	Septik Şok (n=14)	Toplam Hasta (n=40)
Yaş	44.3±21.6	49.8±20.5	60±17.08	52.12±20.05
Cinsiyet (E/K)	9/6	5/6	9/5	23/17
APACHE II	23.9±4.6	26.8±5.1	31.8±7.1	27.62±6.26
Primer tanı				
Nörolojik	4	2	2	8
Renal	2	3	3	8
Cerrahi	3	1	3	7
Kardiyovasküler	3	2	1	6
Multipl travma	1	2	2	5
Diğer*	2	2	2	6
İnfeksiyon odağı				
Dolaşım sistemi	2	1	1	4
Pulmoner sistem	6	4	4	14
Üriner sistem	4	2	3	9
Abdominal bölge	1	1	2	4
Diğer**	2	3	4	9
Mikroorganizmalar				
Gram-negatif	9	4	6	19
Gram-pozitif	3	3	3	9
Candida	-	2	2	4
Mikst	3	1	3	7
Ölenlerin sayısı (%)	3 (20)	4 (36.3)	10 (71.4)	17 (42.5)

* Respiratuar, endokrin, diğer infeksiyonlar
**Kardiyovasküler sistem, postoperatif infeksiyon, diğer infeksiyonlar

Tablo 2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Ortalama Prokalsitonin, TNF-α ve CRP Düzeyleri

	CRP (mg/l)	Prokalsitonin (ng/ml)	TNF-α (pg/ml)
Çalışma grubu (n=40)	132.60±90.17*	3.20±3.69*	27.48±54.**
Kontrol grubu (n=20)	3.6±2.1	0.16±0.10	6.6±3.4

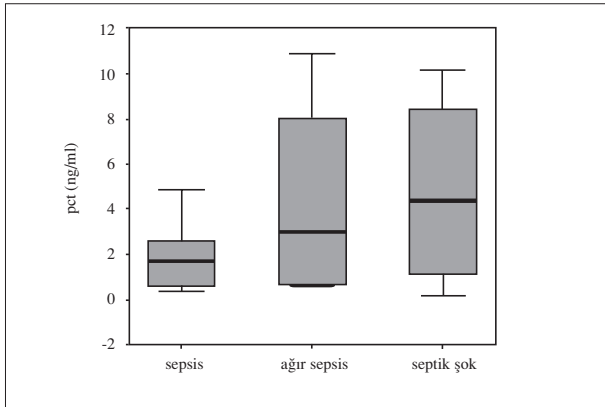
*p<0.001, **p<0.05

Tablo 3. Hasta Gruplarının Ortalama Prokalsitonin, TNF-α ve CRP Düzeyleri

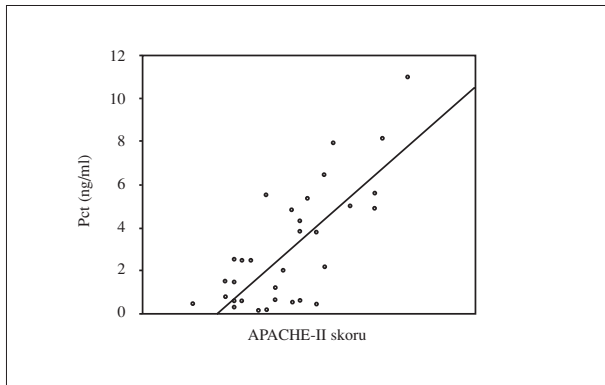
Laboratuvar Değerleri	Hasta Grupları		
	Sepsis (n=15)	Ağır Sepsis (n=11)	Septik Şok (n=14)
CRP (mg/l)	155.5± 82.2	2.70±3.44	14.05±16.56
Prokalsitonin (ng/ml)	172.6±87.1	4.02±4.09	22.75±25.49
TNF-α (pg/ml)	119±115.3	4.33±4.34	65.50±102.99

talığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği ve hastalığın şiddetini gösteren iyi bir markır olabileceği de bildirilmektedir. Suprin ve arkadaşları (2), septik şoklu hastalarda prokalsitonin ve CRP düzeylerinin ciddi sepsis, sepsis ve SIRS'lı hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Müller ve arkadaşları (1), sepsisin şiddeti ile serum prokalsitonin ve CRP düzeylerinin anlamlı bir korelasyon gösterdiğini ve yük-

sek prokalsitonin düzeyinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, prokalsitonin düzeyinin hastalığın şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini, ancak Müller ve arkadaşları (1)'nin aksine septik şoklu hastalarda sepsis ve ağır sepsisli hastalara göre CRP düzeyinin daha düşük olduğunu ve CRP düzeylerinin hastalığın şiddetini belirleyen bir markır olamayacağını bildiren çalışmalar da vardır (2,19). Bununla birlikte, prokalsitonin düzeyinin CRP ile birlikte değerlendirildiği durumlarda infeksiyon markır olarak tek başına olduğundan daha spesifik olduğu bildirilmiştir (19). Aynı şekilde, klinik çalışmalarla TNF-a düzeyi ile sepsisin şiddetinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Çalışmamızda, en yüksek prokalsitonin ve TNF-α düzeylerinin septik şoklu olgularda saptandığı ve sepsisin şiddeti ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptandı. Ancak benzer ilişki CRP için saptanmadı. Sepsisten ölen hastalarda saptanan prokalsitonin düzeyinin, yaşayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (1,2). Yine Claeys ve arkadaşları (21), sepsis olgularında başlangıç prokalsitonin ve CRP düzeylerinin kötü gidişin bir habercisi olabileceğini bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda, sepsisli hastalarda başlangıç TNF-α düzeyinin prognozu belirlemede önemli olmadığı, ancak izlemlerde hastalığın seyrine bağlı olarak farklı profiller gösterdiği ve ölümlerle sonuçlanan olgularda yüksek kaldığı bildirilmiştir (18,22-24). Çalışmamızda, olguların APACHE-II skoru ile prokalsitonin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0.001). Benzer şe-



Şekil 4. Hasta gruplarının ortalama prokalsitonin düzeyleri.



Şekil 4. Çalışma grubundaki olguların APACHE-II skoru ile prokalsitonin arasındaki korelasyonlar.

kilde, ölümlü sonuçlanan olgularda da tanı konulduğu anda saptanan ortalama APACHE skorunun ve prokalsitonin düzeylerinin yaşayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$). Çalışmamızın sonuçlarına göre sepsiste başlangıç prokalsitonin düzeyinin sepsisin şiddeti ve prognozla ilişkili olabileceğini söyleyebiliriz. Diğer yandan, ölümlü sonuçlanan olgular ile yaşayan olgular arasında ortalama TNF- α ve CRP düzeyleri yönünden istatistiksel olarak farklılık saptanmaması, hastalığın prognozunu belirlemede başlangıç TNF- α ve CRP değerlerinin belirleyici olmadığını düşündürmektedir.

Bakteriyel sepsis olgularında, izole edilen mikroorganizmanın türü ile başlangıç prokalsitonin değerleri arasında ilişki olmadığı bildirilmektedir (21). Çalışmamızda, Gram-pozitif mikroorganizmaların saptandığı hasta grubundaki ortalama prokalsitonin, TNF- α ve CRP düzeylerinin Gram-negatif mikroorganizma saptanan olgulardaki ortalama düzeylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, prokalsitonin düzeyinin sepsis olgularında anlamlı düzeyde arttığı ve bu artışın hastalığın şiddeti ve mortalite ile korele olduğu gözlemlenmiş ve sepsisin prognozunu belirlemede prokalsitonin düzeylerinin önemli bir marker olabileceği düşünülmüştür. Sepsisin başlangıcında TNF- α ve CRP değerlerinin yüksek olduğu, ancak hastalığın prognozunu belirlemede başlangıç TNF- α ve CRP değerlerinin belirleyici olmadığı görülmektedir.

Kaynaklar

- Müller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(4):977-83
- Supin E, Camus C, Gacovin A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26:1232-8
- Adamik B, Kielb JK, Golebiowska B, Gamian A, Kübler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med* 2000; 26:1259-67
- Reith HB, Mittelkötter V, Wagner R, Thiede A. Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26:165-9
- Van Deventer SJH. Cytokine and cytokine receptor polymorphisms in infectious disease. *Intensive Care Med* 2000; 26:98-102
- Mira JP, Cariou A, Grall F, et al. Association of TNF2, a TNF- α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality. A multicenter study. *JAMA* 1999; 354:561-3
- Monton C, Angrill J, Ruiz M, Drakulovic M, Torres A. The inflammatory response in pneumonia. *Intensive Care Med* 1998; 35:261-9
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29
- Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000; 28 (6): 1828-32
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8
- Liadat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20(8):524-7
- Yukioka H, Yoshida G, Kurita S, Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 30(5):528-31
- Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504
- Yentis SM, Soni N, Shelden J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 602-605
- Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234:470-474
- Viallon A, Zeni F, Pouzet U, et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis; diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000; 26 (8): 1082-8
- Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:771-8
- Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenaver F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE-II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(2):93-100
- Massignon D, Lepape A, Bienvenu J, et al. Coagulation/fibrinolysis balance in septic shock related to cytokines and clinical state. *Haemostasis* 1994; 24:36-48
- Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30:757-62
- Martinez Maria A, Pena Jose M, Fernandez Aurora, et al. Time course and prognostic significance of hemostatic changes in sepsis: relation to tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med* 1999; 27(7): 1303-08
- Martin C, Saux P, Mege JL, et al. Prognostic values of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20:272-7
- Raponi G, Ghezzi MC, Lun MT, Mancini C. Balance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in mice immunized with *Escherichia coli* and correlation with mortality after lethal challenge. *Med Microbiol Immunol* 1998; 187: 11-6