

Kemik iliği transplantasyonu yapılan çocuklarda prokalsitonin, kantitatif C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri

Serhan Küpeli¹, Tuba Turul¹, Hacer Cüzdanlı², Duygu Uçkan³, Mualla Çetin⁴
Murat Tuncer⁴, İlhan Tezcan⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Hemşiresi, ³Pediyatri Doçenti, ⁴Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Küpeli S, Turul T, Cüzdanlı H, Uçkan D, Çetin M, Tuncer M, Tezcan İ. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Procalcitonin, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate values in bone marrow transplanted children. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 1-5.

Detection of underlying etiology of fever, particularly the discrimination of infection and inflammation during the posttransplant period of bone marrow transplantation (BMT), is of crucial importance for the proper management of transplant patients. To differentiate infections from inflammatory events, various laboratory parameters including procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) have been used to aid clinical evaluation. The aim of this prospective study was to evaluate the use of PCT, CRP and ESR in discrimination of fever etiology following BMT in children. Twenty consecutive children (14 male and 6 female) were enrolled in the study. Procalcitonin, CRP and ESR values were tested in each patient on day 0, in the first 6 hours of the first febrile episode and on day +20. Blood cultures were obtained at each sampling. The difference between the number of patients with elevated levels of ESR (100%) and of PCT (36%) was significant among the patients having mucositis ($p=0.01$). There was no significance among parameters in culture-positive patients ($p=0.368$). Among the patients having graft versus host disease (GVHD), none of the elevated parameters showed significant differences upon comparison ($p=0.779$). According to this cohort, ESR may be the most useful laboratory parameter in evaluating inflammatory events, while PCT has no superiority to CRP or ESR in the determination of septic or inflammatory events in bone marrow transplanted children.

Key words: procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), bone marrows transplantation (BMT), children.

ÖZET: Transplant hastalarının uygun şekilde tedavisi için transplantasyonu izleyen dönemde ateş etiyolojisinin saptanması, özellikle de enfeksiyon ve enflamasyonun ayırt edilmesi çok önemlidir. Enfeksiyonları enflamatuvar olaylardan ayırmada, klinik değerlendirmeye ek olarak prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızını da (ESH) içeren çeşitli laboratuvar parametreleri kullanılmaktadır. Bu prospektif çalışmanın amacı, çocuklarda kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası ateş etiyolojisini saptamada PCT, CRP ve ESH kullanımını değerlendirmektir. Çalışmaya birbirini izleyen sırayla 20 hasta (14 erkek, altı kız) alındı. Prokalsitonin, CRP ve ESH değerleri her hastada 0. gün, ateşli epizodun ilk altı saatinde ve 20. günde ölçüldü. Her örneklemede kan kültürleri de alındı. Mukoziti olan hastalarda yüksek bulunan ESH (%100) değerleriyle, yüksek bulunan PCT (%36) değerlerindeki fark anlamlı idi ($p=0.01$). Kültür pozitifliği olan hastalarda parametreler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.368$). Graft versus host hastalığı olan grupta da yüksek bulunan parametrelerin oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.779$). Bu hasta grubuna göre KİT yapılan çocuklarda ESH, enflamatuvar olayları değerlendirmede en yararlı parametre olarak bulunmuş ve septik veya enflamatuvar olayların ayırtedilmesinde PCT'nin CRP veya ESH'ye üstünlüğü gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: prokalsitonin, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, kemik iliği transplantasyonu.

Ateş, kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan hastalarda posttransplant dönemde sıklıkla karşılaşılan bir klinik bulgudur. Bu dönemde ateşin etiyojisinin belirlenmesi tedavi açısından büyük önem taşır. Bu nedenle klinik değerlendirmelerin yanı sıra enfeksiyonlar ve enflamatuar olaylar çeşitli laboratuvar yöntemleriyle ayırtılmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), interlökin-6, interlökin-8 gibi parametrelerin çalışılmasının yardımcı olabileceği belirtilmektedir^{1,2}.

Prokalsitonin yarı ömrü 25-30 saat olan 116 aminoasitlik bir proteindir. Amino asit diziliminin bir prohormon olan kalsitonin ile aynı olduğu bilinmektedir³. İmmünsüprese veya nötropenik olan hastalarda bile PCT'nin yeterli uyarı ile indüklenebildiği ve bakteriyel enfeksiyonların sistemik bakteriyel olmayan enflamasyondan ayırt edilmesinde spesifik olarak kullanılabileceği belirtilmektedir⁴. Ayrıca Assicot ve arkadaşları⁵ PCT düzeyinin bakteriyel enfeksiyonlarda çok yükseldiğini, viral enfeksiyonlarda ve enflamatuar hastalıklarda ise düşük düzeylerde kaldığını saptamışlardır.

Blijlevens ve arkadaşları⁶ ise erişkin hastaları kapsayan çalışmalarında allojenik kemik iliği transplantasyonunu izleyen dönemde nötropeni süresince meydana gelen enfeksiyonların, diğer enflamatuar komplikasyonlardan ayırt edilmesinde PCT'nin rolünün önemli olmadığını belirtmektedir. Prokalsitoninin enflamatuar ve enfeksiyöz olaylarda belirteç olarak kullanılması ile ilgili çelişkili sonuçlar dikkat çekmektedir.

Bu prospektif çalışma ile pediatrik yaş grubunda kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda transplant sonrası erken dönemde ateş ve geç dönemde saptanan komplikasyonlar ile PCT, ESH ve CRP düzeylerinin belirlenmesi ve bu komplikasyonlarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde KİT yapılan ardısıra 20 (14 erkek, altı kız) hasta dahil alındı. Hastaların özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. Hastaların yaşları dört ay ile 14 yıl arasında değişmekte olup ortanca (medyan) yaş 4.5 yıl bulundu.

Tablo I. Hasta özellikleri

No.	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Hazırlık rejimi	GVHD profilaksisi	Nötropeni süresi	Transplantasyon ilişkili komplikasyon	Sonuç
1	3	E	MDS	BU, CY	CN	24 days	Mukozit	Yaşiyor
2	4	E	MAN	BU, CY	CN	18 days	Mukozit	Yaşiyor
3	3	K	CMML	BY, CY	CN	19 days	-	Yaşiyor
4	6	E	ALL	BU, CY	CN, MTX	23 days	-	Yaşiyor
5	11	E	TM	BY, CY, FL	CN, MTX,	30 days	-	
				FL, TBI	CN	22 days	Mukozif, enfeksiyon	Eksitus
6	8	E	ALD	BU, CY	CN, MTX	19 days	Mukozit	Yaşiyor
7	6	E	ALD	BU, CY	CN, MTX	20 days	Mukozit	Yaşiyor
8	11	E	AML	BU	CN, MTX	67 days	Mukozit	Eksitus
9	7	K	FAA	BU, CY	CN, MTX	37 days	Mukozit, GVHD	Yaşiyor
10	7/12	E	OP	BU, CY	CN, MTX	21 days	-	Eksitus
11	5	E	MDS	BU, CY	CN	13 days	Mukozit	Yaşiyor
12	8	K	AA	CY, ATG	CN	18 days	-	Yaşiyor
13	4/12	K	LAD	BU, CY	CN	14 days	Mukozit, enfeksiyon	Yaşiyor
14	5/12	K	SCID	-	CN	-	-	Yaşiyor
15	6/12	E	SCID	-	CN	-	-	Yaşiyor
16	14	E	AML	BU	CN	19 days	Mukozit	Yaşiyor
17	9/12	K	SCID	-	CN	15 days	GVHD, enfeksiyon	Yaşiyor
18	13/12	E	SCID	-	CN, MPZ	-	GVHD	Eksitus
19	9/12	E	SCID	BU	CN, MPZ	-	GVHD	Eksitus
20	6	E	SCID	BU	MPZ	22 days	Mukozit, GVHD	Eksitus

MDS: myelodisplastik sendrom, MAN: alfa-mannosidoz, CMML: kronik myelomonositik lösemi, ALL: akut lenfoblastic lösemi, TM: talasemi majör, ALD: adrenolökodistrofi, AML: akut miyeloblastik lösemi, FAA: Fanconi aplastik anemisi, OP: osteopetrozis, AA: aplastik anemi, LAD: lökosit adezyon defekti, SCID: ağır kombine immün yetmezlik, BU: busulfan, CY: siklofosamid, FL: fludarabin, TBI: total vücut ışınlanması, ATG: antitimosit globülin, CN: siklosporin A, MTX: metotreksat, MPZ: metilprednizolon.

SCID (ağır kombine immün yetmezlik) hastalarına KİT sonrası altı ay süreyle intravenöz immünoglobülin verildi. Müköz membranlar ve deri enflamatuar olaylar, özellikle de mukozit ve GVHD (greft-versus-host hastalığı) açısından günlük olarak kontrol edildi. GVHD'nin klinik belirtileri standart kriterlere göre sınıflandırıldı⁷. Daha önce antibiyotik almayan hastalarda ateş tesbit edildiğinde (üç kez 38-38.3°C veya bir kez >38.3°C) geniş spektrumlu antibiyotikler başlandı. Her hastadan 0. günde (transplant öncesi dönem), ilk ateşli epizodun ilk altı saati içinde (erken transplant sonrası dönem) ve +20. günde (geç transplant sonrası dönem) PCT, CRP ve ESH konsantrasyonlarını belirlemek için periferik kan örnekleri alındı. Her örneklemede ayrıca periferik kandan ve santral kateterden kan kültürleri alındı.

Prokalsitonin konsantrasyonları üreticinin önerilerine uygun olarak (BRAHMS Diagnostica, Berlin Germany) immünlüminometrik yöntem ile (LUMItest PCT) ölçüldü. PCT'nin normal aralığı 0-0.5 ng/dl kabul edildi. CRP ölçümleri immünonefemetrik yöntem ile yapıldı. CRP için 0.08 mg/dl altındaki değerler normal olarak kabul edildi. ESH için normal değerler üst sınırı ise 20 mm/saat olarak belirlendi.

Her dönem için yüksek PCT, CRP ve ESH değerlerine sahip olan hastaların istatistiksel değerlendirmesi Cochrane Q yöntemi kullanılarak yapıldı. Herhangi iki gruptaki yüksek parametresi olan hasta oranlarını değerlendirmek içinse Bonferoni düzeltmesi yapıldıktan sonra McNemar testi kullanıldı. Mukozit, GVHD ve kültür pozitifliği saptanan gruplar da aynı şekilde incelendi. 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Transplant ile ilişkili komplikasyonlar arasında en sık rastlanılan komplikasyon mukozit oldu (n=11). Mukozit saptanan 11 hastanın tamamında (%100) ESH yüksekliği saptanırken, hastaların sekizinde (%72) CRP'nin ve sadece

dörd'ünde (%36) PCT'nin yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel analizde ESR'nin yüksek bulunduğu hasta sayısı ile PCT'nin yüksek bulunduğu hasta sayısı arasındaki fark anlamlı bulunurken (p=0.01), ESR'nin CRP'ye herhangi bir üstünlüğünün olmadığı saptandı (Tablo II).

Hastaların ateşli oldukları dönemde alınan örneklerde iki hastada (Staphylococcus epidermidis ve Staphylococcus cohnii), transplant sonrası dönemde ise bir hastada kültür pozitifliği saptandı (Staphylococcus epidermidis). Kültür pozitifliği saptanan üç hastanın üç'ünde hem PCT (3/3), hem de ESH (3/3) değerleri yüksek olarak bulunurken, CRP'nin sadece iki hastada (2/3) yükseldiği gözlemlendi. Yüksek değerlerin oranının istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı görüldü (p=0.368, Tablo II).

Grade II-IV GVHD gelişen beş hastanın dörd'ünde PCT (4/5) ve ESH (4/5) yüksekliği, üç'ünde ise CRP (3/5) yüksekliği saptandı. Saptanan yüksek akut faz reaktanları açısından hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (p=0.779).

Yirmi hastadan altısı posttransplant dönemde kaybedilmiş olup, bu hastaların beşinde CRP ve ESH'nin, üç'ünde PCT'nin yüksek olduğu görüldü. Aradaki fark anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Hastaların ateşli oldukları dönemde yapılan incelemelerde (toplam 16 epizod) tamamında ESH'nin yüksek olduğu, 12'sinde CRP'nin yükseldiği ve dokuz'unda PCT'nin normalin üzerinde olduğu görüldü. Posttransplant dönemde ESR yüksekliği 17 hastada saptanırken CRP yüksekliği 13 hastada ve PCT yüksekliği yedi hastada saptandı. Ateşli dönemde ve transplant sonrası dönemde yüksek ESH ve yüksek PCT değerleri saptanan hastalar arasında anlamlı farklılık bulundu (p=0.016 ve p=0.006). Transplant öncesi dönemde ise hasta grupları arasında farklılık saptanmadı (Tablo III).

Hazırlık rejimi verilmeyen dört hastanın üçünde nötropeni gelişmezken, ikisinde ateşli dönemde ve transplant sonrası dönemde yüksek PCT

Tablo II. Enflamatuar ve septik olaylarda yüksek PCT ve diğer akut faz reaktanlarına sahip hastaların oranları

	Yüksek PCT		Yüksek ESH		Yüksek CRP		
Mukozit ¹¹	*4/11	(%36)	*11/11	(%100)	8/11	(%72)	Q=9.25, p=0.01
GVHD ⁵	4/5	(%80)	4/5	(%80)	3/5	(%60)	Q=0.5, p=0.779
Kültür pozitifliği ³	3/3	(%100)	3/3	(%100)	2/3	(%66)	Q=2, p=0.368

*İstatistiksel olarak anlamlı.

Table III. Her bir dönemde yüksek PCT ve diğer akut faz reaktanlarına sahip hastaların oranları

	Transplantasyon �ncesi	Ateşli dönem	Transplantasyon sonrası
ESH yüksekliği	6/16 (%37)	*16/16 (%100)	*17/20 (%85)
CRP yüksekliği	6/16 (%37)	12/16 (%75)	13/20 (%65)
PCT yüksekliği	2/16 (%12)	*9/16 (%56)	*7/20 (%35)
	Q=3.2, p=0.202	Q=8.22, p=0.016	Q=10.13, p=0.006

*İstatistiksel olarak anlamlı.

değerleri saptandı. Nötropeni gelişen tek hastada ateşli epizodta ve posttransplant dönemde PCT'nin yüksek olduğu gözlendi (Tablo IV).

Bu alışmada ESH ateşli tüm hastalarda yüksek olarak bulunurken bu hastaların sadece ikisinde dokümante edilmiş bakteriyel enfeksiyon saptanmış olup, transplant sonrası dönemde

Table IV. Hazırlık rejimi verilmeyen SCID hastaları ve her dönemdeki PCT değerleri

No.	Yaş	Cins	Komplikasyon	Sonuç	Nötropeni süresi	ESR Pre.	ESR Ateş	ESR Post.	CRP Pre.	CRP Ateş	CRP Post.	PCT Pre.	PCT Ateş	PCT Post.
14	5/12	K	–	Yaşıyor	–	N	↑	↑	↑	↑	↑	N	N	N
15	6/12	E	–	Yaşıyor	–		↑	N		↑	N		↑	N
17	9/12	K	GVHD, enf.	Yaşıyor	15 gün	N	↑	↑	N	↑	↑	N	↑	↑
18	13/12	E	GVHD	Eksitus	–		↑	↑		↑	N		N	↑

N: Normal, Pre pretransplantasyon, post posttransplantasyon.

Tartışma

Prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyonlar ve septik enflamasyon için tanısal bir belirteç olabileceği belirtilmektedir^{5,8}. N tropenik kanser hastalarında diğer enflamasyon belirteçleriyle karşılaştırıldığında PCT'nin febril nötropenik epizodların bakteriyel tanısında daha özgün bir parametre olarak öne çıktığı bildirilmiřtir⁹.

Bazı dezavantajları olsa da ESH akut faz cevabını değerlendirmede halen en çok kullanılan laboratuvar incelemesidir^{10,11}. Mukoziti olan hastalarımızın sadece % 36'sında PCT yüksekliği saptanırken, bu hastaların tamamında ESH'nin yükseldiği g r lm ştir (p=0.01). Fleischhack ve arkadaşlarının⁹ kemoterapi ile indüklenen mukozitin PCT veya CRP değerlerini etkilemediği şeklindeki bulguları sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Böylece K T'ten sonra sıklıkla rastlanan bir enflamatuvar olay olan mukozit için ESH'nin en duyarlı laboratuvar belirteci olduğu kabul edilebilir. Ayrıca geç transplant sonrası dönemde ESH'nin PCT'ye oranla daha fazla sayıda hastada yüksek saptanması (p=0.006) mukozit veya GVHD gibi enflamatuvar süreçlerin devam etmekte olduğuna dair uyarıcı bir belirteç olabilir.

kültür pozitifliği saptanan bir hastada da ESH'nin yüksek olduğu g r lm ştir. Dokümante edilen septik olay saptanan bu üç hastada PCT yüksekliği saptanmıştır. Ancak, nedeni saptanamayan ateşi olan yedi hastada PCT yüksekliğinin bulunması, bu belirtecin bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmedeki özgüllüğünü düşürmektedir. Bu bulgu Ciaccio ve arkadaşlarının¹⁰ PCT'nin kanserli çocuklardaki bakteriyel enfeksiyonların belirlenmesinde özgüllüğünün düşük olduğunu buldukları çalışmaları ile uyumludur. Rautio ve arkadaşları¹¹ da, PCT'nin CRP'den on kat daha pahalı olduğunu ve bakteriyel pnömonilerin ayırt edilmesinde CRP'ye bir üstünlüğü olmadığını belirtmişlerdir.

C-reaktif proteinin inflamasyonun başlangıcından sonra çabuk yükselme ve devam eden enflamatuvar süreç boyunca yüksek kalma gibi bazı avantajları bulunmaktadır^{12,14}. Çalışmamızda CRP'nin kültür pozitif bakteriyel enfeksiyon saptanan   hastadan birinde yükselmediği g r lm ştir. Ayrıca mukozit saptanan hastaların tamamında yüksek CRP değerleri saptanmamıştır.

Kültür pozitifliği az sayıda hastada saptanmış olmakla birlikte septik olayların tanımlanması açısından belirteçler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca transplant

sonrası dönemde kaybedilen altı hasta ve belirteçlerdeki yükseklik arasında ve GVHD açısından bakıldığında belirteçler arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Transplant sonrası dönemde görülen doku zedelenmesi ve enflamatuar cevaptan büyük oranda sorumlu olan hazırlık rejiminin verildiği SCID hastaları akut faz reaktanları açısından hazırlık rejimi alan hastalarla karşılaştırılmıştır. Verilen kemoterapinin de ayrıca hastalarda nötropeniye neden olarak enfeksiyonlara yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Svaldi ve arkadaşlarının¹⁵ belirttiği şekilde lökosit sayısı <1000/μl olduğu zaman sepsis durumunda bile PCT'nin önemli ölçüde düşük olabileceği düşünüldüğünde, SCID hastalarında bu anlamda nötropenin olmayışı PCT cevabını etkileyebilirdi. Hasta sayısının sınırlı olmasından ötürü gruplar arasında tam bir karşılaştırma yapmak zor olsa da SCID hastaları ve diğer hastalar arasında bu anlamda bir farklılık görülmemiştir. Hazırlık rejimi verilmeyen ve nötropeni gelişmeyen iki hastamızda ateşli dönemde PCT değerlerinin normal sınırlarda olduğu görülmüştür. Buna karşın bir hastada nötropeni olduğu halde ateşli dönemde PCT'nin yüksek olarak saptanması, PCT üretiminin sadece monosit veya makrofajlardan değil, ayrıca karaciğerden de kaynaklandığı hipotezini desteklemektedir¹⁰.

Çalışmamız, KİT yapılan pediatrik hastalarda, çalışmaya katılan hasta sayısı az olmakla birlikte, septik ve enflamatuar olayların tanımlanmasında veya ayırt edilmesinde PCT'nin CRP veya ESH'ye bir üstünlüğünün olmadığını göstermiş ayrıca ESH enflamatuar olaylarda daha yararlı bir parametre olarak karşımıza çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Carlet J. Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 483-494.
2. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin: a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 25: 239-334.
3. Meisner M. PCT, procalcitonin-a new, innovative infection parameter. Berlin: BRAHMS-Diagnostica GmbH, 1996: 5-18.
4. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1999; 18: 283-285.
5. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
6. Blijlevens NM, Donnelly JP, Meis JF et al. Procalcitonin does not discriminate infection from inflammation after allogenic bone marrow transplantation. *Clin Diag Lab Immunol* 2000; 7: 889-892.
7. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295-304.
8. Sauer M, Tiede K, Fuchs D, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and endotoxin after bone marrow transplantation: identification of children at high risk of morbidity and mortality from sepsis. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1137-1142.
9. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, et al. Procalcitonin in pediatric cancer patients: Its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8, soluble interleukin-2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor 2. *Br J Haematol* 2000; 111: 1093-1102.
10. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-124.
11. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-747.
12. Ciaccio M, Fugardi G, Titone L, et al. Procalcitonin levels in plasma in oncohaematologic patients with and without bacterial infections. *Clinica Chimica Acta* 2004; 340: 149-152.
13. Rautio LM, Puumalainen T, Vuori-Holopainen E, et al. Procalcitonin no better than C-reactive protein in identifying bacterial pneumonia. *Congress of European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Amsterdam, June 2004., Abstract Book, XXIII. p. 13.*
14. Johnson HL, Chiou CC, Cho CT, Applications of acute phase reactants in infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32: 73-82.
15. Svaldi M, Hirber J, Lanthaler AI, et al. Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients. *Br J Haematol* 2001; 115: 53-57.