

Strokovni prispevek/Professional article

PROKALCITONIN IN INTERLEVKIN-6 V DIAGNOSTIKI HUDE OKUŽBE PRI OTROCIH S FEBRILNO NEVTROPENIJO

PROCALCITONIN AND INTERLEUKIN-6 AS MARKERS OF SEVERE INFECTION IN
CHILDREN WITH FEBRILE NEUTROPENIA

Lidija Kitanovski¹, Meta Derganc², Janez Jazbec¹, Majda Benedik-Dolničar¹, Jožica Anžič¹,
Marija Gubina³, Sergej Hojker⁴, Blaž Krhin⁴

¹ Služba za onkologijo in hematologijo, Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

² Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

³ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska Fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

⁴ Klinika za nuklearno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-02-13, sprejeto 2004-03-12; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 165-72

Ključne besede: febrilna nevtropenija; otrok; okužba; prokalcitonin; interleukin-6

Izvleček – Izhodišča. V prispevku so predstavljeni rezultati raziskave, katere namen je bil preučiti, ali sta serumski koncentraciji prokalcitonina (PCT) in interleukina-6 (IL-6) pri otrocih s febrilno nevtropenijo (FN) občutljivejša in bolj specifična kazalca hude okužbe kot doslej rutinsko uporabljana serumska koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP). V raziskavo smo vključili 32 bolnikov z 68 epizodami FN, ki smo jih glede na mesto okužbe razdelili v tri skupine. Skupina 1: epizode bakteriemije in/ali klinične sepse ($n = 16$), skupina 2: epizode lokalne okužbe ($n = 16$) in skupina 3: epizode vročine nejasnega izvora (FUO) ($n = 36$). Serumsko koncentracijo PCT in IL-6 smo določali v vzorcih krvi odvzetih prve tri zaporedne dni obravnave epizode. Serumsko koncentracijo CRP smo določali dnevno vse dni povišane telesne temperature (TT). Pri 18 bolnikih referenčne skupine (bolniki z maligno boleznijo brez povišane TT) smo določili koncentracijo PCT, IL-6 in CRP enkratno. Serumsko koncentracijo PCT smo določali z imunoluminiscenčno metodo, IL-6 pa z encimskoimunsko metodo. Mejne vrednosti, občutljivost, specifičnost, pozitivno in negativno napovedno vrednost ter diagnostično zanesljivost vnetnih kazalcev smo določili s krivuljami specifičnosti in občutljivosti (krivulje ROC).

Zaključki. Med preučevanimi kazalci se je kot najzgodnejši kazalec hude okužbe izkazal IL-6, sledil je PCT in CRP. Zgodnja diagnostična zanesljivost obeh kazalcev, tako PCT kot IL-6, pri napovedovanju hude okužbe je bila boljša kot zanesljivost CRP. 72-urno sledenje koncentracije PCT, ne pa tudi IL-6, je prispevala k zanesljivejšemu diagnosticiranju hude okužbe. Koncentracije PCT pri bolnikih s po Gramu negativno bakteriemijo so bile za 3- do 5-krat višje kot pri bolnikih s po Gramu pozitivno bakteriemijo, medtem ko se koncentracije IL-6 glede na povzročitelja niso razlikovale.

Key words: febrile neutropenia; child; infection; procalcitonin; interleukin-6

Abstract – Background. The results of the study conducted to determine whether procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) are more sensitive and specific markers of severe infection in children with febrile neutropenia (FN) than routinely used C-reactive protein (CRP) are presented in the article. 68 episodes of FN experienced by 32 patients were divided into three groups according to the site of infection. Group 1: episodes of bacteraemia and/or clinical sepsis ($n = 16$), group 2: episodes of focal infection ($n = 16$) and group 3: episodes of fever of unknown origin (FUO) ($n = 36$). Blood samples for further PCT and IL-6 determination were collected on three consecutive days. CRP concentrations were measured daily in each patient until the resolution of fever. PCT, IL-6 and CRP concentrations were measured on one occasion in each of the 18 afebrile patients with malignant disease forming the reference group. Serum PCT and IL-6 concentrations were measured by immunochemiluminometric and immunoenzymatic assay. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were used to determine optimum sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and diagnostic accuracy of the studied parameters.

Conclusions. PCT and IL-6 were found to be earlier and more sensitive markers of severe infection in neutropenic patients than CRP. The earliest one was IL-6, followed by PCT and CRP. Sequential determination of PCT up to 72 hours improved its diagnostic value, which was not the case for IL-6. In patients with gramnegative bacteraemias PCT concentrations were 3-5 times higher comparing to grampositive, whereas IL-6 concentrations were comparable in both groups.

Uvod

Febrilna nevtropenija (FN) je najpogostejši zaplet zdravljenja raka pri otrocih. Združenje za imunsko oslabiljenega gostitelja jo opredeli kot stanje s povišano telesno temperaturo (TT) enkrat nad 38,5 °C ali vsaj dvakrat nad 38 °C v obdobju 12 ur pri bolniku z absolutnim številom nevtrofilnih levkocitov pod $0,5 \times 10^9/L$ ali med $0,5$ in $1 \times 10^9/L$, kadar pričakujemo njihov hiter padec (znotraj 24–48 ur) pod $0,5 \times 10^9/L$ (1). Nevtropenija najpogosteje nastopi zaradi zdravljenja s citostatiki. Tveganje za bakterijsko in glivično okužbo se poveča. Čim manjše je število nevtrofilnih levkocitov in čim daljše je obdobje nevtropenije, tem večje je tveganje za okužbo (2). Pri nevtropeničnem bolniku je zaradi majhnega števila nevtrofilnih levkocitov vnetni odgovor organizma na vdor povzročitelja okužbe močno oslavljen, klasični simptomi in znaki okužbe so odsotni, povišana TT pa je pogosto edini znak okužbe. To je razlog, da okužbo pri teh bolnikih težko odkrijemo in potrdimo. Pregledi velikega števila epizod FN so pokazali, da gre za mikrobiološko potrjeno okužbo v 25–30% primerov, v približno 30% je okužba le klinično dokazana. Pri vsaj 40% bolnikov ostane povišana TT nepojasnjena vse do konca epizode. Govorimo o vročini nejasnega vzroka (angl. fever of unknown origin, FUO) (3–8). Fleischack (9) pa v skupini otrok navaja še večji odstotek (56%) nepojasnjenih vročin. V razvitih deželah v zadnjih dveh desetletjih med povzročitelji okužbe prevladujejo po Gramu pozitivni mikrobi, zlasti koagulazno negativni stafilokoki (KNS), pa tudi zlati stafilokok, streptokoki in enterokoki. Skupaj povzročajo več kot polovico vseh mikrobiološko dokazanih okužb. K temu prispeva uporaba čedalje intenzivnejšega kemoterapevtskega zdravljenja s posledično hudo prizadetostjo sluznic prebavil ter pogosta uporaba osrednjih venskih pristopov pri bolnikih z rakom. Nasprotno pa v deželah v razvoju še vedno prevladujejo po Gramu negativni mikrobi, kot so *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* in *Klebsiella spp.* Vzporedno z vedno bolj intenzivnim imunosupresivnim in mielotoksičnim ter antibiotičnim zdravljenjem narašča tudi pogostnost invazivnih glivičnih okužb pri bolnikih z rakom (10). Iščejo se zgodnji klinični in laboratorijski kazalci, s katerimi bi lahko bolj zanesljivo razlikovali vročino nejasnega vzroka od okužbe in zgodaj napovedali (hudo) okužbo. Kljub številnim poskusom raziskovalcem še ni uspelo najti dovolj zanesljivih tovrstnih kazalcev in zlati standard potrditve okužbe pri febrilnem nevtropeničnem bolniku še vedno ostaja njena mikrobiološka potrditev, ki pa za zgodnjo diagnostiko okužbe ni primerna. Doslej največ uporabljani laboratorijski kazalci okužbe so nespecifični in sorazmerno počasni. *Hitrost sedimentacije eritrocitov* je nezanesljiv in zakasnel kazalec okužbe, na katerega močno vpliva osnovna maligna bolezen. Bolj uporabno je določanje serumske koncentracije *C-reaktivnega proteina (CRP)*, ki je najbolj široko uporabljan kazalec vnetja. Tvori se v jetrih pod vplivom citokinov (zlasti IL-1 in IL-6) ob poškodbi tkiva, ki je posledica okužbe ali drugih dejavnikov. Zato je njegova koncentracija neredko povišana zaradi osnovne maligne bolezni, kar otežuje odkrivanje morebitne pridružene okužbe. Ker se koncentracija CRP poviša šele več ur po okužbi, ni najbolj primeren kot njen zgodnji kazalec. Pri nevtropeničnih otrocih s povišano TT se je CRP izkazal kot dokaj občutljiv, vendar nespecifičen kazalec invazivne bakterijske okužbe (IBO) in septikemije (11, 12). Še vedno pa mejna koncentracija CRP, izpod katere lahko izključimo IBO pri bolnikih s FN, ni znana, giblje se med 30 in 100 mg/L (12–15). V zadnjem času se v diagnostiki okužbe pri bolnikih s FN uporablja tudi določanje serumske koncentracije *citokinov*, beljakovinskih prenašalcev sporočil med celicami, največ faktorja tumorske nekroze- α (TNF- α), interlevkina-1 (IL-1), IL-6 in IL-8 (16–20). Ker koncentracija IL-6 poraste že v pol do dveh urah po okužbi, bi bilo lahko njeno določanje dober zgodnji kazalec okužbe. IL-6 tvori jo in izločajo številne celice limfatične in nelimfatične vr-

ste (21). Skupaj z IL-1 in TNF- α deluje na hepatocite, da začnejo tvoriti reaktante akutne faze, kot so CRP in drugi. Pri bolnikih s FN se je IL-6 v nekaterih raziskavah izkazal kot dober zgodnji kazalec okužbe, zlasti po Gramu negativne (19, 22, 23), v drugih raziskavah pa je bil porast koncentracij IL-6 pri bolnikih s septikemijo in FUO primerljiv (16, 24). Med novejših kazalcev vnetja poleg citokinov prištevamo tudi *prokalcitonin (PCT)*. Najpomembnejši vir PCT v pogojih vnetja so najverjetneje jetra, saj v jetrnih celicah najdemo visoko koncentracijo mRNK za PCT. Vrednosti PCT pri živalih s sepsa brez jeter so nizke (25). Pri zdravih prostovoljcih so PCT zaznali v serumu 2 uri po intravenskem vbrizganju endotoksina (26). Pri nenevtropeničnih bolnikih s sistemsko bakterijsko okužbo koncentracija PCT močno poraste, pri lokaliziranih in virusnih okužbah pa se le zmerno poviša ali ostane v normalnem območju (27, 28). Pri malignih in drugih sistemskih boleznih se njegova koncentracija zelo malo ali sploh ne poveča. V primerjavi s CRP je specifičnost PCT pri ugotavljanju bakterijskih okužb velika. Kasnejše študije so zajele tudi imunsko oslabele nevtropenične bolnike (9, 20, 29). Le v treh so zajeli otroke (9, 29, 30). Izkazalo se je, da PCT dobro razlikuje med bolniki s hudo, sistemsko bakterijsko okužbo na eni strani in tistimi z lokalno okužbo, virusno okužbo ali nepojasnjeno vročino na drugi strani. Najboljša začetna mejna vrednost PCT pri napovedovanju bakteriemije pri nevtropeničnih bolnikih v večini raziskav znaša $\geq 0,50 \mu\text{g/L}$. Večjih raziskav o vrednosti PCT pri razlikovanju med FUO in dokazano okužbo, ki je ne spremlja bakteriemija pa ni.

Namen raziskave, bolniki in metode

Namen prospektivne raziskave je bil ovrednotiti pomen določanja serumske koncentracije IL-6 in PCT, pri nevtropeničnih bolnikih s povišano TT in ju primerjati s serumsko koncentracijo CRP. Želeli smo ugotoviti, ali se koncentracije PCT in IL-6 pomembno razlikujejo med bolniki z bakteriemijo/klinično sepsa, lokalno okužbo in FUO ter oceniti diagnostično zanesljivost obeh kazalcev pri ugotavljanju bakteriemije/klinične sepsa. Preučevali smo, ali spremljanje kazalcev v prvih 72 urah prispeva k zanesljivejši uvrstitvi bolnikov v posamezne skupine in primerjali koncentracijo PCT in IL-6 pri bolnikih s po Gramu pozitivno in negativno bakteriemijo. Pri vključevanju bolnikov smo upoštevali opredelitev FN »Združenja za imunokompromitiranega gostitelja« (1).

Pri vseh bolnikih smo iz periferne vene in/ali osrednjega žilnega pristopa vsaj enkrat odvzeli kri za hemokulturo in druge rutinske laboratorijske preiskave (hemogram z diferencialno krvno sliko (DKS), CRP, morebitne biokemične preiskave) ter za določitev serumske koncentracije PCT in IL-6. Koncentracijo PCT in IL-6 smo določali prve tri dni povišane TT, določanje je potekalo na Kliniki za nuklearno medicino. Število levkocitov z DKS in koncentracijo CRP smo rutinsko določali dnevno vse dni povišane TT. Za določanje koncentracije PCT so uporabili imunokemiluminiscenčno metodo (LUMItest® PCT, BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin, Nemčija), ki izmeri koncentracijo PCT v območju od 0–500 $\mu\text{g/L}$. Spodnja meja občutljivosti testa je 0,3 $\mu\text{g/L}$ (ng/ μL). Referenčna vrednost znaša $< 0,5 \mu\text{g/L}$ (31). Koncentracijo IL-6 so določali z encimskoimunsko metodo (Quantikine®, R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, ZDA). Test izmeri koncentracijo IL-6 v območju od 0–300 pg/ml. Spodnja meja občutljivosti testa je 0,7 pg/ml. Orientacijska referenčna vrednost je $< 12,5 \text{ pg/ml}$ (pri 82,5% $< 3,1 \text{ pg/ml}$ in pri 17,5% med 3,1 in 12,5 pg/ml) (32). Serumsko koncentracijo CRP smo določali z imunokemijsko turbidimetrično metodo QuickRead® CRP, Orion Diagnostica, Finland. Referenčna vrednost znaša $< 8 \text{ mg/L}$. Za osamitev bakterij iz krvi je bil uporabljen avtomatski hemokulturni sistem Vital, BioMérieux, Marcy-l'Etoile, Francija.

Poleg TT, ki smo jo merili v zunanjem sluhovodu, smo beležili prisotnost kliničnih znakov lokalne okužbe (rdečina, bolečina, oteklina, toplota, znaki prizadetosti dihal in prebavil) in sistemске znake hude okužbe (oligurija/anurija, hipotenzija, tahikardija, padec nasičenosti hemoglobina s kisikom < 90% in motnje zavesti). Vsi bolniki so po odvzemu kužnin prejeli sistemsko antibiotično zdravljenje in po potrebi podporno zdravljenje s tekočinami in vazoaktivnimi zdravili.

Pri razdelitvi v skupine smo upoštevali naslednje opredelitve:

- Bakteriemijska je prisotnost živih bakterij v krvi (33).
- Klinična sepsa je epizoda FN, pri kateri beležimo hipotenzijo in/ali oligurijo/anurijo. Hkrati morajo biti izpolnjena vsa naslednja merila: hemokultura ni bila narejena ali pa patogeni mikroorganizem v krvi ni bil dokazan, odsotnost očitne okužbe na drugem mestu, zdravnik je predpisal ustrezno zdravljenje sepe.
- Lokalna okužba je mikrobiološko in/ali klinično potrjena okužba brez spremljajoče bakteriemijske (9, 16, 29), pri čemer klinično dokazano okužbo opredelimo kot vročino v povezavi z jasno lokalizacijo okužbe (npr. pljučnica, vnetje mehkih tkiv), pri kateri mikrobiološkega vzroka ni bilo moč potrditi ali ni bilo moč priti do biološkega materiala.
- Vročina nejasnega izvora (FUO) je novo nastala vročina, ki ustreza merilom FN, brez prepoznavnega vzroka (ne moremo je uvrstiti v nobeno od zgornjih dveh skupin) (5-7).

V referenčno skupino smo vključili afebrilne bolnike z novoodkrito maligno boleznijo in bolnike z nevtropenijo po zdravljenju maligne bolezni. Pri vseh bolnikih referenčne skupine smo odvzeli vzorec krvi za enkratno določitev hemograma, koncentracije CRP, PCT in IL-6.

Statistične metode

Za primerjavo vrednosti preučevanih kazalcev med skupinami smo uporabili Mann-Whitneyev test oz. t-test za neodvisne vzorce (34). Za primerjavo atributivnih spremenljivk smo uporabili Fisherjev natančni test oz. test χ^2 . Diagnostično zanesljivost preučevanih kazalcev smo ocenili s pomočjo površine pod ROC (receiver operating characteristic) krivuljo (angl. area under the curve, AUC) (35). Poiskali smo najboljše mejne vrednosti (cut-off value) in izračunali občutljivost, specifičnost, pozitivno (PNV) in negativno napovedno vrednost (NNV) kazalcev. Za pozitivni rezultat testa smo šteli prisotnost bakteriemijske/klinične sepe (skupina 1) in za negativen rezultat njeno odsotnost (skupina 2 in 3). Na ta način smo pravzaprav ugotavljali diagnostično zanesljivost pri napovedovanju bakteriemijske/klinične sepe. Za primerjavo po dveh AUC smo uporabili metodo primerjave dveh odvisnih površin po Hanleyu in Mc Neilovi (36). Rezultate, pri katerih je bilo tveganje statističnega sklepanja manjše od 0,05 ($p < 0,05$), smo šteli za statistično značilne (34).

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije.

Rezultati

Vključili smo 32 bolnikov z 68 epizodami FN (21 dečkov s 43 epizodami FN in 11 deklic s 25 epizodami). Pri posameznem bolniku smo beležili 1-6 epizod FN. Najkrajše afebrilno obdobje med 2 epizodama je znašalo 16 dni. Potek vročinske epizode je pri štirih bolnikih terjal premestitev v enoto za intenzivno zdravljenje. Nobena od 68 preučevanih epizod se ni zaključila s smrtnim izidom.

68 epizod FN smo glede na mesto okužbe razdelili v 3 skupine: Skupina 1: epizode bakteriemijske/klinične sepe (n = 16; bakteriemijska 15; klinična sepsa 1);

Skupina 2: epizode lokalne okužbe (n = 16; okužbe dihal 7, vnetje kože in mehkih tkiv 2, okužbe sečil 2, okužbe prebavil 5);

Skupina 3: epizode vročine nejasnega izvora (n = 36).

V referenčno skupino smo vključili 18 bolnikov z maligno boleznijo (10 dečkov in 8 deklic). Pri 11 bolnikih je šlo za novoodkrito maligno bolezen, pri 7 bolnikih pa za nevtropenijo po zdravljenju maligne bolezni.

Podatke o bolnikih v preučevanih in v referenčni skupini prikazujeta razpredelnici 1 in 2.

Razpr. 1. Starost, število nevtrofilnih levkocitov na začetku obravnave (prvi dan), spol, diagnoza, vrsta okužbe in trajanje povišane TT pred obravnavo v posameznih skupinah.

Table 1. Patient characteristics prior to treatment in individual groups.

Parameter Parameter		Skupina / Group		
		1 (n = 16)	2 (n = 16)	3 (n = 36)
Starost (let) Age (years)	mediana median	12,5	4,4	9,7
Število nevtrofilnih levkocitov (v mm ³) No. of neutrophil leucocytes (in mm ³)	mediana median	0,0	0,0	6,0
Spol Sex	deklice/dečki girls/boys	7/9	5/11	13/23
Diagnoza Diagnosis	HMB ¹ /ST ² HMD ³ /ST ⁴	13/3	13/3	24/12
Vrsta okužbe Infection type	doma pridobljena/hospitalna home acquired/hospital	10/6	13/3	25/11
Trajanje ↑ TT pred obravnavo (ure)* Duration of elevated temperature prior to treatment (hrs)*	< 24 ur / > 24 ur	10/4	11/5	21/12

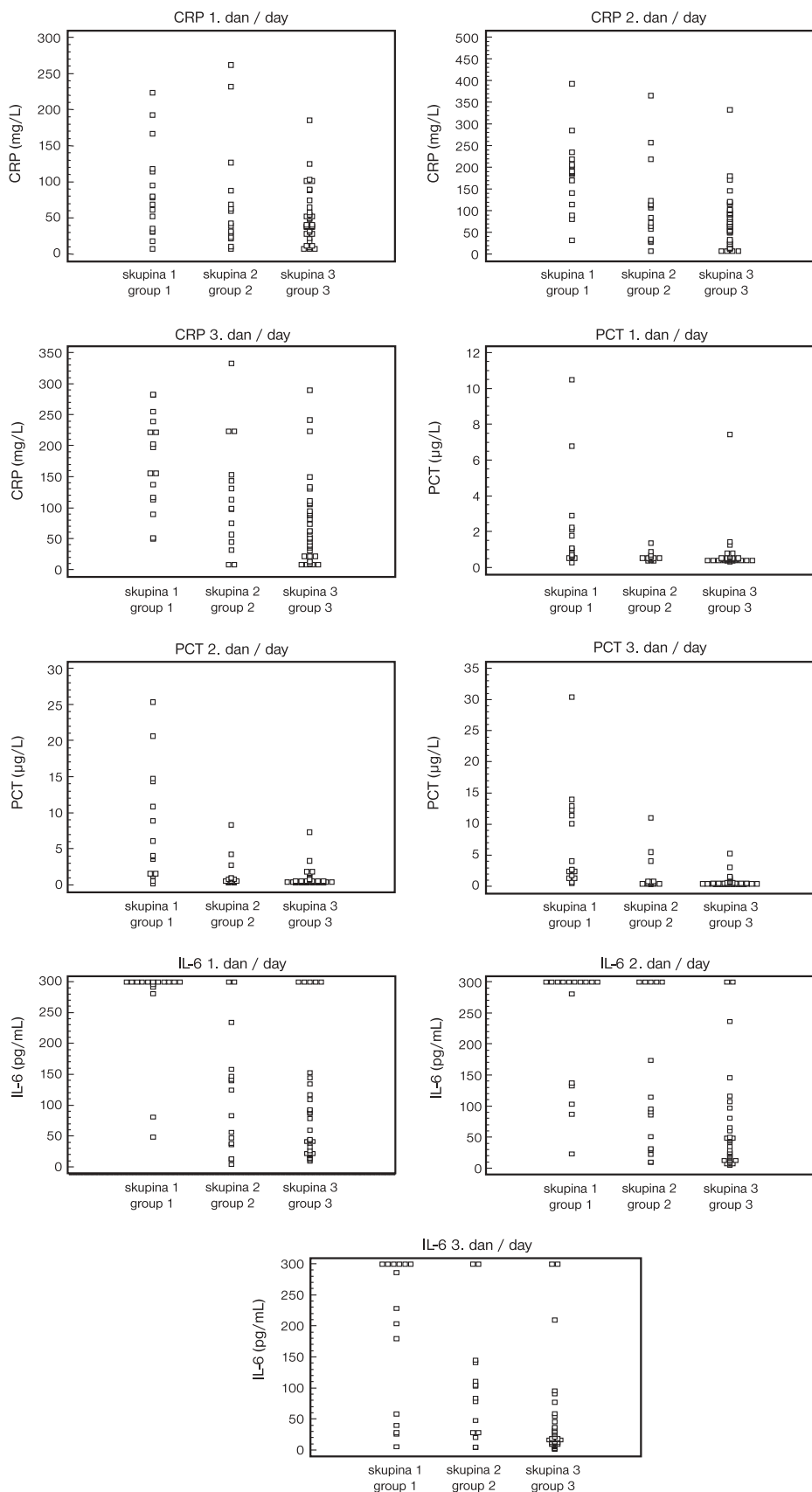
¹HMB - hematološka maligna bolezen, ²ST - solidni tumor, ³HMD - hematološki maligni tumor, ⁴ST - solidni tumor, * za 5 bolnikov ni znano / for 5 patients unknown

Razpr. 2. Starost, število nevtrofilnih levkocitov, spol in diagnoza pri bolnikih v referenčni skupini.

Table 2. Patient characteristics in reference group.

Parameter Parameter	Referenčna skupina Reference group	
Starost (let) Age (years)	mediana median	13,4
Število nevtrofilnih levkocitov (v mm ³)	mediana skupaj novoodkrita maligna bolezen (n = 11) nevtropenija (n = 7)	458,0 3116,0 216,0
Spol	dečki/deklice	10/8
Diagnoza	HMB / ST	11/7
Parameter Parameter	Referenčna skupina Reference group	
Age (years)	median	13.4
Number of neutrophil leucocytes (in mm ³)	median Total newly diagnosed malignant disease (n = 11) neutropenia (n = 7)	458.0 3116.0 216.0
Sex	boys/girls	10/8
Diagnosis	HMD / ST	11/7

Bolniki z okužbo (skupina 1 in 2 skupaj) se po spolu diagnozi, vrsti okužbe in trajanju povišane TT pred obravnavo epizode niso statistično pomembno razlikovali od bolnikov s FUO ($p = 0,894$; $p = 0,278$; $p = 0,962$; $p = 0,789$; test χ^2). Tudi v starosti ni bilo pomembnih razlik med posameznimi skupinami ($p = 0,222$; Kruskal-Wallisov test), medtem ko se je število nevtrofilnih levkocitov, določenih prvi dan med skupinami pomembno razlikovalo ($p = 0,0431$; Kruskal-Wallisov test). Med preučevano in referenčno skupino ni bilo pomembnih razlik v starosti ($p = 0,258$; Kruskal-Wallisov test), spolu in diagnozi ($p = 0,747$; $p = 0,107$; test χ^2).



Sl. 1. Serumske koncentracije CRP, PCT in IL-6, izmerjene v različnih obdobjih v posameznih skupinah bolnikov.

Figure 1. CRP, PCT and IL-6 serum concentrations measured in different time periods according to individual patient groups.

Serumske koncentracije CRP, PCT in IL-6 izmerjene v različnih časovnih obdobjih v posameznih skupinah bolnikov prikazujeta razporednica 3 in slika 1.

Serumska koncentracija CRP se je statistično pomembno razlikovala med skupinama 1 in 3 le drugi in tretji dan, ter med skupinama 1 in 2 drugi dan. Prvi dan v koncentraciji CRP med skupinami ni bilo pomembnih razlik. Koncentracije PCT so se vse dni pomembno razlikovale med skupinami 1 in 3 ter 1 in 2, ne pa tudi med skupinama 2 in 3. Koncentracije IL-6 so bile prvi dan pomembno različne med skupino 1 in 2 ter 1 in 3, ne pa med skupinama 2 in 3. Drugi in tretji dan pa je bila razlika v koncentraciji IL-6 statistično pomembna med vsemi skupinami.

Koncentracija CRP je bila najvišja drugi oziroma tretji dan. Koncentracije PCT so bile v vseh skupinah najvišje drugi dan, najvišje koncentracije IL-6 pa so beležili prvi dan obravnave.

V referenčni skupini so bile srednje koncentracije PCT in IL-6 v normalnem območju (0,49 µg/l oz. 6,1 pg/ml) (31), srednja koncentracija CRP pa je bila povišana (20,2 mg/l).

Za opredelitev diagnostične zanesljivosti serumske koncentracije PCT, IL-6 in CRP pri napovedovanju bakteriemije/klinične sepe smo uporabili grafičen prikaz s krivuljami ROC (Sl. 2). Prvi dan je bila diagnostična zanesljivost PCT in IL-6 srednje velika ($0,700 \leq AUC < 0,900$), medtem ko je bila zanesljivost CRP majhna ($0,500 \leq AUC < 0,700$). Tudi drugi in tretji dan je bila diagnostična zanesljivost PCT in IL-6 v primerjavi s CRP večja, čeprav razlika ni bila več tako velika. Veliko zanesljivost ($0,900 \leq AUC \leq 1,000$) je dosegla le koncentracija PCT tretji dan. Diagnostična zanesljivost CRP in PCT je bila najmanjša prvi dan in se je kasneje povečala, zanesljivost IL-6 pa je bila največja prvi dan in se je nato zmanjševala.

Najboljšo mejno vrednost, občutljivost, specifičnost, PNV, NNV in površino pod ROC krivuljo (AUC) za vse tri kazalce ob vseh treh določitvah prikazuje razporednica 4.

AUC_{PCT} in AUC_{IL-6} smo ob posameznih določitvah primerjali med seboj in z AUC_{CRP} . Statistično pomembno sta se razlikovali le AUC_{IL-6} in AUC_{CRP} ($p = 0,020$), pri AUC_{PCT}/AUC_{CRP} pa je bil nakazan trend k statistično pomembni razliki prvi dan ($p = 0,073$).

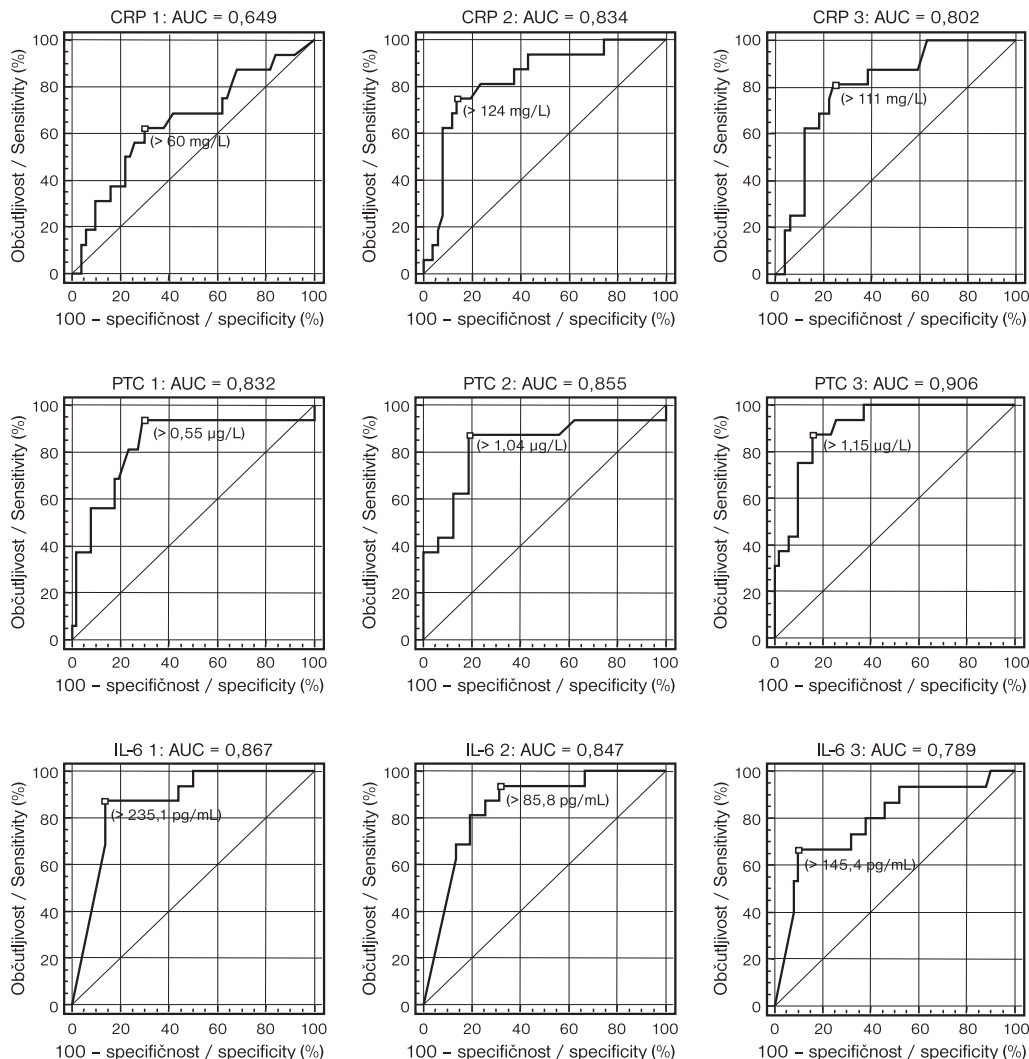
Med povzročitelji bakteriemij so prevladovali po Gramu pozitivni mikrobi (Razpr. 5).

Statistično pomembne razlike v koncentraciji PCT, IL-6 in CRP pri bolnikih s po Gramu pozitivno in po Gramu negativno bakteriemijo nismo našli

($p > 0,10$; Mann-Whitney test), čeprav je bila koncentracija PCT vse dni pri bolnikih s po Gramu negativno bakteriemijo za 3- do 5-krat višja. Tudi koncentracija CRP je bila prvi dan pri bolnikih s po Gramu negativno okužbo približno trikrat višja kot pri bolnikih s po Gramu pozitivno okužbo, koncentracije IL-6 pa se v obeh skupinah praktično niso razlikovale.

Razpravljanje

Zgodnja prepoznava okužbe pri bolnikih s FN je težka in se zaradi posebnosti vnetnega odgovora najpogosteje kaže zgolj s povišano TT. Še vedno ni na voljo zanesljivih kliničnih in laboratorijskih kazalcev (hude) okužbe pri bolnikih s FN. Idealen kazalec bi moral imeti predvsem odlično občutljivost in NNV, da bi tako onemogočal spregledati (hudo) okužbo. Moral bi imeti tudi dobro specifičnost, kar bi pri bolnikih z nizkim tveganjem omogočilo zdravljenje na domu s peroralnimi antibiotiki, morda pa celo opustitev nepotrebne protimikrobne zdravilja pri določenem deležu bolnikov. Med laboratorijskimi kazalci vnetja je serumska koncentracija CRP najpogosteje uporabljani rutinski vnetni kazalec. Je dokaj pozen kazalec okužbe (37), kar so pokazali tudi naši rezultati. V koncentraciji CRP prvi dan med posameznimi skupinami bolnikov ni bilo statistično pomembnih razlik. Drugi dan pa se je koncentracija CRP med bolniki z bakteriemijo/klinično sepso in FUI oziroma lokalno okužbo statistično pomembno razlikovala, medtem ko pomembnih razlik med bolniki z lokalno okužbo in FUI tudi drugi in tretji dan ni bilo. Najvišje koncentracije CRP smo opazili drugi oziroma tretji dan. V literaturi poročajo tako o različnih kot o primerljivih koncentracijah CRP pri bolnikih z bakteriemijo in lokalno okužbo ter tistih brez dokazane okužbe (9, 38–40). Diagnostična zanesljivost CRP v naši raziskavi je bila prvi dan majhna in je v naslednjih dveh dneh porasla. Najboljša mejna vrednost za napovedovanje bakteriemije/klinične sepse prvi dan je znašala 60 mg/L, specifičnost 70,0% in občutljivost 62,5%. Mackie je leta 1979 prvi predlagal pri levkemičnih bolnikih mejno vrednost CRP 100 mg/L, izpod katere lahko izključimo okužbo (13). O podobnih rezultatih je poročal Rose (14). Kasnejše raziskave so pokazale, da je CRP občutljiv, toda nespecifičen kazalec septikemije pri nevtropeničnih bolnikih (12, 41). Santolaya je ugotavljala najboljšo mejno vrednost CRP pri napovedovanju invazivne bakterijske okužbe (IBO) ≥ 90 mg/L (11). V nasprotju s poročili o dobri občutljivosti koncentracije CRP, sta bili tako občutljivost kot specifičnost serumske koncentracije CRP pri naših bolnikih dokaj nizki, pri čemer je bila občutljivost celo nižja kot specifičnost in to pri nižji mejni



Slika 2. Krivulje ROC, površine pod krivuljo (AUC) in najboljše mejne vrednosti serumske koncentracije CRP, PCT in IL-6 pri napovedovanju bakteriemije/klinične sepse.

Figure 2. ROC curves, areas under curves (AUC) and best cut-off values of the CRP, PCT and IL-6 serum concentrations when diagnosing bacteremia/clinical sepsis.

vrednosti CRP, o kateri poročajo zgornji avtorji. Nizka zgodnja občutljivost CRP v naši raziskavi je morda posledica zgodnejših določitev koncentracije CRP. Spreminjanje serumske koncentracije CRP s časom je dodaten podatek o prisotnosti okužbe. Starke je ugotavljal, da okužbe vse do konca epizode niso dokazali, kadar je koncentracija CRP ostala izpod 30 mg/L prvih 48 ur (15). V naši raziskavi le pri enem bolniku z lokalno okužbo koncentracija CRP ni presegla 30 mg/L. Srednja serumska koncentracija CRP pri naših bolnikih v referenčni skupini je bila povišana (20 mg/L). Zaključimo lahko, da je CRP dokaj dober, vendar sorazmerno pozen kazalec okužbe. Zato ni primeren za zgodnje odkrivanje (hude) okužbe pri nevtropeničnih bolnikih. Pač pa v prvih treh dneh določena nizka vrednost CRP (pod 30–40 mg/L) z veliko gotovostjo izključuje hudo bakterijsko okužbo (12, 15), kar potrjujejo tudi naši rezultati (NNV med 90 in 100%).

V primerjavi s CRP je PCT zgodnejši kazalec sistemskega vnetnega dogajanja (31). Da je PCT boljši zgodnji kazalec sistemskega vnetnega dogajanja, so pokazali tudi rezultati naše raziskave. Statistično pomembno razliko v koncentraciji PCT smo namreč opazili med bolniki z bakteriemijo/klinično sepso in FUI oziroma lokalno okužbo že prvi dan. Med bolniki z lokalno okužbo in FUI prvi dan in pozneje ni bilo razlik v koncentraciji PCT. Po-

Razpr. 3. *Serumska koncentracija CRP, PCT in IL-6 v posameznih skupinah v različnih obdobjih.*

Table 3. *CRP, PCT and IL-6 serum concentration according to different groups and periods.*

Parameter (mediana) / Parameter (median)								
CRP 1. dan (mg/L) CRP day 1 (mg/L)			CRP 2. dan (mg/L) CRP day 2 (mg/L)			CRP 3. dan (mg/L) CRP day 3 (mg/L)		
skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group
1	2	3	1	2	3	1	2	3
74	43	41	189	85	64	177	99	60
PCT 1. dan (µg/L) PCT dy 1 (µg/L)			PCT 2. dan (µg/L) PCT day 2 (µg/L)			PCT 3. dan (µg/L) PCT day 3 (µg/L)		
skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group
1	2	3	1	2	3	1	2	3
1,02	0,54	0,49	4,05	0,63	0,61	2,71	0,59	0,50
IL-6 1. dan (pg/ml) IL-6 day 1 (pg/ml)			IL-6 2. dan (µg/ml) IL-6 day 2 (µg/ml)			IL-6 3. dan (µg/ml) IL-6 day 3 (µg/ml)		
skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group	skupina group
1	2	3	1	2	3	1	2	3
300,0	104,6	43,2	300,0	93,4	30,2	228,7	84,4	19,2

Razpr. 4. *Najboljša mejna vrednost, občutljivost, specifičnost, PNV, NNV in AUC serumske koncentracije CRP, PCT in IL-6 ob posameznih določitvah, če za pozitivni rezultat testa šteje prisotnost bakteriemije/klinične sepsse in za negativen rezultat odsotnost bakteriemije/klinične sepsse.*

Table 4. *Best cut-off values of the CRP, PCT and IL-6 serum concentrations gained at individual tests (positive test result = presence of bacteremia/clinical sepsis, negative test result = absence of bacteraemia/clinical sepsis).*

Parameter	Mejna vrednost	Občutljivost	Specifičnost	PNV	NNV	AUC
Parameter	Cut-off value (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC
CRP (mg/L)	1. dan / day > 60	62,5	70,0	40,0	85,4	0,649
	2. dan / day > 124	75,0	86,3	63,2	91,7	0,834
	3. dan / day > 111	81,2	75,5	52,0	92,5	0,802
PCT (µg/L)	1. dan / day > 0,55	93,8	70,6	50,0	97,3	0,832
	2. dan / day > 1,04	87,5	80,8	58,3	95,5	0,855
	3. dan / day > 1,15	87,5	84,3	63,6	95,6	0,906
IL-6 (pg/mL)	1. dan / day > 235,1	87,5	86,0	66,7	95,6	0,867
	2. dan / day > 85,8	93,6	68,6	48,4	97,2	0,847
	3. dan / day > 145,4	66,7	90,0	66,7	90,0	0,789

Razpr. 5. *Povzročitelji bakteriemij pri bolnikih preučevane skupine.*

Table 5. *Bacteremia agents in patients of the study group.*

Bakteriemije / Bacteraemias		
Po Gramu pozitivne Gram-positive	Po Gramu negativne Gram-negative	Polimikrobne Polymicrobial
Streptococcus constelatus	Escherichia coli	Escherichia coli, Staphylococcus species
Streptococcus species	Escherichia coli	Escherichia coli, Streptococcus species
Streptococcus mitis	Escherichia coli	Morganella morganii, Streptococcus species
Streptococcus intermedius	Escherichia coli	
Corynebacterium bovis	Haemophilus influenzae	
Staphylococcus epidermidis		
KNS		

dobno kot drugi avtorji (27, 28) smo višje koncentracije PCT ugotavljali pri bolnikih s sistemsko bakterijsko okužbo, medtem ko so bile koncentracije PCT pri lokalnih okužbah le blago povišane. Diagnostična zanesljivost PCT prvi dan je bila srednje velika (AUC_{PCT} 0,832), medtem ko je bila zanesljivost CRP majhna (AUC_{CRP} 0,649), čeprav razlika med obema površinama ni bila statistično pomembna ($p = 0,073$). Najboljša mejna vrednost PCT prvi dan je znašala 0,55 µg/L, specifičnost 70,6% in občutljivost 93,8%. V naslednjih dneh je njegova zanesljivost še nekoliko porasla in tretji dan je AUC_{PCT} celo presegla vrednost 0,900, ki je priporočena vrednost za dovolj veliko diagnostično zanesljivost preizkusa (34), medtem ko je AUC_{CRP} ostala srednje velika. V nasprotju z našimi rezultati, avtorji poročajo o dobri specifičnosti (80–100%) in nižji občutljivosti PCT (42–5). Najboljša mejna vrednost PCT, ki napoveduje bakteriemijo ali hudo okužbo se razlikuje pri različnih raziskavah. Pri kritično bolnih ugotavljajo najboljšo mejno vrednost 1,6–2 µg/L (46, 47). Pri nevtropeničnih bolnikih je le-ta nižja in se giblje med 0,5 in 1 µg/L (20, 42–45). To potrjujejo tudi naši rezultati. Bakteriemijo je najbolje napovedovala mejna vrednost PCT 0,55 µg/L, okužbo pa mejna vrednost 0,50 µg/L. Fleischack (9) je v raziskavi, ki je zajela 376 otrok, ugotavljal najvišje koncentracije PCT pri bolnikih s po Gramu negativno sepsso, koncentracije tako PCT kot CRP so se statistično pomembno razlikovale od koncentracij pri FUO. Pomembno različne koncentracije PCT je ugotavljal tudi med bolniki s klinično okužbo in FUO (razlika od rezultatov naše raziskave), medtem ko se koncentracije CRP med tema skupinama pomembno niso razlikovale. Ugotavljal je, da PCT ne uspe ločiti med bolniki s FUO in po Gramu pozitivno bakteriemijo. Isti avtor (29) je v raziskavi, ki je zajela 122 bolnikov, preučeval pomen PCT, CRP, IL-6, IL-8, TNF-α in topnih receptorjev za IL-2. Najvišje koncentracije vseh parametrov (razen IL-8 ob sprejemu) je opazil pri bolnikih s po Gramu negativno bakteriemijo, sledili so bolniki s po Gramu pozitivno bakteriemijo in pljučnico, medtem ko je bila njihova koncentracija le rahlo povišana pri bolnikih z lokalno okužbo in FUO. Ugotavljal je, da med vsemi parametri med bolniki s hudo okužbo (bakteriemije in pljučnice) in lahko okužbo ter FUO najboljše loči PCT. Nasprotno pa de Bont (48) ni ugotavljala pomembnih razlik v koncentraciji PCT med bolniki z bakteriemijo in klinično sepsso na eni in ostalimi febrilnimi nevtropeničnimi bolniki na drugi strani. Morda so v tej raziskavi opisani rezultati posledica tega, da je imelo kar 87% bolnikov po Gramu pozitivno bakteriemijo, večinoma povzročeno s KNS, pri katerih pogosto ni opaziti znatnega porasta PCT (49). Iz omejenega števila doslej opravljenih kliničnih raziskav pri imunsko oslabilih bolnikih se zdi, da PCT dobro razlikuje med bolniki s hudo, sistemsko bakterijsko okužbo in tistimi z lokalno okužbo, virusno okužbo ali brez nje. V naši raziskavi je bila srednja koncentracija PCT v referenčni skupini 0,49 µg/L, kar je nižje od normalne vrednosti proizvajalca. Zdi se, da je serumska koncentracija PCT v primerjavi z rutinsko uporabljanim CRP boljši kazalec hude okužbe, še zlasti v zgodnjem obdobju. Najboljša začetna mejna vrednost PCT pri napovedovanju bakteriemije pri nevtropeničnih bolnikih v večini raziskav znaša $\geq 0,5$ –1,0 µg/L. Večjih raziskav o uporabnosti PCT pri razlikovanju med FUO in okužbo, ki je ne spremlja bakteriemija ni, se pa zdi, da je njegova uporabnost za razlikovanje med obema skupinama premajhna. To zmanjšuje njegovo uporabnost pri nevtropeničnih bolnikih, kjer je pomembno zgodnje odkrivanje kakršnekoli okužbe.

Še hitreje kot koncentracija PCT poraste ob okužbi koncentracija IL-6. Več avtorjev je že ugotavljalo prednost IL-6 kot zgodnjega kazalca bakterijske okužbe pri bolnikih s FN v primerjavi s CRP (22–24). Različni avtorji (22, 50–52) so ugotavljali pomembno višje koncentracije IL-6, ne pa tudi CRP, pri bolnikih z bakteriemijo oz. mikrobiološko potrjeno okužbo kot pri bolnikih s FUO. Nasprotna so poročila drugih avtorjev (16, 29, 53). Prednost IL-6 pred CRP potrjujejo tudi rezultati naše raziskave. Serumska koncentracija IL-6 določenega prvi dan je bila namreč pri bolnikih z bakteriemijo/klinično sepsso stati-

stično pomembno višja kot pri bolnikih z lokalno okužbo in FUO, se pa med bolniki z lokalno okužbo in FUO prvi dan ni pomembno razlikovala. V naslednjih dveh dneh pa se je koncentracija IL-6 pomembno razlikovala tudi med bolniki z lokalno okužbo in FUO, kar je v naši raziskavi predstavljalo prednost IL-6 pred ostalima dvema kazalcema okužbe. Zgodnja (prvi dan) diagnostična zanesljivost IL-6 pri napovedovanju bakteriemije/klinične sepse (AUC_{IL-6} 0,867) je bila v primerjavi s CRP (AUC_{CRP} 0,649) večja, razlika med obema površinama pa je bila statistično pomembna. Najboljša mejna vrednost IL-6 prvi dan je znašala 235,1 pg/ml, specifičnost 86,0% in občutljivost 87,5%. V naslednjih dneh pa se je njegova zanesljivost zmanjšala, kar smo zaradi kratke razpolovne dobe IL-6 pričakovali. V literaturi torej poročajo tako o primerljivih kot o statistično pomembno različnih koncentracijah IL-6 pri posameznih skupinah bolnikov, pa tudi o zelo širokem razponu porasta serumskih koncentracij IL-6 pri bolnikih s FN. Slednje lahko vsaj delno pripišemo uporabi različnih metod določanja koncentracije IL-6. Izmerjene vrednosti dobljene z ELISA metodo se zdijo višje, kot tiste, ki jih izmerimo z imunoradiometričnimi metodami, kar je lahko odraz prisotnosti imunoreaktivnih citokinov, ki niso biološko aktivni (18). O neskladju med rezultati bioloških meritev in imunoloških meritev pri določanju citokinov (npr. TNF) so že poročali (54). Srednja vrednost IL-6 v referenčni skupini je bila v normalnem območju (6,1 pg/ml). Na podlagi naših rezultatov in večine podatkov iz literature se zdi, da ima IL-6 prednost pred CRP pri zgodnjem napovedovanju okužbe, zlasti bakteriemije.

Odstotek bakteriemij ter vseh mikrobiološko dokazanih okužb v naši raziskavi je podoben kot jih navajajo v literaturi (3–9). Tako kot v drugih razvitih deželah tudi pri naših bolnikih med povzročitelji bakteriemij prevladujejo po Gramu pozitivne bakterije. Med bakteriemijami, ki jih povzročajo po Gramu negativni mikrobi, po pogostosti jasno izstopa *E. coli*, podobno kot v drugih raziskavah (11, 12). V nobenem od merjenih kazalcev vnetja statistično pomembne razlike med bolniki s po Gramu pozitivno in negativno bakteriemijo nismo našli, morda zaradi majhnega števila bolnikov, v primeru IL-6 pa morda tudi zaradi prenizke zgornje meje določitve koncentracije IL-6 (300 pg/ml). Vzrok za statistično nepomembno razliko v koncentraciji preučevanih parametrov vnetja pa bi lahko bil tudi v visokem deležu okužb s streptokoki med po Gramu pozitivnimi bakteriemijami med našimi bolniki (skoraj 60% vseh po Gramu pozitivnih bakteriemij), ki so povezane z večjim porastom koncentracije vnetnih kazalcev kot okužbe s KNS.

Zaključki

Iz rezultatov naše raziskave lahko zaključimo, da je serumska koncentracija IL-6 najzgodnejši kazalec hude okužbe pri nevtropeničnih bolnikih, sledita serumski koncentraciji PCT in CRP. Zgodnja diagnostična zanesljivost IL-6 in PCT pri napovedovanju bakteriemije/klinične sepse je boljša kot zanesljivost CRP, predvsem je boljša njuna občutljivost in visoka je njuna NNV, specifičnost PCT in CRP sta bili primerljivi, specifičnost IL-6 pa je bila v primerjavi s CRP nekoliko boljša. S sledenjem koncentracije PCT, ne pa tudi IL-6, skozi 72 ur se njena specifičnost in diagnostična zanesljivost povečata. Srednja vrednost koncentracije PCT in IL-6 v referenčni skupini je bila v naši raziskavi nižja od normale proizvajalca, srednja vrednost koncentracije CRP pa je bila povišana.

Literatura

1. Immunocompromised Host Society. The design, analysis and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J Infect Dis* 1990; 161: 39–401.

2. Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG eds. Principles and practice of pediatric oncology. 3rd ed. New York: Lippincot-Raven, 1997: 1069–114.
3. Calandra T, Zinner SH, Viscoli C et al. and the EORTC International Antimicrobial Cooperative Group. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenias. *Ann Intern Med* 1993; 119: 584–93.
4. Cometta A, Zinner SH, de Bock R et al. and International Antimicrobial Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Piperacilin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 445–52.
5. Cometta A, Calandra T, Gaya H et al. and the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Maligne Ematologiche Maligne Dell'Adulto Infection Program. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1108–15.
6. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in the pediatric and young adult patients with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 153–65.
7. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163: 951–8.
8. Meunier F. Infections in patients with acute leukaemia and lymphoma. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 2265–75.
9. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin – a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med* 2000; 26: S202–S211.
10. Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Tellez C, Sigmund G, Herbst EW, Langer M. Invasive pulmonary aspergillosis. MRI, CT and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. *Chest* 1994; 106: 1156–61.
11. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415–21.
12. Santolaya ME, Cofre J, Beresi V. C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 589–95.
13. Mackie PH, Crockson RA, Stuart J. C-reactive protein for rapid diagnosis of infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1979; 32: 1253–6.
14. Rose PE, Johnson SA, Meakin PH, Stuart J. Serial study of C-reactive protein during infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1981; 34: 263–6.
15. Starke ID, De Beer FC, Donnelly JP et al. Serum C-reactive protein levels in acute leukaemia. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 319–25.
16. Riikonen P, Saarinen UM, Teppo AM, Metsärinne K, Fyhrquist F, Jalanko H. Cytokine and acute – phase reactant levels in serum of children with cancer admitted for fever and neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 166: 432–6.
17. Engel A, Kern WV, Mürdter G, Kern P. Kinetics and correlation with body temperature of circulating interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia. *Infection* 1994; 22: 160–4.
18. Engervall P, Andersson B, Björkholm M. Clinical significance of serum cytokine patterns during start of fever in patients with neutropenia. *Br J Haematol* 1995; 91: 838–845.
19. Soker M, Çolpan L, Ece A, Devciodlu C, Haspolat K. Serum levels of IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in febrile children with cancer and neutropenia. *Med Oncol* 2001; 18: 51–7.
20. Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjälä H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer* 2000; 36: 889–94.
21. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1: 1–10.
22. Heney D, Lewis JJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whicher JT. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 165: 886–90.
23. Engel A, Mack E, Kern P, Kern WV. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, Gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998; 26: 213–21.
24. Abrahamsson J, Pihlman M, Mellander L. Interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , is a good predictor of severe infection in febrile neutropenic and non-neutropenic children with malignancy. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1059–64.
25. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* 2002; 323: 17–29.
26. Dandona P, Nix D, Wilson MF et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subject. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605–8.
27. 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.

28. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
29. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric 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 II. *Br J Haematol* 2000; 111: 1093-102.
30. Sauer M, Tiede K, Volland R, Fuchs D, Zinti F. Procalcitonin in comparison to C-reactive protein as markers of the course of sepsis in severely immunocompromised children after bone marrow transplantation. *Klin Padiatr* 2000; 212: 10-5.
31. Meisner M. Procalcitonin, PCT - a new, inovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000.
32. Adamič B. Temelji biostatistike. 2. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 1995.
33. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr* 1994; 124: 657-8.
34. Adamič B. Temelji biostatistike. 2. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 1995.
35. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285-93.
36. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-43.
37. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
38. Rintala E, Irtala K, Nikoskelainen J. Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 973-8.
39. Yonemori K, Kanda Y, Yamamoto R et al. Clinical value of serial measurement of serum C-reactive protein level in neutropenic patients. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 607-14.
40. Gozzard DI, French EA, Blecher TE, Powell RJ. C-reactive protein levels in neutropenic patients with pyrexia. *Clin Lab Haematol* 1985; 7: 307-16.
41. Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, Cash JV, Buchanan GR. Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 708-12.
42. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: Comparison with Interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 185-9.
43. Bernard L, Ferrière F, Casassus P et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *C Infect Dis* 1998; 27: 914-5.
44. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 283-5.
45. Lestin F, Lestin HG, Burstein C, Anders O, Freund M. Provisional experience with procalcitonin, C-reactive protein, neopterin, selected cytokines, and hemostatic parameters in patients with malignant hematological diseases and febrile neutropenia induced by cytostatic treatment. *Clin Lab* 1998; 44: 451-61.
46. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C-reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.
47. Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha-1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 398-407.
48. de Bont ESJM, Vellenga E, Swaanenburg J. Procalcitonin: A diagnostic marker of bacterial infection in neutropenic cancer patients with fever? *Infection* 2000; 28: 398-400.
49. Chiesa C, Pacifico L, Rossi N, Panero A, Matrunola M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26: S175-S177.
50. Engervall P, Granström M, Andersson B, Björkholm M. Monitoring of endotoxin, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations in neutropenic patients with fever. *Eur J Haematol* 1995; 54: 226-34.
51. Soker M, Çolpan L, Ece A, Devciodlu C, Haspolat K. Serum levels of IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in febrile children with cancer and neutropenia. *Med Oncol* 2001; 18: 51-7.
52. Engel A, Mack E, Kern P, Kern WV. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, Gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998; 26: 213-21.
53. Abrahamsson J, Pihlman M, Mellander L. Interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , is a good predictor of severe infection in febrile neutropenic and non-neutropenic children with malignancy. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1059-64.
54. Müller B, Mogensen SC, Wendelboe P, Bendtzen K, Petersen CM. Bioactive and inactive forms of tumor necrosis factor- α in spinal fluid from patients with meningitis. *J Infect Dis* 1991; 163: 886-9.