

Evaluation and Comparison of Serum and Pleural Fluid Procalcitonin in Patients with Prevalent Type of Pleural Effusion

Mohammadi Kebar Y¹, Nejadseyfi E^{1*}, Ghobadi H¹, Amani F²

¹Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Science, Ardabil, Iran

²Department of Community Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Science, Ardabil, Iran

*Corresponding Author: Tel:+984533513777 Fax: +984533518939 E-mail: nejadseifi@yahoo.com

Received: 11 Jan 2014 Accepted: 1 Jul 2014

ABSTRACT

Background & objectives: Procalcitonin (PCT) is a precursor of calcitonin hormone, comprising 116 amino acids, which is produced in thyroid neuroendocrine cells. However, in conditions such as septic shock, metastatic cancers, bacterial and fungal infections PCT is secreted by lung neuroendocrine cells, liver cells, and leukocytes. PCT is involved in acute phase of inflammatory process as a reactant protein. Hence, in this study serum and pleural fluid PCT was evaluated in common types of pleural effusion.

Methods: This is a cross-sectional case-series study carried out on 60 patients with pleural effusion. In this study, effusion cases due to tuberculosis, malignancy, effusion followed by pneumonia, and also transudate were investigated. Other cases of pleural effusion were excluded from this study. After collecting the samples, PCT levels in pleural fluid and serum of patients were measured and compared statistically with respect to the primary etiology of effusion.

Results: Sixty patients (10 patients with TB, 10 patients with malignancy, 10 patients with para-pneumonic, and 30 patients with transudative pleural effusion) participated in this study in which 61.7% were men and 38.3% women (p=0.204). The mean age of participants was 62.68 ±19.38 years. Results showed that mean of PCT in pleural fluid of patients with exudative effusion was 0.74 ng/ml (0.63 ng/ml in malignancy, 0.42 ng/ml in TB and 1.51 ng/ml in para-pneumonic) and in patients with transudative was 0.42 ng/ml. In addition, mean of PCT in the serum of patients with exudative pleural effusion was 0.74 ng/ml (0.65 ng/ml in malignancy, 0.40 ng/ml in TB and 1.20 ng/ml in para-pneumonic) and in patients with transudative was 0.43 ng/ml. The analyzed data showed that there was a significant difference in the pleural fluid (p=0.016) and serum PCT (p=0.009) of patients with pleural effusion transudate and exudates. After excluding patients with transudative, a significant difference was also observed among patients with exudative in such a way that in the para-pneumonic group the amount of PCT level in the serum and pleural fluid was more than tuberculosis and malignancy groups.

Conclusion: Serum and pleural fluid PCT is increased as a marker in response to inflammation. Although its increase in patients with bacterial and pneumonia infection is significant, it can be increased in patients with secondary inflammation of tuberculosis or malignancy and consequently can be used as an inflammatory indicator in the evaluation of patients with pleural effusion.

Keywords: Procalcitonin; Pleural Fluid; Pleural Parapneumonic Effusion

بررسی و مقایسه پرو کلسیتونین سرم و مایع پلور در بیماران مبتلا به انواع شایع پلورال افیوژن

یوسف محمدی کبار^۱، الهام نژاد سیفی^{۱*}، حسن قبادی مراللو^۱، فیروز امانی^۲

^۱ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ^۲ گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

*نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۱۳۷۷۷ - فاکس: ۰۴۵۳۳۵۱۸۹۳۹ - پست الکترونیک: nejadseifi@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: پرو کلسیتونین، پیش هورمون کلسیتونین است که از ۱۱۶ اسید آمینه تشکیل شده و در سلولهای نورو آندوکراین تیروئید ساخته میشود اما در شرایطی مثل شوک سپتیک، کانسر های متاستاتیک و عفونتهای باکتریال و قارچی از سلولهای نورو آندوکراین ریه، سلولهای کبدی و لکوسیتها ترشح میشود. این پروتئین به عنوان یک پروتئین واکنش دهنده فاز حاد در پروسه های التهابی نقش دارد. از این رو در این مطالعه به بررسی پرو کلسیتونین سرم و مایع پلور در انواع شایع افیوژن پلور پرداخته شده است.

روش کار: مطالعه حاضر از نوع مقطعی Case-series بوده که بر روی ۶۰ بیمار با پلورال افیوژن انجام شد. در این مطالعه موارد افیوژن ناشی از سل، بدخیمی، افیوژن متعاقب پنومونی و نیز ترانسودا وارد مطالعه شدند و سایر علل افیوژن پلور از مطالعه خارج گردید. پس از جمع آوری نمونه ها، سطح پرو کلسیتونین در مایع پلور و سرم بیماران اندازه گیری و سپس به مقایسه آماری آنها با توجه به اتیولوژی اولیه افیوژن پرداخته شد.

یافته ها: در مطالعه حاضر ۶۰ بیمار (۱۰ بیمار مبتلا به TB، ۱۰ بیمار مبتلا به بدخیمی، ۱۰ بیمار مبتلا به افیوژن پاراپنومونیک و ۳۰ بیمار افیوژن پلورال ترانسوداتیو) شرکت نمودند که ۶۱/۷٪ مرد و ۳۸/۳٪ زن (P= ۰/۲۰۴) و میانگین سنی آنها ۶۲/۶۸ ± ۱۹/۳۸ سال بود. نتایج نشان داد میانگین پروکلسی تونین در مایع پلور بیماران با افیوژن اگزوداتیو ۰/۷۴ ng/ml (در بدخیمی ۰/۶۳ ng/ml، در توبرکلوز ۰/۴۲ ng/ml و پاراپنومونیک ۱/۵۱ ng/ml) و بیماران ترانسوداتیو ۰/۴۲ ng/ml و نیز در سرم بیماران با پلورال افیوژن اگزوداتیو ۰/۷۴ ng/ml (در بدخیمی ۰/۶۵ ng/ml، در توبرکلوز ۰/۴۰ ng/ml و در پاراپنومونیک ۱/۲۰ ng/ml) و در بیماران ترانسوداتیو ۰/۴۳ ng/ml بود. پس از تحلیل داده ها مشاهده شد که میان پرو کلسیتونین مایع پلور (P= ۰/۰۱۶) و سرم (P= ۰/۰۰۹) بیماران مبتلا به پلورال افیوژن ترانسودا و اگزودا تفاوت معنی داری وجود داشت. همچنین پس از حذف بیماران ترانسودایی در میان بیماران اگزوداتیو نیز تفاوت معنی داری مشاهده شد به گونه ای که در گروه پاراپنومونیک هم میزان پرو کلسیتونین سرم و هم مایع پلور بیش از دو گروه توبرکلوز و بدخیمی بود. **نتیجه گیری:** پرو کلسیتونین سرم و مایع پلور به عنوان یک مارکر در پاسخ به التهاب افزایش می یابد. اگرچه در بیماران با عفونت باکتریال و پنومونی افزایش آن قابل توجه می باشد ولی در بیماران دچار التهاب ثانویه به توبرکلوز و یا بدخیمی نیز میتواند افزایش یابد و از آن میتوان به عنوان یک مارکر التهابی در بررسی بیماران مبتلا به پلورال افیوژن استفاده کرد.

کلمات کلیدی: پرو کلسیتونین، مایع پلور، افیوژن پاراپنومونیک پلور

دریافت: ۹۲/۱۰/۲۱ پذیرش: ۹۳/۴/۱۰

مقدمه

تیروئید عمل میکند و در لیز داخل سلولی توسط آنزیم های پروتئولیتیک به هورمون فعال تبدیل می شود. تولید کلسیتونین توسط سلولهای C غده ی تیروئید و در پاسخ به تحریک هورمونی صورت

پرو کلسیتونین یک پروتئین ۱۱۶ اسید آمینه ای با وزن مولکولی ۱۳ کیلو دالتون است که به عنوان پیش هورمون برای تولید کلسیتونین از سلولهای C

پرداخته اند [۴]. در این مطالعه سطح پرو کلسیتونین سرم و مایع پلور در انواع شایع افیوژن پلورسنجیده شده و نتایج حاصل از نمونه ها (سرم یا مایع پلور) مورد مقایسه قرار گرفت.

روش کار

در این مطالعه مقطعی از نوع کیس سری case-series تعداد ۶۰ مورد افیوژن ناشی از سل، بدخیمی، موارد افیوژن متعاقب پنومونی و نیز موارد ترانسوداتیو وارد مطالعه شدند و موارد با اتیولوژیهای دیگر ناشایع پلورال افیوژن از مطالعه خارج شدند. نمونه مایع پلور و سرم از بیماران تهیه و پس از سانتریفیوژ در دمای منهای ۲۰ درجه جهت آزمایش نهایی نگهداری شد. اطلاعات لازم از نظر بیماری زمینه ای و علت بروز افیوژن پلور بر اساس یافته های پرونده پزشکی بیمار (بستری یا سرپایی) به دست آمد و وارد چک لیستی که از قبل تهیه شده بود، گردید. موارد با اتیولوژی نامشخص تا رسیدن به نتیجه نهایی تحت کنترل و پایش قرار گرفتند. پس از جمع آوری نمونه ها، سطح پرو کلسیتونین در مایع پلور و سرم بیماران انتخاب شده اندازه گیری و سپس به مقایسه آماری آنها با توجه به اتیولوژی اولیه افیوژن پرداخته شد. در این مطالعه تشخیص بیماری سل به وسیله اسمیر مثبت و یا به وسیله بیوپسی و مشاهده گرانولوم کازئیفیه صورت گرفت. همچنین تشخیص پلورال افیوژن بدخیم به واسطه سیتولوژی مثبت در مایع صورت گرفت. برای اندازه گیری پرو کلسیتونین در نمونه های تهیه از پلور و سرم از روش ELISA استفاده شد. نمونه ها بر اساس استانداردهای تعیین شده آماده گردید. ابتدا آنتی بادیهای مونوکلونال نشاندار شده به نمونه ها اضافه شد و به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد نگهداری شد. سپس نمونه را شستشو داده و محلولهای کروموزن A و B به نمونه ها اضافه شد. بعد از ۱۰ دقیقه محلول متوقف کننده را به نمونه

می گیرد، ولی پرو کلسیتونین توسط تیپ های سلولی دیگر و در بسیاری از ارگان های دیگر در پاسخ به التهاب یا عفونت تولید می شود. پرو کلسیتونین پلاسمایی نیمه عمری در حدود ۲۵ تا ۳۰ ساعت دارد. از چندین سال پیش افزایش سطح این پروتئین در شرایط التهابی ناشی از عفونتهای باکتریال و سپسیس مورد توجه قرار گرفته است و در مطالعات متعدد نقش آن را به عنوان یک بیومارکر مناسب برای تشخیص سپسیس در کنار بیومارکرهای دیگری چون اینترلوکین ۶ (IL6) بررسی نموده اند. مکانیسم افزایش پرو کلسیتونین در شرایط التهابی و نقش آن کاملا شناخته شده نمی باشد. اعتقاد بر این است که پرو کلسیتونین در پاسخ به وضعیت التهابی مثل شوک سپتیک و کانسره های متاستاتیک و عفونتهای باکتریال و قارچی توسط قسمت های خارج از تیروئید و احتمالا توسط سلولهای نورواندوکرین در ریه و روده و یا توسط کبد و لکوسیت ها ساخته می شود و غلظت آن در عفونتهای باکتریال و نه ویرال سریعا افزایش می یابد و بنا بر این سطح سرمی آن برای افتراق عفونتهای ویرال از باکتریال کمک کننده می باشد. سطح پایین پرو کلسیتونین در بیماران بزرگسال تبار نشان میدهد که علت تب عفونت باکتریال نمی باشد و سطح بالای پرو کلسیتونین نیز با شدت شوک سپتیک ارتباط مستقیم دارد [۱]. نقش دقیق پاتوفیزیولوژیک پرو کلسیتونین در جریان سپسیس ناشناخته است. در چند سال اخیر مطالعات زیادی در کشورهای مختلف در مورد نقش دیاگنوستیک و نیز پروگنوستیک پرو کلسیتونین در بیماران با افیوژن پلورال به دلایل مختلف انجام شده است [۲]. در اغلب این مطالعات نقش این پروتئین در افتراق افیوژنهای پلورال متعاقب پنومونی باکتریال از سایر علل افیوژن بارز بوده است [۳]. همچنین مطالعاتی برای بررسی ارزش تشخیصی این پروتئین در پلورزی ناشی از سل انجام شده و یا در حال انجام می باشد. مطالعات دیگری نیز به بررسی سطح این ماده در مایع پلور بدخیم

گروهها مشاهده شد که اختلاف معنی داری در گروهها از نظر جنسیت وجود نداشت ($P=0/204$). نتایج نشان داد که میانگین سنی کل بیماران $19/38 \pm 62/68$ سال می باشد. همچنین پس از تفکیک میانگین سنی بیماران بر اساس گروه های مورد بررسی، با وجود اینکه میانگین سنی در بیماران گروه مایع پلورال ترانسودا بیش از دیگر گروه ها بود، ولی اختلاف معنی داری میان سن این گروه ها مشاهده نشد ($P=0/192$).

جدول ۱. میانگین سنی بیماران به تفکیک تشخیص پلورال افیوژن

گروه	میانگین(سال)	انحراف معیار	P Value
توبرکلوز	۵۰	۱۸/۸۸	۰/۱۹۲
بدخیمی	۵۶/۱۰	۲۲/۸۷	
پاراپنومونیک	۶۳/۱۰	۲۱/۲۶	
ترانسودا	۶۸/۹۷	۱۵/۴۷	

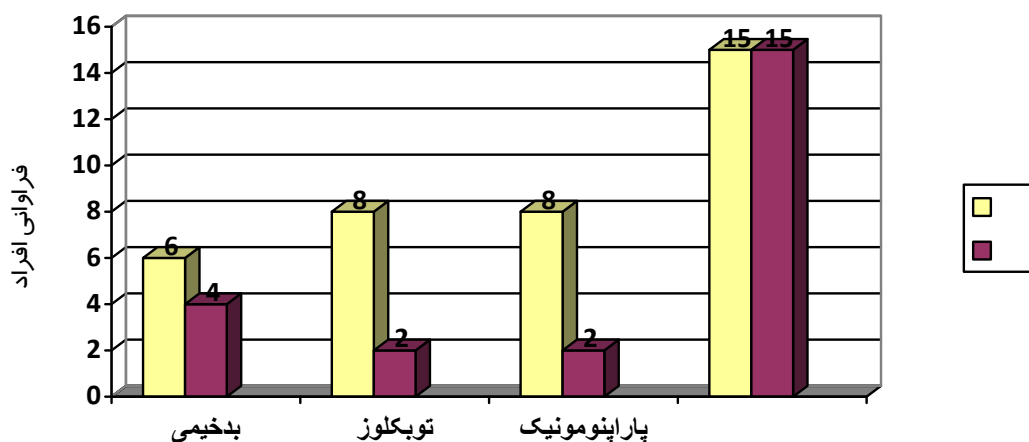
سطح پروکلسی تونین سرم و پلور بیماران نیز به تفکیک ترانسوداتیو و اگزوداتیو بودن مایع پلور محاسبه شد و مشاهده شد که پروکلسی تونین هم سرم و هم پلور در گروه اگزودا به صورت معنی داری بیش از گروه ترانسودا می باشد. (جدول ۲ و نمودارهای ۳ و ۲).

همچنین سطح پروکلسی تونین به تفکیک ۳ گروه

اضافه کرده و سپس میزان اپتیکال دانسیته (OD) نمونه ها زیر نور با طول موج ۵۵۰ nm اندازه گیری شد و میزان غلظت پرو کلسیتونین هر نمونه بر اساس نمودار منحنی استاندارد محاسبه گردید. داده ها پس از جمع آوری، کد گذاری شده و وارد نرم افزار آماری SPSS v16 شدند. سپس با استفاده از روش های آمار تحلیلی شامل Chi-square, ANOVA و T-test داده ها آنالیز شده و با روش های آمار توصیفی در قالب جدول و نمودار تنظیم شد. در تمامی تست های ذکر شده سطح معنی دار ۰/۰۵ قرار داده شد. همچنین برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید.

یافته ها

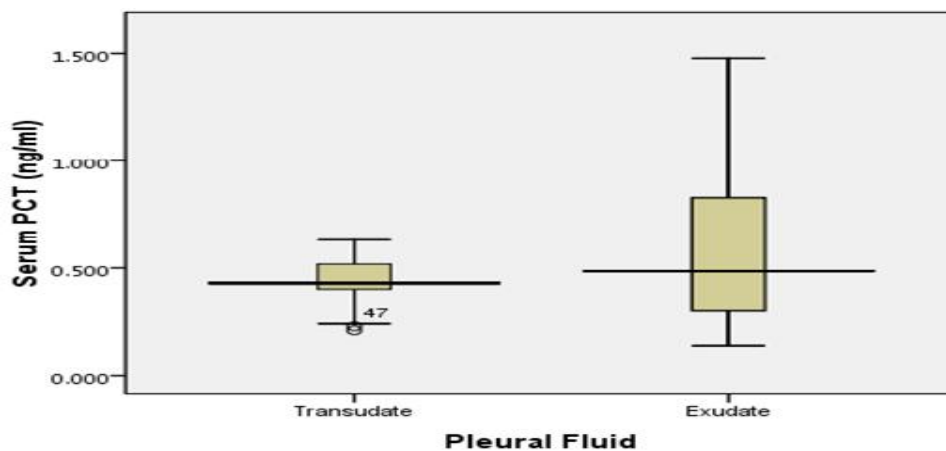
در این مطالعه ۶۰ بیمار شرکت نمودند که ۱۰ بیمار با تشخیص مایع پلورال بدخیم، ۱۰ بیمار با تشخیص مایع پلورال توبرکلوز، ۱۰ بیمار با تشخیص مایع پلورال پاراپنومونیک و ۳۰ بیمار با تشخیص مایع پلور ترانسودا بودند. از این میان ۳۷ بیمار (۶۱/۷٪) مرد و ۲۳ بیمار (۳۸/۳٪) زن بودند. (نمودار ۱) همچنین پس از تفکیک جنسیت بیماران بر اساس



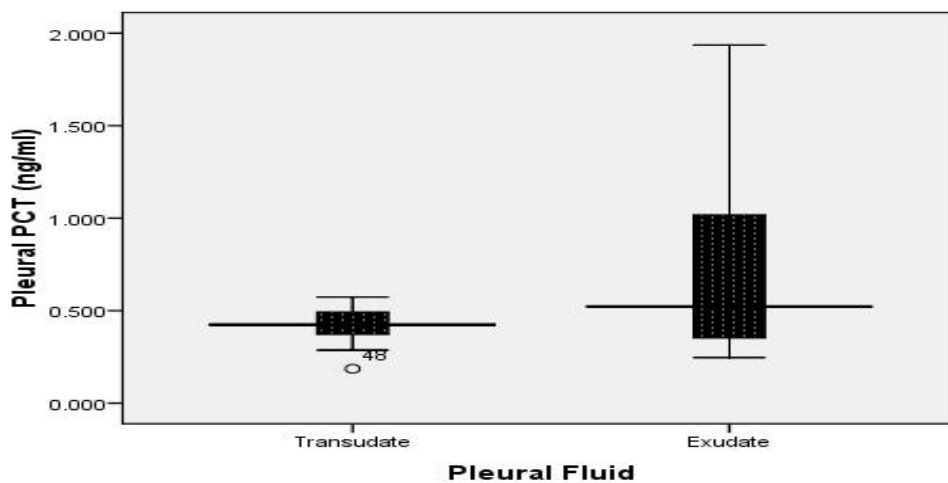
نمودار ۱. فرآوانی بیماران به تفکیک تشخیص پلورال افیوژن

جدول ۲. ارتباط میان سطح پروکلسی تونین و گروه مایع پلور

P Value	انحراف معیار	میانگین (ng/ml)	گروه	پروکلسی تونین
۰/۰۱۶	۰/۶۶	۰/۷۴	اگزودا	سرم
	۰/۰۹	۰/۴۳	ترانسودا	
۰/۰۰۹	۰/۶۳	۰/۸۴	اگزودا	پلور
	۰/۰۹	۰/۴۲	ترانسودا	



نمودار ۲. نمودار BoxPlot برای ارتباط میان پروکلسی تونین سرم و نوع مایع پلور بیماران



نمودار ۳. نمودار BoxPlot برای ارتباط میان پروکلسی تونین پلور و گروه مایع پلور در بیماران

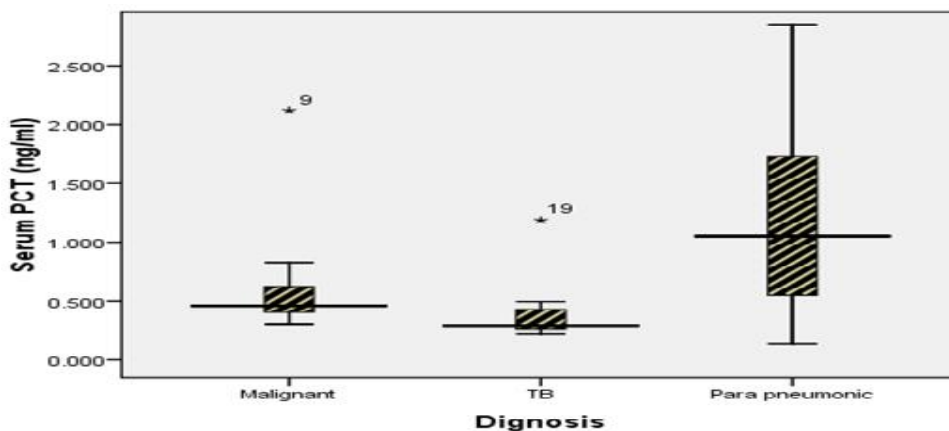
بحث

در مطالعه حاضر ۶۰ بیمار (۱۰ بیمار مبتلا به TB، ۱۰ بیمار مبتلا به بدخیمی، ۱۰ بیمار مبتلا به افیوژن پاراپنومونیک و ۳۰ بیمار افیوژن پلورال ترانسوداتیو) شرکت نمودند که ۶۱/۷٪ مرد و ۳۸/۳٪ زن

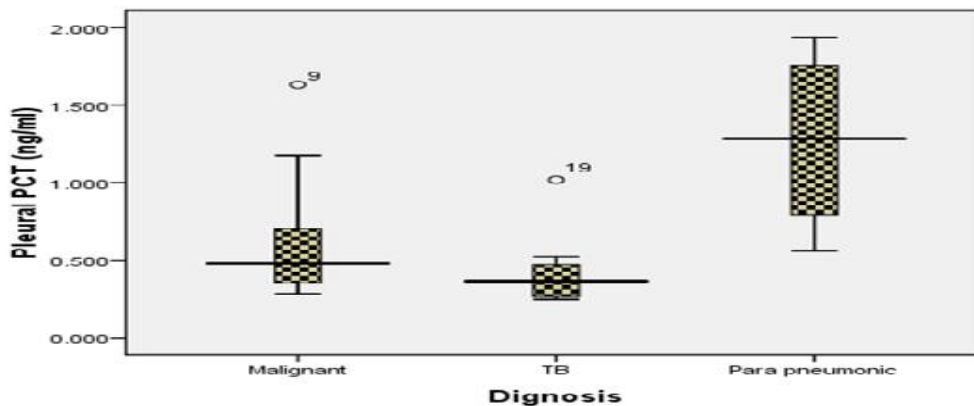
اگزودا نیز مورد آنالیز قرار گرفت (جدول ۳ و نمودارهای ۴ و ۵). نتایج نشان داد که سطح پروکلسی تونین پس از حذف بیماران ترانسودایی، بین بیماران اگزودایی نیز تفاوت معنی داری داشت.

جدول ۳. ارتباط میان سطح پروکلسی تونین و گروه آگزودا

P Value	انحراف معیار	میانگین (ng/ml)	گروه	پروکلسی تونین
۰/۰۲۱	۰/۲۸	۰/۴۰	توبرکلوز	سرم
	۰/۵۳	۰/۶۵	بدخیمی	
	۰/۸۵	۱/۲۰	پاراپنومونیک	
۰/۰۰۵	۰/۲۳	۰/۴۲	توبرکلوز	پلور
	۰/۴۳	۰/۶۳	بدخیمی	
	۱/۱۴	۱/۵۱	پاراپنومونیک	



نمودار ۴. نمودار BoxPlot برای ارتباط میان پروکلسی تونین سرم و گروه آگزوداتیو



نمودار ۵. نمودار BoxPlot برای ارتباط میان پروکلسی تونین پلور و گروه های آگزوداتیو

در مطالعه حاضر نتایج آماری نشان داد که در میزان پروکلسیتونین مایع پلور ($P=۰/۰۱۶$) و سرم ($P=۰/۰۰۹$) بیماران مبتلا به پلورال افیوژن ترانسودا و آگزودا تفاوت معنی داری وجود دارد و در گروه آگزودا بیش از گروه ترانسودا است. نتایج نشان داد که سطح پروکلسیتونین پس از حذف بیماران ترانسودایی درمیان بیماران آگزوداتیو نیز تفاوت

($P=۰/۲۰۴$) و میانگین سنی آنها $۶۲/۶۸ \pm ۱۹/۳۸$ سال بود. در مطالعه‌ی وانگ^۱ و همکاران [۳] ۶۷ بیمار با افیوژن پلورال (۲۶ نفر پاراپنومونیک، ۷ نفر آمپیم، ۸ نفر توبرکلوز، ۲۵ نفر بدخیم و ۸ نفر ترانسودا) مورد بررسی قرار گرفتند.

¹ Wang

با افزایش پروکلسی تونین پلور شمارش PMN های پلور نیز با ضریب (+۰/۳۶۵) افزایش یافت ولی درصد سلول‌های التهابی MN ($P=۰/۰۵۸$) و PMN ($P=۰/۰۶۸$) در مایع پلور در دو گروه TB و بدخیمی ارتباط معنی داری نداشت. در مطالعه ملک محمد و همکاران [۵] مشاهده شد که میانگین شمارش سلولی در مایع پلور در مبتلایان به بدخیمی ۱۵۵۰ عدد در دسی لیتر، در مبتلایان به TB ۱۲۷۸ عدد در دسی لیتر، در مبتلایان به پلورال افیوژن پارپنومونیک ۲۴۰۰ عدد در دسی لیتر و در پلورال افیوژن ترانسوداتیو ۱۴۰۱ عدد در دسی لیتر بود. در مطالعه ما مشاهده شد که میان PMN و سطح پروکلسی تونین ارتباط مثبتی برقرار است که مشابه با مطالعه ذکر شده می‌باشد. از آنجایی که سطح پروکلسی تونین در بیماری باکتریال (پارپنومونیک) که یک بیماری PMN غالب است بیش از دو گروه دیگر بود، می‌توان این ارتباط مثبت را توجیه کرد و این احتمال را مطرح کرد که پروکلسی تونین از سلول‌های PMN بیش از سایر سلول‌ها تولید و ترشح می‌شود.

نتیجه گیری

پروکلسیتونین سرم و مایع پلور به عنوان یک مارکر در پاسخ به التهاب افزایش می‌یابد. اگرچه در بیماران با عفونت باکتریال و پنومونی افزایش آن قابل توجه می‌باشد ولی در بیماران دچار التهاب ثانویه به بدخیمی نیز می‌تواند افزایش یابد و از آن می‌توان به عنوان یک مارکر التهابی در بررسی بیماران مبتلا به پلورال افیوژن استفاده کرد.

معنی داری دارد به طوری که در گروه پاراپنومونیک هم میزان پرو کلسیتونین سرم وهم مایع پلور بیش از دو گروه توبرکلوز و بدخیمی است. اگر چه میزان آن در بدخیمی نسبت به موارد ترانسوداتیو و توبرکلوز افزایش نشان می‌دهد. در ضمن در افراد سالم و فاقد بیماری پرو کلسیتونین را در سرم نمیتوان شناسایی کرد. در مطالعه ملک محمد و همکاران [۵] بر روی ۴۹ بیمار مشاهده شد که سطح پروکلسی تونین در مایع پلور در مبتلایان به بدخیمی $۰/۵۱$ ng/mL، در توبرکلوز $۰/۲۴$ ng/mL، در پلورال افیوژن پارپنومونیک $۰/۶$ ng/mL و در پلورال افیوژن ترانسودا $۰/۲۵$ ng/mL می‌باشد. نتایج این مطالعه نشان داد بجز درمورد پروکلسی تونین هیچ تفاوت آشکاری از نظر مشخصات مایع پلور در اتیولوژی‌های مختلف پلورال افیوژن اگزوداتیو وجود ندارد. مطالعه حاضر در مورد پروکلسی تونین با مطالعه ذکر شده همخوانی دارد.

بطور کلی مطالعات اندکی در مورد نقش پروکلسی تونین مایع پلور در افتراق علل پلورال افیوژن انجام شده است و نتایج آنها نیز بعضاً متفاوت می‌باشد [۸-۶]. نتایج یافت شده در این مطالعات و مطالعه ما موید این است که پروکلسی تونین پلور در بیماری باکتریال ریوی سطح بیشتری نسبت به سایر بیماری‌ها دارد که این احتمالاً به دلیل تولید این ماده از سلول‌های التهابی به خصوص PMN ها می‌باشد.

پس از بررسی سلولی در مایع پلور مشاهده شد که تنها میان پروکلسی تونین پلور با شمارش PMN پلور ارتباط معنی داری ($P=۰/۰۰۴$) وجود دارد که این ارتباط از نظر همبستگی مثبت ضعیف بود، به طوری که

References

- 1- Charles P, Ladoire S, Aho S, Quenot P, Doise JM, Prin S. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infect Dis.* 2008 Mar; 8 (26): 38-46.
- 2- Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000 Apr; 49(1): 57-61.

- 3- Wang CY, Hsiao YC, Jerng JS, Ho CC, Lai CC, Yu CJ. Diagnostic value of procalcitonin in pleural effusions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Mar; 30(3): 313-8.
- 4- Malekmohammad M, AdimiNaghan P, Tabarsi P, Pourabdollah M, Mohajerani A, Fotoohi F, et al. The diagnostic value of pleural effusion pro-calcitonin level in different etiologies of exudative pleural effusion. *Afr J Microbiol Res*. 2012 Apr; 6(13); 3237-41.
- 5- Lin MC, Chen YC, Wu JT, Ko YC, Wang CC. Diagnostic and prognostic values of pleural fluid procalcitonin in parapneumonic pleural effusions. *Chest*. 2009 Jul; 136(1): 205-11.
- 6- Cakira E, Denizb O, Ozcana O, Tozkoparanb E, Yamanc H, Ozgur E. Pleural fluid and serum procalcitonin as diagnostic tools in tuberculous pleurisy. *Clin Biochem*. 2005 Mar; 38(3):234-8.
- 7- San José ME, Valdés L, Vizcaíno LH, Mora T, Pose A. Procalcitonin, C-reactive protein, and cell counts in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions. *J Investig Med*. 2010 Dec; 58(8): 971-6.