

Comparing Serum Procalcitonin Levels Between Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Patients with Acute Exacerbation of Asthma

Mehdi Farmani¹,
Milad Shahini Shams Abadi²,
Ali Ahmadi³,
Mohammad-Hassan Arjmand⁴,
Akbar Soleimani⁵,
Zahra Habibi Dastenaee⁵

¹ Resident in Internal Medicine, Hajar Hospital, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

² Assistant Professor, Department of Microbiology, Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

³ Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

⁴ PhD in Clinical Biochemistry, Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

(Received October 6, 2022 ; Accepted August 1, 2022)

Abstract

Background and purpose: Serum procalcitonin (PCT) indicates a bacterial infection that can reduce the administration of antibiotics. The aim of this study was to compare serum procalcitonin levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma and its relationship with lung function and inflammatory factors.

Materials and methods: In this cross-sectional study, patients with acute exacerbation of asthma (n= 46) and COPD (n= 23) attending Shahrekord Kashani Hospital were included. After obtaining clinical and demographic information, the participants underwent spirometry and the levels of procalcitonin, ESR, white blood cell and PMN counts were determined. Data were analyzed in SPSS V19.

Results: There were significant differences between patients with exacerbation of COPD and asthma in age, sex, ICU hospitalization, and FEV1 percentage ($P < 0.05$) but no significant differences were seen in mean ESR, WBC and PMN ($P > 0.05$). PCT results in asthma and COPD patients were 8.7% and 56.5%, respectively ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that gender and FEV1 had significant effects on PCT level (odds ratio 0.192 and 0.958, respectively ($P < 0.05$)).

Conclusion: Procalcitonin in patients with exacerbation of COPD was significantly higher than that in patients with exacerbation of asthma, which indicates the role of exacerbation of bacteria in COPD.

Keywords: acute exacerbation of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, procalcitonin, ESR, PMN

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (212): 140-146 (Persian).

Corresponding Author: Zahra Habibi - Clinical Research Development Unit, Hajar Hospital, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. (E-mail: dr_Z_habibi@yahoo.com)

مقایسه سطح پروکلسیتونین سرم در بیماران با تشدید حاد بیماری مزمن انسدادی ریه و بیماران با تشدید حاد آسم

مهدی فرمانی^۱
میلاذ شاهینی شمس آبادی^۲
علی احمدی^۳
محمد حسن ارجمند^۴
اکبر سلیمانی^۵
زهرا حبیبی دستنایی^۵

چکیده

سابقه و هدف: پروکلسیتونین سرم (PCT) نشانگر عفونت باکتریایی است که می‌تواند تجویز آنتی‌بیوتیک را کاهش دهد. بنابراین مطالعه حاضر با هدف مقایسه پروکلسیتونین سرم در بیماران با تشدید حاد COPD و آسم و ارتباط آن با عملکرد ریه و فاکتورهای التهابی انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی، بیماران با تشدید حاد آسم (۴۶ نفر) و COPD (۲۳ نفر) مراجعه کننده به بیمارستان کاشانی شهرکرد، در سال ۱۳۹۹، وارد مطالعه شدند و پس از کسب اطلاعات کلینیکی و دموگرافیک، تحت اسپرومتری قرار گرفته و پروکلسیتونین، ESR، گلبول‌های سفید و PMN نمونه خون آن‌ها تعیین شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: بیماران با تشدید COPD و آسم بر حسب سن، جنس، بستری در ICU و درصد FEV1 تفاوت معنی‌داری داشتند ($P < 0/05$) ولی بر حسب میانگین ESR، WBC و PMN تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > 0/05$). نتایج PCT مثبت نیز در گروه‌های آسم و COPD به ترتیب ۸/۷ و ۵۶/۵ درصد بود که تفاوت معنی‌داری داشت. در آنالیز رگرسیون لجستیک، متغیرهای جنسیت و FEV1 اثر معنی‌داری بر سطح PCT داشتند (نسبت شانس ۰/۱۹۲ و ۰/۹۵۸).

استنتاج: پروکلسیتونین در بیماران با تشدید COPD بیش‌تر از بیماران با تشدید آسم بوده است که نشان‌دهنده نقش تشدید باکتریایی در COPD می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: تشدید حاد آسم، بیماری مزمن انسدادی ریه، پروکلسیتونین، ESR، PMN

مقدمه

بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) یک بیماری قابل پیشگیری و درمان است که با محدود شدن مزمن و اغلب پیش رونده مسیرهای هوایی شناخته می‌شود (۱). در حال حاضر تقریباً ۳۲۹ میلیون نفر را در

E-mail: dr_Z_habibi@yahoo.com

مؤلف مسئول: زهرا حبیبی - شهرکرد: دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، بیمارستان هاجر

- دستیار داخلی، بیمارستان هاجر، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
 - استادیار، گروه میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
 - دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
 - دکترای بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
 - استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۸/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۸/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۱/۵/۱۰

باشند، مطالعه حاضر با هدف مقایسه سطح پروکلسیتونین سرم در این دو گروه از بیماران و ارتباط آن با سطوح فاکتورهای التهابی و یافته‌های اسپیرومتري صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی است. در این مطالعه بیماران با تشدید حاد آسم و COPD مراجعه کننده به بیمارستان هاجر شهرکرد در سال ۱۳۹۹ که دارای معیارهای ورود بوده‌اند، وارد مطالعه شدند (کد اخلاق: IR.SKUMS.REC.1398.051). تشخیص آسم و COPD بر اساس شرح حال، معاینه بالینی و اسپیرومتري بود. تشدید آسم یا COPD بر اساس، نیاز به کورتیکواستروئیدهای سیستمیک یا افزایش دوز نگه‌دارنده پایدار برای حداقل ۳ روز، و بستری شدن در بیمارستان یا مراجعه اورژانس به دلیل تشدید بیماری که نیازمند دریافت کورتیکواستروئیدهای سیستمیک است، صورت گرفت. معیارهای ورود شامل محدوده سن ۱۸ تا ۷۰ سال، تشخیص تشدید حاد آسم و COPD و رضایت جهت شرکت در مطالعه و معیارهای خروج شامل، استفاده از آنتی‌بیوتیک در طی دو هفته اخیر، نقص سیستم ایمنی شدید، نارسایی قلبی، فیروز کیستیک، سل فعال، حاملگی و پنومونی تایید شده با رادیوگرافی قفسه سینه، بوده است. از بیماران واجد شرایط نمونه خون اخذ شد و پس از انتقال به آزمایشگاه و جدا کردن جز سرمی سطوح پروکلسیتونین و CRP توسط کیت‌های مخصوص به روش ELIZA مورد سنجش قرار گرفت. همچنین نمونه اسمیر خون جهت شمارش گلبول‌های سفید و PMN تهیه شد و اسپیرومتري جهت تعیین میزان FEV1 انجام گرفت. داده‌ها بعد از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ شده و براساس آمار توصیفی فراوانی و درصد برای متغیرهای کیفی و میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای کمی و هم‌چنین آزمون‌های کای اسکور و تی تست تجزیه و تحلیل شد.

سطح جهانی تحت تأثیر قرار داده است (۴/۸ درصد از جمعیت) و پس از بیماری‌های قلبی و عروقی، سرطان و بیماری‌های عروقی مغز چهارمین علت مرگ و میر است (۳،۲).

آسم نیز یک بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی است که ویژگی‌های آن شامل، علائم متغیر و عود کننده، انسداد برگشت پذیر جریان هوا و اسپاسم برونش است (۴). آسم در سال ۲۰۱۹ حدود ۲۶۲ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار داده، و باعث ۴۶۱۰۰۰ مرگ شده است که بیش تر موارد آن در کشورهای در حال توسعه بوده است (۵). تشدیدهای حاد آسم و COPD بار مالی فراوانی به سیستم‌های مراقبت بهداشتی تحمیل می‌کنند و سهم بالایی از مصرف آنتی‌بیوتیک را به خود اختصاص می‌دهند (۶). یکی از استراتژی‌های اخیر برای کاهش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، توسعه الگوریتم‌های درمانی با استفاده از نشانگرهای زیستی است که در آنتی‌بیوتیک‌ها بر اساس سطح نشانگرهای زیستی اندازه‌گیری شده در خون تجویز می‌گردد (۷،۸). پروکلسیتونین سرم (PCT) یک پروتئید گلیکوپروتئینی و نشانگر عفونت است که سطح PCT سرمی آن طی عفونت باکتریایی افزایش می‌یابد (۹). مشاهده شده است که درمان آنتی‌بیوتیکی با هدایت پروکلسیتونین سبب کاهش تقریباً ۵۰ درصد مصرف آنتی‌بیوتیک در بیماران بستری در بیمارستان با علائم عفونت حاد دستگاه تنفسی تحتانی شده است (۱۰،۱۱). همچنین مطالعات ارتباط معنی‌داری را بین پروکلسیتونین سرم با تشدید COPD و فاکتورهای التهابی و یافته‌های اسپیرومتري گزارش کرده‌اند، با این حال برخی دیگر ارتباط معنی‌داری را بین پروکلسیتونین و تشدید آسم و COPD و همچنین تشدید عفونی/ غیر عفونی و تشدید باکتریایی/ ویروسی مشاهده نکرده‌اند (۱۲-۱۳،۶). با توجه به این که علل تشدید بیماری در COPD و آسم متفاوت است و عوامل مختلفی همچون باکتری‌ها، ویروس‌ها و یا سایر عوامل پاتوژن می‌توانند در ایجاد این بیماری‌ها نقش داشته

یافته ها و بحث

ارتباط PCT سرم با متغیرهای مورد بررسی بر حسب آنالیز رگرسیون لجستیک در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. با کنترل متغیرهای مخدوش کننده و در نظر گرفتن همزمانی تاثیر متغیرهای همراه، تغییری که اثر معنی داری بر سطح PCT دارند، جنسیت و FEV1 (به نسبت شانس ترتیب ۰/۹۵۸ و ۰/۱۹) بوده است.

جدول شماره ۳: ارتباط PCT سرم با متغیرهای مورد بررسی بر حسب آنالیز رگرسیون لجستیک

متغیر	B	خطای استاندارد	آماره Wald	df	نسبت شانس (Exp(B))	سطح معنی داری
ESR	-۰/۰۱۴	۰/۰۳۹	۰/۱۲۷	۱	۰/۹۸۶	۰/۷۲۱
WBC	-۰/۰۴۱	۰/۱۲۱	۰/۱۱۷	۱	۰/۹۶۰	۰/۷۳۲
FEV1	-۰/۰۴۳	۰/۰۱۸	۵/۵۶	۱	۰/۹۵۸	*۰/۰۱۸
Age	-۰/۰۱۰	۰/۰۳۴	۰/۰۸۷	۱	۰/۹۹۰	۰/۷۶۸
Sex(1)	-۱/۶۵	۰/۷۶۸	۴/۶۲	۱	۰/۱۹۲	*۰/۰۳۱
Constant	۳/۹۵	۳/۰۸	۱/۶۴	۱	۵۲/۳۱۸	۰/۲۰۰

در این مطالعه ۴۶ بیمار با تشخیص تشدید حاد آسم و ۲۳ بیمار با تشخیص تشدید حاد COPD بررسی شدند که نتیجه PCT مثبت در گروه‌های آسم و COPD به ترتیب ۸/۷ و ۵۶/۵ درصد بود که تفاوت معنی داری داشت و نشان دهنده افزایش آن در گروه COPD است. میانگین PCT نیز در گروه با تشدید حاد COPD (۰/۴۵) به طور معنی داری بیش تر از گروه با تشدید حاد آسم (۰/۲۶) بود. همسو با مطالعه حاضر در مطالعه Bafadhel و همکاران، سطح PCT سرم در بیماران با تشدید COPD، ۰/۰۵ و در بیماران با تشدید آسم ۰/۰۳ نانو گرم بر میلی لیتر بود که حاکی از بیش تر بودن آن در بیماران COPD است. در مطالعه آن‌ها سطوح PCT در ۲۴ درصد بیماران با تشدید آسم و ۶ درصد بیماران با تشدید COPD کم تر از مقادیر قابل تشخیص بود (۶). یک cut-off مشخص برای PCT جهت نشان دادن وجود عفونت باکتریایی مشخص شده است (۹). با توجه به این که ۷۰-۵۰ درصد موارد تشدید حاد COPD ناشی از عفونت باکتریایی است، ولی ۸۰-۵۰ درصد موارد تشدید آسم ناشی از عفونت‌های ویروسی است که بیش تر بودن مقادیر PCT در بیماران COPD دور از ذهن نیست (۱۴، ۱۵).

در مطالعه حاضر، ۴۶ بیمار با تشخیص تشدید حاد آسم و ۲۳ بیمار با تشخیص تشدید حاد COPD وارد مطالعه شدند. توزیع جنسی و فراوانی بستری در ICU در دو گروه با تشدید حاد آسم و COPD تفاوت آماری معنی داری با یک دیگر داشت ($P < 0/05$). نتایج PCT مثبت نیز در گروه‌های آسم و COPD به ترتیب ۸/۷ و ۵۶/۵ درصد بود که تفاوت معنی داری داشت ($P < 0/05$ ، جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه فراوانی جنسیت، بستری در ICU و نتایج PCI در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	سطح	تعداد (درصد)	گروه آسم	تعداد (درصد)	گروه COPD	سطح معنی داری
جنسیت	مرد	۳۰ (۶۵/۲)	۱۹ (۳۹/۱)	۱۶ (۳۴/۸)	۰/۰۳۶*	
	زن	۱۶ (۳۴/۸)	۱۴ (۲۹/۰)	۱۰ (۲۱/۰)		
	کل	۴۶ (۱۰۰)	۳۳ (۷۲/۰)	۲۳ (۵۰/۰)		
بستری در ICU	بله	۱ (۲/۲)	۷ (۳۰/۴)	۱۶ (۳۹/۸)	۰/۰۰۱*	
	خیر	۴۵ (۹۷/۸)	۲۶ (۶۹/۶)	۷ (۱۵/۷)		
	کل	۴۶ (۱۰۰)	۳۳ (۷۲/۰)	۲۳ (۵۰/۰)		
PCT	منفی	۴۲ (۹۱/۳)	۱۰ (۲۳/۰)	۱۳ (۳۰/۲)	۰/۰۰۱*	
	مثبت	۴ (۸/۷)	۱۳ (۳۰/۲)	۱ (۲/۲)		
	کل	۴۶ (۱۰۰)	۳۳ (۷۲/۰)	۲۳ (۵۰/۰)		

*: نشان دهنده تفاوت معنی دار در سطح $P < 0/05$

بر اساس نتایج جدول شماره ۲، میانگین سن و PCT سرم در گروه با تشدید حاد COPD به طور معنی داری بیش تر از گروه با تشدید حاد آسم بود ($P < 0/05$)، ولی میانگین ESR، WBC و PMN در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. میانگین FEV1 نیز در گروه با تشدید حاد COPD به طور معنی داری کم تر از گروه با تشدید حاد آسم بوده است ($P < 0/05$).

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین سن، شاخص‌های التهابی، و FEV1 در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه آسم	گروه COPD	سطح معنی داری
سن (سال)	۵۸/۰۹ ± ۱۳/۴۸	۶۴/۳۹ ± ۹/۶۶	*۰/۰۵۰
(mm/U) ESR	۱۸/۵۷ ± ۱۴/۲۷	۱۹/۰۰ ± ۴/۳۲	۰/۸۹۰
WBC (تعداد)	۹/۰۶ ± ۳/۲۸	۸/۸۲ ± ۲/۲۸	۰/۷۵۸
PMN (تعداد)	۶۶/۳۲ ± ۱۱/۸۸	۶۷/۳۳ ± ۸/۸۶	۰/۶۱۶
PCT (ng/ml)	۰/۲۶ ± ۰/۱۲	۰/۴۵ ± ۰/۲۰	*۰/۰۰۱
FEV1 (%)	۸۶/۸۲ ± ۱۲/۲۵	۵۲/۲۶ ± ۱۳/۴۵	*۰/۰۰۱

*: نشان دهنده تفاوت معنی دار در سطح $P < 0/05$

در مطالعه حاضر میانگین FEV1 در گروه با تشدید حاد COPD (۵۳/۲۶) به طور معنی داری کم تر از گروه با تشدید حاد آسم (۸۶/۸۲) بود. علاوه بر این بستری در ICU نیز در گروه با تشدید COPD بیش تر از گروه با تشدید آسم بود (به ترتیب ۲/۲ و ۳۰/۴ درصد) که نشان دهنده شدیدتر بودن بیماری در بیماران با تشدید COPD است. در مطالعه Bafadhel و همکاران در سال ۲۰۱۱، روی بیماران با تشدید آسم و COPD، مدت بستری دو گروه تفاوت معنی داری داشته و مدت بستری در بیماران با تشدید COPD (۵ روز) بیش تر از بیماران با تشدید آسم (۲ روز) بوده است (۶). در مطالعه Yamauchi و همکاران در سال ۲۰۱۵ روی بیماران با تشدید آسم و COPD، مدت بستری در بیمارستان، مدت بستری در ICU و فراوانی بستری در ICU، تهویه مکانیکی و مرگ و میر در بیماران با تشدید COPD نسبت به بیماران با تشدید آسم به طور معنی داری بیش تر بوده است (۱۶).

در آنالیز رگرسیون لجستیک با کنترل متغیرهای مخدوش کننده و در نظر گرفتن همزمانی تاثیر متغیرهای همراه، متغیرهایی که اثر معنی داری بر سطح PCT داشتند، شامل جنسیت و FEV1 (نسبت شانسی ۰/۱۹۲ و ۰/۹۵۸) بود و سایر متغیرها اثر معنی داری بر سطح PCT نداشتند. در مطالعه Randa و همکاران در سال ۲۰۱۶ روی ۵۲ بیمار با تشدید حاد COPD مشاهده شد که سطح PCT سرم با نشانگرهای التهابی از قبیل میزان کل لکوسیت، ESR در ساعت اول و دوم و پروتئین واکنشی C و همچنین FEV1 ارتباط معنی داری ندارد (۱۱). در مطالعه Mohamed و همکاران در سال ۲۰۱۲، در بیماران COPD با تشدید غیر باکتریایی PCT ارتباط معنی داری با لکوسیت، ESR، پروتئین واکنشی C و FEV1 نداشت ولی در بیماران با تشدید باکتریایی سطح PCT در زمان تشدید همبستگی معنی داری با درجه

حرارت، تعداد لکوسیت، FEV1، ESR، CRP و مدت بستری در بیمارستان داشت (۱۲). در مطالعه Cantürk و همکاران در سال ۲۰۰۸، روی بیماران با تشدید COPD، همبستگی معنی داری بین سطح سرمی PCT و ESR مشاهده شد، ولی ارتباط معنی داری بین سطح سرمی PCT و تعداد گلبول‌های سفید خون بیماران وجود نداشت (۹). مطالعات گذشته پیشنهاد داده اند که پروکلسیتونین می تواند یک بیومارکر مناسب در تشدید COPD استفاده شود (۱۷، ۱۸). همچنین با توجه به نتایج میزان پروکلسیتونین در گروه‌های آسم و COPD در مطالعه حاضر به نظر می رسد پروکلسیتونین یک بیومارکر مناسب برای تشدید COPD باشد. در مطالعه Hatherill و همکاران نیز گزارش شد که ESR، CRP و گلبول‌های سفید که از پارامترهای موجود برای تشخیص التهاب هستند، حساسیت و ویژگی کمتری نسبت به PCT در تمایز عفونت حاد باکتریایی از سایر انواع التهاب غیرباکتریایی دارند (۱۹).

بر اساس یافته‌های مطالعه میانگین PCT و فراوانی بستری در ICU در بیماران با تشدید COPD نسبت به بیماران با تشدید آسم بیش تر و درصد FEV1 نیز کم تر بود. بر اساس آنالیز رگرسیون لجستیک PCT با FEV1 ارتباط معنی داری داشت ولی با ESR و WBC ارتباط معنی داری نداشت. بنابراین مطالعات آتی بایستی به بررسی ارتباط PCT با تشدید باکتریایی COPD و آسم پرداخته و کاربرد آن را در آنتی‌بیوتیک درمانی هدفمند ارزیابی گردد.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر در کمیته اخلاق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران با شماره IR.SKUMS.REC.1398.051 به تصویب رسیده است.

References

1. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic Treatment of Exacerbations of COPD: A Randomized, Controlled Trial Comparing Procalcitonin-Guidance With Standard Therapy. *Chest* 2007; 131(1): 9-19.
2. Adhikari TB, Acharya P, Högman M, Neupane D, Karki A, Drews A, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and its associated factors in nepal: Findings from a community-based household survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15(2): 2319-2331.
3. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology* 2016; 21(1): 14-23.
4. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyrtos D, Kioumis I, Pitsiou G, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis* 2014; 6(Suppl 1): S146.
5. Stern J, Pier J, Litonjua AA, editors. Asthma epidemiology and risk factors. *Seminars in Immunopathology* 2020; 42: 5-15.
6. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina M-j, Batham S, Barer MR, et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein in Hospitalized Adult Patients With Community-Acquired Pneumonia or Exacerbation of Asthma or COPD. *Chest* 2011;139(6):1410-1418.
7. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168(18): 2000-2007.
8. Salehi F, Ahmadi A, Ahmadi Soodejani Ss, Shahini Shams Abadi M. The changing trend of mortality caused by gastrointestinal cancers in Iran during the years 2006-2010. *Arq Gastroenterol* 2018; 55(3): 237-241.
9. Cantürk T, Arzu B, Nuri K, Satılmış İ, Selim K, Metin Ö, et al. The importance of serum procalcitonin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Turk J Med Sci* 2008; 38(2): 139-144.
10. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Europ Respirator J* 2010; 2(1): 601-607.
11. Randa SM, Waleed MEI-S, Hisham HE, Abeer SM, Khaled EH. Effect of procalcitonin-guided therapy on antibiotic usage in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation. *Egyptian J Bronchol* 2010; 36(3): 117-133.
12. Mohamed KH, Abderabo MM, Ramadan ES, Hashim MM, Sharaf SM. Procalcitonin as a diagnostic marker in acute exacerbation of COPD. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2012; 61(4): 301-305.
13. D'silva L, Hassan N, Nair P. Serum procalcitonin and infective exacerbations of asthma. *Chest* 2011; 140(5): 1389-1390.
14. Gao D, Chen X, Wu H, Wei H, Wu J. The levels of serum pro-calcitonin and high-sensitivity C-reactive protein in the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease during acute exacerbation. *Exp Ther Med* 2017; 14(1): 193-198.
15. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(1): 19-24.
16. Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, et al. Comparison of

- in-hospital mortality in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap exacerbations. *Respirology* 2015; 20(6): 940-946.
17. Titova E, Christensen A, Henriksen AH, Steinshamn S, Åsberg A. Comparison of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count and clinical status in diagnosing pneumonia in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD: A prospective observational study. *Chron Respir Dis* 2019; 16: 1479972318769762.
18. Pandey S, Garg R, Kant S, Verma A, Gaur P. Serum procalcitonin levels in chronic obstructive pulmonary disease patients in North Indian Population. *Ann Afr Med* 2019; 18(2): 103-107.
19. 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(5): 417-421.