

Research Paper

Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Distinguishing Between Gram-negative and Gram-positive Sepsis in Pediatric Burn Patients



Naeemeh Aghili¹ , *Behnam Sobouti¹

1. Department of Pediatric, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



Citation Aghili N, Sobouti B. [Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Distinguishing Between Gram-negative and Gram-positive Sepsis in Pediatric Burn Patients (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2025; 34(3):322-333. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.34.3.2360.1>

<https://doi.org/10.32598/JGUMS.34.3.2360.1>

Received: 07 Dec 2024

Accepted: 04 Feb 2025

Available Online: 01 Oct 2025

ABSTRACT

Background Burn injuries break down skin integrity, increasing the risk of sepsis, a leading cause of morbidity and mortality in burn patients. Rapid differentiation of gram-negative sepsis from Gram-positive sepsis is crucial for timely and effective antibiotic therapy. Serum procalcitonin (PCT) has emerged as a potential biomarker for sepsis differentiation.

Objective This study aimed to evaluate the diagnostic accuracy of serum PCT for distinguishing between Gram-negative and Gram-positive sepsis in pediatric burn patients.

Methods This cross-sectional study was conducted on 117 pediatric burn patients with positive blood cultures and clinical diagnosis of sepsis based on the American Burn Association criteria. Serum PCT levels were quantified and compared with blood culture results. Diagnostic performance was assessed using the receiver operating characteristic (ROC) curves and determining the optimal cut-off point.

Results Gram-negative bacteria were identified in 60.2% of cases, while gram-positive bacteria were detected in 39.8%. The serum PCT level was significantly higher in gram-negative cases than in gram-positive cases (14.58 ng/mL vs 4.62 ng/mL, $P < 0.001$). An optimal cut-off point of 3.15 ng/mL demonstrated 84.3% sensitivity and 57.4% specificity for detecting gram-negative sepsis. Patients with gram-negative sepsis experienced longer hospital stays, elevated inflammatory markers, higher organ dysfunction, and increased mortality rates (31% vs. 2%, $P < 0.001$) than those with gram-positive sepsis.

Conclusion Serum PCT has moderate sensitivity but low specificity for differentiating gram-negative from gram-positive sepsis in pediatric burn patients. PCT may be used as a valuable adjunct to clinical and laboratory indicators. Larger multicenter studies are recommended to validate these findings and refine diagnostic algorithms for sepsis management.

Keywords:

Burns, Sepsis,
Procalcitonin (PCT),
Gram-negative,
Gram-positive,
Children

* Corresponding Author:

Behnam Sobouti, Professor.

Address: Department of Pediatric, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Tel: +98 (133) 3368540

E-Mail: sobouti.b@iums.ac.ir



Copyright © 2025 The Author(s);
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction

Burn injuries break down the skin integrity, providing an ideal medium for bacterial proliferation and significantly increasing the risk of sepsis, which is a leading cause of morbidity and mortality in burn patients. Differentiating gram-negative sepsis from gram-positive sepsis is crucial, as gram-negative infections are often associated with higher inflammatory responses, increased organ dysfunction, and worse clinical outcomes compared to gram-positive infections. Blood culture, the gold standard for diagnosing sepsis, is time-consuming and may delay the initiation of appropriate antibiotic therapy. Biomarkers, such as serum procalcitonin (PCT), have emerged as valuable agents for distinguishing bacterial infections, considering their rapid elevation in systemic bacterial infections and their ability to guide early therapeutic decisions. This study aims to evaluate the diagnostic accuracy of PCT in distinguishing between gram-negative and gram-positive sepsis in pediatric burn patients.

Methods

This cross-sectional study included 117 pediatric patients (aged <14 years) with second- or third- or fourth-degree burns of total body surface area (TBSA), admitted to Shahid Motahari Burns Hospital in Tehran, Iran, between April and October 2022, diagnosed with sepsis. The sepsis diagnosis was based on the American Burn Association criteria including clinical signs and confirmed bloodstream infections. Blood cultures were prepared to isolate and identify the causative pathogens. The serum PCT level was measured using the chemiluminescence assay and analyzed along with clinical and laboratory data, such as inflammatory markers and organ dysfunction indicators. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the diagnostic performance of PCT, and an optimal cut-off value was determined.

Results

The mean age of children was 70.28 ± 59.79 months, and 70.3% were male. The mean burned TBSA was $40.55 \pm 14.92\%$, with most injuries being of a thermal nature (85.6%). Second-degree burns were observed in 37.3% of cases, while third-degree burns accounted for 61% of children. Only one case (0.8%) had a fourth-degree burn.

Gram-negative bacteria were isolated in 60.2% of patients, with *Acinetobacter* spp. (24.8%) and *Pseudomonas* spp. (23.1%) being the most common bacteria. In contrast, gram-positive bacteria were in 39.8% of patients, with *Staphylococcus aureus* (17.9%) and coagulase-negative staphylococci (22.2%) being the predominant isolates. The mean PCT level in patients with gram-negative sepsis was significantly higher compared to those with gram-positive sepsis (14.58 ± 6.26 vs 4.62 ± 2.67 ng/mL, $P < 0.001$). Additionally, the C-reactive protein (CRP) levels were significantly elevated in the gram-negative group (53.78 ± 17.41 vs 32.68 ± 12.09 mg/L; $P < 0.001$).

Other laboratory findings presented in Table 1, including elevated blood sugar (mean: 158.36 mg/dL in gram-negative vs 132.32 mg/dL in gram-positive; $P = 0.012$), and increased serum creatinine level (0.67 mg/dL vs 0.57 mg/dL; $P = 0.014$), indicated more severe organ dysfunction in the gram-negative group. The mean duration of hospitalization was also significantly longer in the gram-negative group (23.12 ± 11.21 vs 18.42 ± 10.69 days; $P = 0.026$). The mortality rate in the gram-negative group was also significantly higher (31% vs 2%; $P < 0.001$).

The ROC curve analysis led to the determination of a PCT cut-off point of 3.15 ng/mL as optimal for differentiating gram-negative sepsis from gram-positive sepsis, with an area under the curve (AUC) of 0.762 (95% CI; 0.681%, 0.852%). At this threshold, the sensitivity and specificity were 84.3% and 57.4%, respectively. In a subgroup analysis based on burn severity, the AUC for PCT in patients with second-degree burns reached 0.904, with a cut-off point of 3.00 ng/mL, yielding a sensitivity of 88.9% and a specificity of 69.2%. These results underscore the clinical utility of PCT as a supportive diagnostic biomarker for gram-negative sepsis in pediatric burn patients, emphasizing the greater inflammatory burden, organ dysfunction, and mortality associated with gram-negative pathogens.

Conclusion

Serum PCT level is a valuable adjunct for distinguishing between gram-negative and gram-positive sepsis in pediatric burn patients, with moderate sensitivity and low specificity. Its diagnostic ability supports its role in guiding empirical antibiotic therapy and stratifying sepsis severity early at the time of hospitalization. However, PCT alone is insufficient for definitive diagnosis and should be combined with other clinical and laboratory indicators for optimal management. The findings emphasize the need for multicenter studies to validate the diagnostic thresholds and refine sepsis management protocols for burn patients at high risk of severe infections and adverse outcomes.

Table 1. The results of laboratory tests for two groups of patients with gram-positive and gram-negative blood cultures

Variables	Gram Positive				Gram Negative				P
	Mean±SD	Median	Min	Max	Mean±SD	Median	Min	Max	
CBC	17184.89±5162.69	17200.00	8700.00	31100.00	18531.43±8184.34	18950.00	3200.00	40100.00	0.028**
Hb	12.15±1.96	12.30	8.10	16.10	12.40±3.08	12.10	5.10	21.50	0.560**
PLT	325553.19±140840.15	298000.00	128000.00	803000.00	282142.86±144555.52	272500.00	17000.00	625000.00	0.171*
CRP	32.68±13.57	32.00	12.00	76.00	53.78±22.33	48.00	12.50	124.00	<0.001*
Cr	0.57±0.19	0.50	0.30	1.10	0.67±0.25	0.60	0.40	1.80	0.014*
BUN	16.04±6.84	15.00	5.00	32.00	17.16±9.47	15.00	5.00	42.00	0.874*
Na	137.68±4.20	137.00	129.00	148.00	136.61±5.14	136.50	128.00	148.00	0.278*
K	3.85±0.46	3.70	3.20	5.30	3.66±0.54	3.70	2.50	5.00	0.048*
BS	126.36±51.72	112.00	74.00	422.00	142.59±48.56	126.50	70.00	275.00	0.028*
PCT	4.62±3.69	2.50	0.30	15.60	14.58±12.67	10.23	0.14	35.70	0.000*

Journal of
Guilan University of Medical Sciences

Abbreviations: CBC: Complete Blood Count; Hb: Hemoglobin; PLT: Platelet Count; Cr: Creatinine; BUN: Blood Urea Nitrogen; Na: Sodium; K: Potassium; BS: Blood Sugar. *Mann-Whitney U test; **Independent t-test.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of the [Iran University of Medical Sciences](#), Tehran, Iran (Code: IR.IUMS.FMD.REC.1401.173).

Funding

This research did not receive any funding from funding organizations in the public, commercial, or nonprofit sectors.

Authors contributions

Conceptualization, validation, editing & review, visualization, supervision, and project administration: Behnam Sobouti; methodology, data analysis, investigation, and preparing the initial draft: Naeemeh Aghili and Behnam Sobouti.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank the staff of Shahid Motahari Burns Hospital in Tehran for their support and assistance in data collection, and all participants for their cooperation in the study.



مقاله پژوهشی

ارزیابی دقت پروکلسی تونین برای افتراق سپسیس باکتریایی گرم منفی و گرم مثبت در بیماران کودک دچار سوختگی

نعیمه عقیلی^۱، بهنام ثبوتی^۱

۱. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.



Citation Aghili N, Sobouti B. [Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Distinguishing Between Gram-negative and Gram-positive Sepsis in Pediatric Burn Patients (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2025; 34(3):322-333. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.34.3.2360.1>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.34.3.2360.1>

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۷ آذر ۱۴۰۳

تاریخ پذیرش: ۱۶ بهمن ۱۴۰۳

تاریخ انتشار: ۰۹ مهر ۱۴۰۴

زمینه: صدمات سوختگی با تخریب یکپارچگی پوست، خطر ابتلا به سپسیس را افزایش می‌دهد که یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در بیماران سوختگی است. تمایز سریع بین سپسیس باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت برای شروع به‌موقع درمان آنتی‌بیوتیکی ضروری است. پروکلسیتونین سرمی به‌عنوان نشانگری نویدبخش برای تمایز سپسیس مطرح شده است.

هدف: این مطالعه با هدف ارزیابی دقت تشخیصی پروکلسیتونین سرم در تمایز سپسیس گرم منفی و گرم مثبت در کودکان دچار سوختگی انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۱۱۷ بیمار کودک مبتلا به سوختگی با کشت خون مثبت و تشخیص سپسیس براساس معیارهای انجمن سوختگی آمریکا انجام شد. سطوح پروکلسیتونین سرم اندازه‌گیری و با نتایج کشت خون مقایسه شد. عملکرد تشخیصی از طریق منحنی مشخصه عملکرد گیرنده و تعیین نقطه برش بهینه پروکلسیتونین ارزیابی شد.

یافته‌ها: باکتری‌های گرم منفی در ۶۰/۲ درصد موارد و گرم مثبت در ۳۹/۸ درصد موارد شناسایی شدند. سطح پروکلسیتونین سرم در موارد سپسیس گرم منفی (میانگین: ۱۴/۵۸ نانوگرم / میلی‌لیتر) در مقایسه با سپسیس گرم مثبت (میانگین: ۴/۶۲ نانوگرم / میلی‌لیتر) به‌طور معناداری بالاتر بود ($P < 0.01$). نقطه برش، ۳/۱۵ نانوگرم / میلی‌لیتر، حساسیت ۸۴/۳ درصد و ویژگی ۵۷/۴ درصد را نشان داد. بیماران با سپسیس گرم منفی در مقایسه با گرم مثبت، مدت بستری طولانی‌تر، نشانگرهای التهابی بالاتر و مرگ‌ومیر بیشتری (۳۱ درصد در مقابل ۲ درصد) داشتند.

نتیجه‌گیری: پروکلسیتونین سرم با حساسیت متوسط و ویژگی پایین می‌تواند به‌عنوان مکملی ارزشمند در تمایز سپسیس استفاده شود. مطالعات بزرگ چندمرکزی برای تأیید این یافته‌ها و بهبود الگوریتم‌های تشخیصی ضروری است.

کلیدواژه‌ها:

سوختگی، سپسیس، پروکلسی تونین، باکتری‌های گرم منفی، باکتری‌های گرم مثبت، کودکان

* نویسنده مسئول:

دکتر بهنام ثبوتی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه اطفال.

تلفن: ۳۳۶۸۵۴۰ (۱۳۳) ۹۸+

رایانامه: sobouti.b@iums.ac.ir



Copyright © 2025 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

مقدمه

بیماران مبتلا به عفونت باکتریایی سیستمیک به سرعت در ۶ تا ۸ ساعت افزایش می‌یابد و در حدود ۲۴ ساعت به اوج خود می‌رسد [۱۴]. پروکلسیتونین یک پیش‌ساز پروهورمون ۱۱۶ اسید آمینه کلسی‌تونین است که در هموستاز کلسیم نقش دارد. این نشانگر زیستی توسط سلول‌های پارافولیکولار تیروئید ترشح می‌شود، اما می‌تواند در بافت‌های خارج تیروئیدی، مانند ریه‌ها و روده‌ها نیز تولید شود که در شرایط سلامت جسمانی، بسیار ناچیز و به‌سختی قابل تشخیص است [۱۵].

سنجش سطح سرمی پروکلسیتونین می‌تواند ابزار مناسبی برای تمایز عوامل باکتریایی گرم منفی از گرم مثبت و عوامل غیرباکتریایی، از جمله قارچ در سپسیس سوختگی باشد. از طرف دیگر بیومارکرها در هدایت تصمیمات درمانی آنتی‌بیوتیکی به‌عنوان یک راه مؤثر در مسیر استفاده مناسب‌تر از آنتی‌بیوتیک‌ها پیشنهاد شده‌اند [۱۶]. در این مطالعه، پس از ترومای سوختگی شدید، ما سازگاری سطوح پروتئین واکنشی C^۲، شمارش گلبول سفید^۴ (WBC)، و پروکلسیتونین خون را با پیگیری بالینی در تشخیص بیماران مبتلا به سپسیس بررسی کردیم. هدف این مطالعه اندازه‌گیری عملکرد پروکلسیتونین برای تشخیص افتراقی بین سپسیس توسط باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت در بیماران دچار سوختگی است.

روش‌ها

طراحی مطالعه

یک مطالعه تحلیلی مقطعی با تجزیه و تحلیل داده‌های ۱۱۷ بیمار کودک بین ۱ تا ۱۴ سال دچار سوختگی‌های درجه دوم، سوم و یا چهارم انجام شد. بیماران بین اول اردیبهشت تا پایان مهرماه سال ۱۴۰۱ در بخش سوختگی و بخش مراقبت‌های ویژه سوختگی (BICU) بیمارستان شهید مطهری تهران، ایران بستری شده بودند.

معیارهای ورود و خروج

بیماران اطفال کمتر از ۱۴ سال (۱ تا ۱۴ سال) با سوختگی‌های شدید (درجه ۲، ۳ و ۴) که طی ۲۴ ساعت پس از سوختگی بستری شده بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران با کشت خون منفی، کشت‌های واجد آلودگی هم‌زمان باکتریایی و قارچی و همچنین بیمارانی که والدینشان رضایت نداشتند از مطالعه خارج شدند.

صدمات ناشی از سوختگی به دلیل تماس با گرما، تشعشع، الکتریسیته، اصطکاک یا مواد شیمیایی، یکپارچگی پوست و سایر بافت‌ها را مختل می‌کنند [۱]. عفونت‌هایی که پس از ترومای سوختگی ایجاد می‌شوند، عامل مهمی برای عوارض و مرگ‌ومیر هستند. این عفونت‌ها درمان سوختگی را پیچیده کرده و به تأخیر می‌اندازند [۲].

سندرم پاسخ التهابی سیستمیک^۱ (SIRS) اغلب با سوختگی‌های شدید رخ می‌دهد [۲]. تمایز سپسیس از التهاب سیستمیک ناشی از ترومای سوختگی به‌تنهایی می‌تواند چالش‌برانگیز باشد، زیرا علائم معمول سپسیس اغلب در بیماران سوختگی حتی بدون عفونت وجود دارند [۴]. سپسیس یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در اطفال دچار سوختگی است [۵]. سپسیس یک اختلال عملکرد ارگان تهدیدکننده حیات است که به دلیل پاسخ نامنظم میزبان به عفونت، ایجاد می‌شود [۶]. هنگامی که میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا به بدن حمله می‌کنند، میزبان با فعال کردن پاسخ التهابی پاتوژن‌ها را پاک می‌کند. در سپسیس، یک پاسخ التهابی سیستمیک به دلیل فعال شدن مداوم نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها / مونوسیت‌ها رخ می‌دهد که به آسیب غیرقابل برگشت بافتی و مرگ منجر می‌شود [۷].

مکانیسمی که باکتری‌ها باعث ایجاد سپسیس و شوک سپتیک می‌شوند شامل اجزای باکتری (دیواره سلولی، محصولات ترشح باکتریایی) و پاسخ‌های میزبان (حساسیت، واکنش اولیه (ایمنی)، واکنش ثانویه (بافتی) و غیره) می‌شود. در ابتدا، بسیاری از مطالعات نشان دادند میکروارگانیسم‌های اصلی عامل سپسیس باکتریایی، باکتری‌های گرم منفی هستند [۸]. کشت خون، استاندارد طلایی برای تشخیص سپسیس است، اما ممکن است ۴۸ تا ۷۲ ساعت زمان برد و این گاه باعث از دست دادن زمان طلایی جهت شروع درمان سپسیس در سوختگی و موجب بالا رفتن آمار مرگ‌ومیر می‌شود [۹، ۱۰]. شروع اولیه درمان ضد میکروبی برای بهینه‌سازی نتایج بسیار مهم است، اما درمان اضافی عوارض جانبی، مقاومت میکروبی و هزینه‌ها را افزایش می‌دهد. بنابراین تمایز سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم منفی از گرم مثبت به‌منظور اجرای پروتکل‌های آنتی‌بیوتیک‌درمانی مناسب درمان اولیه قبل از مشاهده کشت خون مثبت اهمیت ویژه‌ای دارد [۱۰]. برنامه‌های نظارت ضد میکروبی به‌شدت بر پروتکل‌های درمانی که توسط نشانگرهای زیستی هدایت می‌شوند، متکی هستند [۱۱].

پروکلسیتونین سرم^۲ (PCT) به‌طور قابل توجهی در عفونت‌های باکتریایی افزایش می‌یابد و می‌تواند به تشخیص و پیش‌آگهی سپسیس کمک کند [۱۲، ۱۳]. سطح پروکلسیتونین سرم در

3. C-reactive protein
4. White Blood Cell Count (WBC)

1. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)
2. Procalcitonin(PCT)

جمع‌آوری داده‌ها

یافته‌ها

جمعیت‌شناسی و ویژگی‌های بالینی بیمار

در مجموع ۱۱۷ بیمار سوختگی با کشت خون مثبت و تشخیص بالینی سپسیس براساس معیارهای انجمن سوختگی آمریکا در این مطالعه وارد شدند. میانگین سنی بیماران $70/28 \pm 59/79$ ماه و میانگین درصد سوختگی $40/55 \pm 14/92$ درصد بود. اکثر بیماران مرد ($70/3$ درصد) و $29/7$ درصد زن بودند. همچنین 44 مورد ($37/3$ درصد) از بیماران دچار سوختگی درجه ۲، 72 مورد (61 درصد) سوختگی درجه ۳ و ۱ مورد ($0/8$ درصد) سوختگی درجه ۴ بودند. بیشترین علت سوختگی، حرارت ($85/6$ درصد) بود. میانگین وزن بیماران $22/55 \pm 15/33$ کیلوگرم و میانگین مدت اقامت $19/11 \pm 83/20$ روز بود. در طول مدت بستری، 23 بیمار ($19/5$ درصد) فوت کردند.

جدایه‌های باکتریایی و ویژگی‌های عفونت

بیشترین نوع و فراوانی باکتری‌های جدا شده از کشت خون، به ترتیب گونه‌های اسینتوباکتر ($24/8$ درصد)، گونه‌های سودوموناس ($23/1$ درصد)، استافیلوکوک کواگولاز منفی ($22/2$ درصد)، استافیلوکوکوس اورئوس ($17/9$ درصد) و گونه‌های کلبسیلا ($12/0$ درصد) بودند. در مجموع 47 بیمار ($39/8$ درصد) دارای باکتری گرم مثبت بودند.

یافته‌های آزمایشگاهی و سطوح پروکلسیتونین

بین ۲ گروه از نظر سن، وزن، جنس، نوع سوختگی، بروز عفونت ریه، نارسایی کلیه و بیماری‌های زمینه‌ای تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P < 0/05$). بالین حال، درصد سوختگی کل سطح بدن^۶ (TBSA)، درجه سوختگی، قند خون^۷، طول مدت بستری^۸، پروکلسیتونین، کراتینین^۹، پروتئین واکنشی C در گروه گرم منفی بالاتر بود ($P < 0/05$). سطوح پروکلسیتونین در سپسیس گرم منفی (میانگین پروکلسیتونین: $14/58$ نانوگرم در میلی لیتر) در مقایسه با سپسیس گرم مثبت (میانگین پروکلسیتونین: $4/62$ نانوگرم در میلی لیتر) به‌طور قابل توجهی بالاتر بود. نتایج تست‌های آزمایشگاهی بیمار در **جدول شماره ۱** ثبت شده است. بیماران مبتلا به سپسیس گرم منفی دارای میزان مرگ‌ومیر 31 درصد در مقایسه با 2 درصد در گروه گرم مثبت بودند.

داده‌ها از فایل‌های پایگاه داده بالینی، شامل سن، جنس، علت سوختگی، آسیب استنشاقی، تهویه مکانیکی، مدت بستری در بیمارستان و ICU، درجه سوختگی، درجه حرارت، شدت سوختگی، سابقه آنتی‌بیوتیک، عفونت جریان خون، سطح پروکلسیتونین، میزان رسوب گلبول قرمز^۵، شمارش کامل خون، پروتئین واکنشی، قند خون، کراتینین، نیتروژن اوره خون و بیماری‌های همراه استخراج شدند.

تعاریف

سوختگی شدید به‌عنوان سوختگی‌های عمقی (درجه ۲، ۳ و ۴) با یا بدون آسیب استنشاقی تعریف شد. تشخیص سپسیس براساس معیارهای انجمن سوختگی آمریکا بود که نیاز به کشت خون مثبت به اضافه حداقل ۳ علامت بالینی (دمای < 39 درجه سانتی‌گراد یا $> 36/5$ درجه سانتی‌گراد، ضربان قلب < 110 ضربه در دقیقه، تاقی پنه < 25 ضربه در دقیقه، ترومبوسیتوپنی، هیپرگلیسمی، عدم تحمل تغذیه) داشت.

تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی

حداقل ۳ نمونه خون در هفته برای اندازه‌گیری پروکلسیتونین در ساعت ۷ تا ۸ صبح جمع‌آوری شد. حداکثر، حداقل و میانه پروکلسیتونین در اولین هفته پس از سوختگی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. پروکلسیتونین با لومینسانس شیمیایی (Exdia TRF Plus) اندازه‌گیری شد. کشت خون با استفاده از روش‌های استاندارد (Hispan Lab) انجام شد. میزان رسوب گلبول‌های قرمز به‌صورت دستی اندازه‌گیری شد. بیوشیمی توسط اتوآنالایزر (BT 1500) انجام شد. الکترولیت‌ها (تست‌های سدیم و پتاسیم) نیز توسط دستگاه XD آنالیز شدند.

روش‌های آماری

متغیرهای کمی با معیارهای مکان (میانگین، میانه، حداقل، حداکثر) و پراکندگی (خطای استاندارد، محدوده) خلاصه شدند. داده‌های ناپارامتریک با استفاده از آزمون یو من‌ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. متغیرهای کیفی با آزمون کای اسکور پی‌یرسون مقایسه شدند. برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد و $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. سطح پروکلسیتونین در روز اولین کشت خون مثبت از نظر ارتباط با باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت ارزیابی شد.

6. Total Body Surface Area (TBSA)
7. Blood Sugar (BS)
8. Length of Stay (LOS)
9. Creatinine (Cr)

5. Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)

جدول ۱. مقایسه نتایج تست‌های آزمایشگاهی ۲ گروه بیماران با کشت خون گرم مثبت و گرم منفی

نام متغیرهای آزمایشگاهی	گرم مثبت				گرم منفی				مقدار احتمال
	میانگین±انحراف معیار	کمینه	بیشینه	میانگین±انحراف معیار	میانگین	کمینه	بیشینه		
شمارش کامل سلول های خون (CBC)	۱۷۱۸۴/۸۹±۵۱۶۲/۶۹	۸۷۰۰/۰۰	۳۱۱۰۰/۰۰	۱۸۵۳۱/۴۳±۱۸۴۲/۳۴	۱۸۹۵۰/۰۰	۳۲۰۰/۰۰	۴۰۱۰۰/۰۰	۰/۰۲۸**	
هموگلوبین(Hb)	۱۲/۱۵±۱/۹۶	۸/۱۰	۱۶/۱۰	۱۲/۴۰±۳/۰۸	۱۲/۱۰	۵/۱۰	۲۱/۵۰	۰/۵۶۰**	
پلاکت ها (PLT)	۳۲۵۵۴/۱۹±۱۴۰۸۴۰/۱۵	۲۹۸۰۰۰/۰۰	۸۰۳۰۰۰/۰۰	۲۸۲۱۴۲/۸۶±۱۴۴۵۵/۵۲	۳۷۲۵۰۰/۰۰	۱۷۰۰۰/۰۰	۶۲۵۰۰۰/۰۰	۰/۱۷۱*	
پروتئین واکنشی	۳۲/۶۸±۱۲/۵۷	۳۲/۰۰	۷۶/۰۰	۵۳/۷۸±۲۲/۳۲	۴۸/۰۰	۱۲/۵۰	۱۲۴/۰۰	<۰/۰۰۱*	
کراتینین	۰/۵۷±۰/۱۹	۰/۵۰	۱/۱۰	۰/۶۷±۰/۲۵	۰/۶۰	۰/۴۰	۱/۸۰	۰/۰۱۴*	
نیترژن اوره خون	۱۶/۰۴±۶/۸۴	۵/۰۰	۳۲/۰۰	۱۷/۱۶±۹/۴۷	۱۵/۰۰	۵/۰۰	۴۲/۰۰	۰/۸۷۴*	
سدیم (Na)	۱۳۷/۶۸±۴/۲۰	۱۳۷/۰۰	۱۴۸/۰۰	۱۳۶/۶۱±۵/۱۴	۱۳۶/۵۰	۱۲۸/۰۰	۱۴۸/۰۰	۰/۲۷۸*	
پتاسیم (K)	۳/۸۵±۰/۴۶	۳/۷۰	۵/۳۰	۳/۶۶±۰/۵۴	۳/۷۰	۲/۵۰	۵/۰۰	۰/۰۴۸*	
قند خون	۱۲۶/۳۶±۵۱/۷۲	۱۱۲/۰۰	۲۴۲/۰۰	۱۴۲/۵۹±۴۸/۵۶	۱۲۶/۵۰	۷۰/۰۰	۳۷۵/۰۰	۰/۰۲۸*	
پروکلسیتونین	۴/۶۲±۳/۶۹	۲/۵۰	۱۵/۶۰	۱۴/۵۸±۱۲/۶۷	۱۰/۲۳	۰/۱۴	۳۵/۷۰	۰/۰۰۰*	

مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران

* یو من ویتنی، ** تی تست مستقل

عملکرد تشخیصی پروکلسیتونین

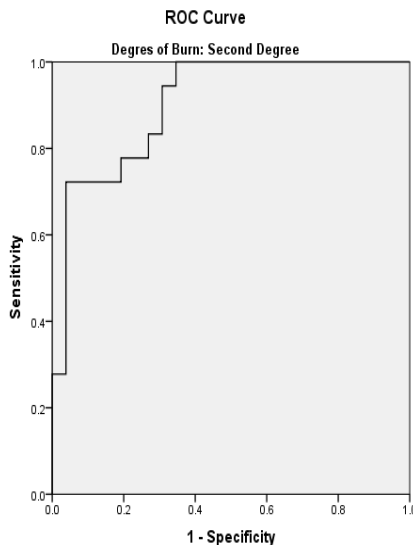
برای تعیین پیش آگهی ۳/۱۵ نانوگرم در میلی لیتر، با حساسیت ۸۴/۳ درصد و ویژگی ۵۷/۴ درصد بود. ارزش اخباری مثبت ۷۴/۷ درصد و ارزش اخباری منفی ۷۱/۱ درصد بود (جدول شماره ۲). ارزش تشخیصی پروکلسیتونین برای نتایج رنگ آمیزی گرم نیز براساس درجه سوختگی ارزیابی شد و مساحت زیر

منحنی ROC برای پروکلسیتونین ناحیه زیر منحنی مشخصه عملکرد گیرنده ۰/۷۶۲ (۹۵% CL: ۰/۶۸۱-۰/۸۵۲) را نشان می دهد (تصویر شماره ۱). مقدار برش بهینه برای پروکلسیتونین

جدول ۲. محاسبه حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی پروکلسیتونین برای تشخیص کشت خون با باکتری های گرم منفی

مقدار کل	PCT		شاخص آماری	
	۳/۱۵<	۳/۱۵>		
۴۷	۲۰	۲۷	Count	مثبت
۱۰۰/۰	۳۲/۶	۵۷/۴	% within Gram.pos/neg	
۴۰/۲	۲۵/۳	۷۱/۱	% within pct3.15	
۷۰	۵۹	۱۱	Count	منفی
۱۰۰/۰	۸۴/۳	۱۵/۷	% within Gram.pos/neg	
۵۹/۸	۷۴/۷	۲۸/۹	% within pct 3.15	
۱۱۷	۷۹	۳۸	Count	کل
۱۰۰/۰	۶۷/۵	۳۲/۵	% within Gram.pos/neg	
۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	% within pct 3.15	

مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران

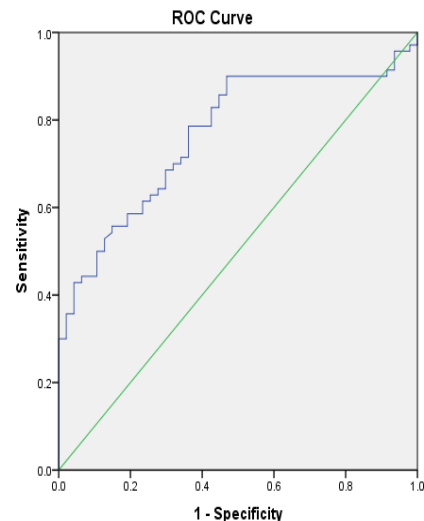


مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۲. منحنی ROC برای ارزش تشخیصی پروکلستونین برای رنگ آمیزی گرم منفی در سوختگی درجه ۲

بحث

این مطالعه توانایی پروکلستونین را برای تمایز بین سپسیس باکتریایی گرم منفی و گرم مثبت ارزیابی کرد. مادر یافتیم بیماران سوختگی مبتلا به سپسیس گرم منفی به طور قابل توجهی درصد سوختگی بیشتری نسبت به بیماران مبتلا به عفونت های گرم مثبت داشتند (۴۵ درصد در مقابل ۳۴ درصد، $P < 0.001$). این یافته با تحقیقات پیشین همخوانی دارد که نشان می دهند باکتری های گرم منفی، مانند *Pseudomonas aeruginosa*



Diagonal segments are produced by ties.

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۱. منحنی ROC برای ارزش تشخیصی پروکلستونین برای نتیجه رنگ آمیزی گرم

منحنی مشخصه عملکرد گیرنده 1^0 (AUROC) 0.904 (0.991) - 0.817 (CL: 95%) را به دست آورد (تصویر شماره ۲). مقدار برش بهینه برای پروکلستونین برای تعیین پیش آگهی $3/00$ نانوگرم در میلی لیتر، با حساسیت $88/9$ درصد و ویژگی $69/2$ درصد بود. ارزش اخباری مثبت $66/7$ درصد و ارزش اخباری منفی 90 درصد برای باکتری های گرم منفی بود (جدول شماره ۳).

10. Area Under the Receiver Operating Characteristic (AUROC)

جدول ۳. محاسبه حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی پروکلستونین برای تشخیص کشت خون با باکتری های گرم منفی در سوختگی های درجه ۲

مقدار کل	PCT		شاخص آماری	
	$3 <$	$3 >$		
۲۶	۸	۱۸	Count	
۱۰۰/۰	۳۰/۸	۶۹/۲	% within Gram.pos/neg	+
۵۹/۱	۳۳/۳	۹۰/۰	% within VAR00001	
۱۸	۱۶	۲	Count	
۱۰۰/۰	۸۸/۹	۱۱/۱	% within Gram.pos/neg	-
۴۰/۹	۶۶/۷	۱۰/۰	% within VAR00001	
۳۴	۲۴	۲۰	Count	
۱۰۰/۰	۵۴/۵	۴۵/۵	% within Gram.pos/neg	کل
۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	۱۰۰/۰	% within VAR00001	

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به سپسیس گرم منفی در مقایسه با افراد مبتلا به عفونت‌های گرم مثبت به‌طور قابل توجهی بالاتر بود (۳۱ درصد در مقابل ۲ درصد، $P=0/001$). این روند با مشاهدات جهانی در جمعیت سوختگی بزرگسالان مطابقت دارد، جایی که سپسیس گرم منفی خطر مرگ را افزایش می‌دهد. ارگاناسم‌های مقاوم به چند دارو، اغلب گرم منفی هستند و بار قابل توجهی برای بیماران بدحال، از جمله بیماران سوختگی ایجاد می‌کنند، اگرچه ارتباط با افزایش مرگ‌ومیر همیشه از نظر آماری معنی‌دار نیست [۲۲]. حدت بالاتر این ارگاناسم‌ها و بار آنتی‌ژنی قابل توجه‌تر ممکن است منجر به نتایج ضعیف‌تر در بیماران شود. باکتری‌های گرم منفی مکانیسم‌های متعددی برای فرار از دفاع ایمنی میزبان، از جمله تولید کپسول و اندوتوکسین دارند. ترکیبی از اختلال سد دفاعی و نقص ایمنی در بیماران سوختگی، محیط مساعدی را برای عفونت‌های شدید گرم منفی ایجاد می‌کند [۲۲].

به‌طور کلی، مطالعه ما با تحقیقات اخیر مطابقت دارد و بر چالش‌های سپسیس گرم منفی در بیماران سوختگی، از جمله وسعت سوختگی بزرگ‌تر، بستری طولانی‌تر در بیمارستان و میزان مرگ‌ومیر بالاتر تأکید می‌کند. شیوع باکتری‌های گرم منفی مقاوم به آنتی‌بیوتیک وضعیت را پیچیده‌تر می‌کنند و نیاز به کنترل مؤثر عفونت و نظارت آنتی‌بیوتیک در مراکز سوختگی را برجسته می‌کند [۸، ۱۹، ۲۲]. در مطالعه ما، پروکلسیتونین حساسیت ۸۴ درصد و ویژگی ۵۷ درصد برای تشخیص عفونت‌های گرم منفی در قطع ۳/۱۵ نانوگرم در میلی‌لیتر نشان داد. این نتیجه با مطالعه گوئو و همکاران مطابقت دارد که حساسیت و ویژگی مشابه (۷۰ تا ۸۵ درصد) را برای تشخیص سپسیس گرم منفی در بیماران بدحال گزارش کردند [۲۳].

در حالی که پروکلسیتونین یک نشانگر نسبتاً حساس است که نشان‌دهنده التهاب سیستمیک قابل توجه است، اما فاقد ویژگی در شناسایی علت دقیق عفونت است. تجزیه و تحلیل زیرگروه ما نشان داد که کاهش پروکلسیتونین کمتر از ۳ نانوگرم در میلی‌لیتر باعث افزایش حساسیت (۸۹ درصد) و ویژگی (۶۹ درصد) برای سپسیس گرم منفی در بیماران مبتلا به سوختگی درجه دوم شد، اما برای سوختگی‌های درجه سوم قدرت پیش‌بینی کمتری داشت. این تفاوت نشان می‌دهد اثربخشی پروکلسیتونین ممکن است با شدت سوختگی متفاوت باشد که بر نیاز به تحقیقات بیشتر در بین جمعیت‌های سوختگی مختلف تأکید می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند ترکیب پروکلسیتونین با مارکرهای دیگر، مانند شاخص زیستی سپسیس^{۱۱}، ممکن است دقت تشخیصی را برای بیماران سوختگی بهبود بخشد [۲۴]. شواهد پشتیبان از سایر مطالعات، حساسیت پروکلسیتونین را در تشخیص سپسیس گرم منفی از انواع دیگر نشان می‌دهد و بر کاربرد بالقوه آن در هدایت درمان تجربی ضد میکروبی تأکید می‌کند [۲۵-۳۱].

و برخی گرم مثبت‌ها، مانند *Staphylococcus aureus*، در بیماران سوختگی شایع هستند [۱۷]. احتمالاً سطح وسیع‌تر سوختگی، سد پوستی و سیستم ایمنی را به شدت تضعیف می‌کند و زمینه را برای کلونیزاسیون و تهاجم ارگاناسم‌های گرم منفی فراهم می‌سازد. این اختلال ایمنی تکثیر کنترل نشده باکتری‌های گرم منفی را تسهیل می‌کند و چالش‌هایی را در مدیریت عفونت زخم سوختگی و مقابله با مقاومت ضد میکروبی ایجاد می‌کند. علاوه بر این، مطالعه حاضر نشان داد طول مدت بستری در بیمارستان در بیماران مبتلا به سپسیس گرم منفی به‌طور معناداری بیشتر از بیماران فاقد آن بود (۲۳ روز در مقابل ۱۸ روز، $P=0/026$). این نتیجه با مقالات پیشین هم‌راستا است و بیان می‌کند بیماری‌زایی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی عفونت‌های گرم منفی اغلب موجب طولانی‌تر شدن بستری به دلیل بروز عوارض شدید مانند شوک سپتیک، نارسایی تنفسی و اختلال عملکرد کلیوی می‌شود [۱۷، ۱۸].

علاوه بر این ما نشانگرهای التهابی مختلف را بین گروه‌های سپسیس گرم منفی و گرم مثبت مقایسه کردیم. سطوح CRP در گروه سپسیس گرم منفی در مقایسه با گروه گرم مثبت به‌طور قابل توجهی بالاتر بود (۵۴ در مقابل ۳۳، $P<0/001$). این یافته با یک بررسی سیستماتیک مطابقت دارد که نشان می‌دهد سپسیس گرم منفی با غلظت سرمی بالاتر عوامل التهابی و شدت بیماری بیشتر نسبت به سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم مثبت مرتبط است [۸]. افزایش CRP احتمالاً منعکس کننده یک پاسخ التهابی قوی‌تر به اندوتوکسین‌های گرم منفی است که باعث تحریک آزادسازی گسترده سیتوکین و افزایش تولید CRP می‌شود. با این حال در حالی که CRP با اندازه سوختگی و التهاب مرتبط است، ممکن است به‌طور دقیق عفونت شدید یا سپسیس را در سوختگی‌های شدید پیش‌بینی نکند. با این حال ممکن است افزایش CRP با بار و شدت عفونت گرم منفی مرتبط باشد [۱۹].

مطالعه ما نشان داد نشانگرهای اختلال عملکرد اندام، مانند افزایش سطح کراتینین و گلوکز خون، در گروه عفونت باکتریایی گرم منفی بارزتر بود. این یافته با تحقیقات قبلی که ارتباط بین سپسیس گرم منفی، آسیب حاد کلیه و هیپرگلیسمی را نشان می‌داد همسو است [۲۰]. مکانیسم‌های زمینه‌ای احتمالاً شامل آسیب سلولی و اختلال عملکرد میکروسرکولاتوری ناشی از اندوتوکسین‌ها و سایتوکین‌های پیش‌التهابی است. افزایش بار آنتی‌ژنی در سپسیس گرم منفی احتمالاً منجر به آسیب شدید چند اندام می‌شود [۲۰].

مطالعات حیوانی نشان می‌دهد لیپوپلی ساکاریدهای ناشی از باکتری‌های گرم منفی و فاکتور نکروز تومور آلفا می‌توانند مقاومت به انسولین و متابولیسم گلوکز را مختل کنند [۲۱]. در عین حال، لیپوپلی ساکارید ممکن است با ایجاد انقباض عروق و کاهش سیستم آنتی‌اکسیدانی به اختلال عملکرد کلیه کمک کند. در مطالعه حاضر،

نتیجه گیری

تشکر و قدردانی

نویسندگان از کارکنان بیمارستان سوانح سوختگی مرکز پزشکی شهید مطهری به خاطر حمایت‌شان در جمع‌آوری داده‌ها و همچنین از همه شرکت‌کنندگان به خاطر همکاری در این مطالعه تشکر و قدردانی می‌کنند.

مطالعه ما بر تفاوت‌های مهم بین سپسیس گرم منفی و گرم مثبت در بیماران سوختگی اطفال تأکید می‌کند و نشان می‌دهد عفونت‌های گرم منفی معمولاً با سوختگی‌های گسترده‌تر، بستری طولانی‌تر در بیمارستان، افزایش نشانگرهای التهابی، اختلال عملکرد اندام‌ها و به‌طور قابل‌توجهی مرگ‌ومیر بیشتر مرتبط هستند. پروکلسیتونین سرم حساسیت متوسط اما ویژگی کم را برای افتراق سپسیس گرم منفی از گرم مثبت نشان داد. درحالی‌که پروکلسیتونین می‌تواند یک مکمل ارزشمند در مدیریت سپسیس باشد، باید در کنار سایر شاخص‌های بالینی استفاده شود. تحقیقات چندمرکزی بیشتر برای تأیید این یافته‌ها و اصلاح رویکردهای تشخیصی و درمانی، تضمین مدیریت بهینه و نتایج بهبود یافته برای بیماران سوختگی اطفال در معرض خطر سپسیس شدید ضروری است.

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی است که نیاز به بررسی دارد. اول، طرح تک‌مرکزی با حجم نمونه متوسط، تعمیم یافته‌های ما را محدود می‌کند. مطالعات چندمرکزی با گروه‌های بیماران بزرگ‌تر باید این مشاهدات را در بین جمعیت‌های مختلف تأیید کند. دوم، فقدان داده‌ها درمورد نتایج کشت به‌موقع و تجویز آنتی‌بیوتیک مانع از ارزیابی جامع‌تر رابطه بین سویه باکتریایی و نتایج بالینی می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران تصویب شد (کد اخلاق: IR.IUMS.FMD.REC.1401.173).

حامی مالی

این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی، اعتبارسنجی، ویرایش و بررسی، مصورسازی و اجرای پروژه: بهنام ثبوتی؛ روش‌شناسی، تحلیل داده‌ها، تحقیق و تهیه پیش‌نویس اولیه: نعیمه عقیلی و بهنام ثبوتی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

- [1] World Health Organization (WHO). A WHO plan for burn prevention and care [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2008. [Link]
- [2] Weber J, McManus A; Nursing Committee of the International Society for Burn Injuries. Infection control in burn patients. *Burns*. 2004; 30(8):A16-24. [DOI:10.1016/j.burns.2004.08.003] [PMID]
- [3] Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: A systematic review of the literature. *Burns*. 2011; 37(4):549-58. [DOI:10.1016/j.burns.2010.04.013] [PMID]
- [4] Stanojic M, Vinaik R, Jeschke MG. Status and challenges of predicting and diagnosing sepsis in burn patients. *Surgical Infections*. 2018; 19(2):168-75. [DOI:10.1089/sur.2017.288] [PMID]
- [5] Williams FN, Herndon DN, Hawkins HK, Lee JO, Cox RA, Kulp GA, et al. The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. *Critical Care*. 2009; 13(6):R183. [DOI:10.1186/cc8170] [PMID] [PMCID]
- [6] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10. [DOI:10.1001/jama.2016.0287] [PMID] [PMCID]
- [7] Horn DL, Morrison DC, Opal SM, Silverstein R, Visvanathan K, Zabriskie JB. What are the microbial components implicated in the pathogenesis of sepsis? Report on a symposium. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31(4):851-8. [DOI:10.1086/318127] [PMID]
- [8] Tang A, Shi Y, Dong Q, Wang S, Ge Y, Wang C, et al. Prognostic differences in sepsis caused by gram-negative bacteria and gram-positive bacteria: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2023; 27(1):467. [DOI:10.1186/s13054-023-04750-w] [PMID] [PMCID]
- [9] Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010; 23(1):235-51. [DOI:10.1128/CMR.00043-09] [PMID] [PMCID]
- [10] Cabral L, Afreixo V, Meireles R, Vaz M, Frade JG, Chaves C, et al. Evaluation of procalcitonin accuracy for the distinction between gram-negative and gram-positive bacterial sepsis in burn patients. *Journal of Burn Care & Research*. 2019; 40(1):112-9. [DOI:10.1093/jbcr/iry058] [PMID]
- [11] Broyles MR. Impact of procalcitonin-guided antibiotic management on antibiotic exposure and outcomes: real-world evidence. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017; 4(4):ofx213. [DOI:10.1093/ofid/ofx213] [PMID] [PMCID]
- [12] Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Medicine*. 2003; 29(4):579-83. [DOI:10.1007/s00134-003-1664-8] [PMID]
- [13] Lee WS, Kang DW, Back JH, Kim HL, Chung JH, Shin BC. Cut-off value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end-stage renal disease patients. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2015; 30(2):198-204. [DOI:10.3904/kjim.2015.30.2.198] [PMID] [PMCID]
- [14] Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: A patient-level meta-analysis of randomized trials. *Critical Care*. 2018; 22(1):191. [DOI:10.1186/s13054-018-2125-7] [PMID] [PMCID]
- [15] Vincent JL, Van Nuffelen M, Lelubre C. Host response biomarkers in sepsis: The role of procalcitonin. *Methods in Molecular Biology*. 2015; 1237:213-24. [DOI:10.1007/978-1-4939-1776-1_16] [PMID]
- [16] Yiğit E, Demir Yiğit Y. Diagnostic importance of serum C-reactive protein and procalcitonin in sepsis after burn. *International Journal of Burns and Trauma*. 2021; 11(5):391-6. [PMID]
- [17] Lari AR, Alaghebandan R, Akhlaghi L. Burn wound infections and antimicrobial resistance in Tehran, Iran: An increasing problem. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2005; 18(2):68. [PMID]
- [18] Moftian N, Rezaei-Hachesu P, Arab-Zozani M, Samad-Soltani T, Esfandiari A, Tabib MS, et al. Prevalence of gram-negative bacteria and their antibiotic resistance in neonatal sepsis in Iran: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Infectious Diseases*. 2023; 23(1):534. [DOI:10.1186/s12879-023-08508-1] [PMID] [PMCID]
- [19] Jeschke MG, Finnerty CC, Kulp GA, Kraft R, Herndon DN. Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients? *International Journal of Burns and Trauma*. 2013; 3(3):137-43. [PMID]
- [20] Garofalo AM, Lorente-Ros M, Goncalves G, Carriedo D, Ballén-Barragán A, Villar-Fernández A, et al. Histopathological changes of organ dysfunction in sepsis. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2019; 7(Suppl 1):45. [DOI:10.1186/s40635-019-0236-3] [PMID] [PMCID]
- [21] Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2013; 50(1):23-36. [DOI:10.3109/10408363.2013.764490] [PMID] [PMCID]
- [22] Ellithy M, Mitwally H, Saad M, Mathias R, Shaukat A, Elzeer H, et al. Mortality incidence among critically ill burn patients infected with multidrug-resistant organisms: A retrospective cohort study. *Scars, Burns & Healing*. 2021; 7:20595131211015133. [DOI:10.1177/20595131211015133] [PMID] [PMCID]
- [23] Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2015; 349(6):499-504. [DOI:10.1097/MAJ.0000000000000477] [PMID] [PMCID]
- [24] Pavel B, Popescu MR, Skolozubova D, Flutur E, Voiculescu VM, et al. Early low level of procalcitonin is associated with a favorable outcome in a case of a surviving patient with 80% body surface area thermal burn. *The American Journal of Case Reports*. 2021; 22:e934052. [DOI:10.12659/AJCR.934052] [PMID] [PMCID]

- [25] Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J. Serum procalcitonin levels distinguish gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2016; 21:39. [DOI:10.4103/1735-1995.183996] [PMID] [PMCID]
- [26] Niu D, Huang Q, Yang F, Tian W, Li C, Ding L, et al. Serum biomarkers to differentiate gram-negative, gram-positive and fungal infection in febrile patients. *Journal of Medical Microbiology*. 2021; 70(7):001360. [DOI:10.1099/jmm.0.001360] [PMID]
- [27] Liu HH, Zhang MW, Guo JB, Li J, Su L. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria. *Irish Journal of Medical Science*. 2017; 186(1):207-12. [DOI:10.1007/s11845-016-1457-z] [PMID]
- [28] Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Menaccci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Disease Markers*. 2015; 2015:701480. [DOI:10.1155/2015/701480] [PMID] [PMCID]
- [29] Bilgili B, Haliloğlu M, Aslan MS, Sayan İ, Kasapoğlu US, Cinel İ. Diagnostic accuracy of procalcitonin for differentiating bacteraemic gram-negative sepsis from gram-positive sepsis. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*. 2018; 46(1):38-43. [PMID]
- [30] Marik PE, Stephenson E. The ability of Procalcitonin, lactate, white blood cell count and neutrophil-lymphocyte count ratio to predict blood stream infection. Analysis of a large database. *Journal of Critical Care*. 2020; 60:135-9. [DOI:10.1016/j.jcrc.2020.07.026] [PMID]
- [31] Bakhtiar A, Haider Kazmi SJ, Asghar MS, Khurshaidi MN, Mazhar S, Khan NA, et al. Accuracy of procalcitonin levels for diagnosis of culture-positive sepsis in critically ill trauma patients: A retrospective analysis. *Cureus*. 2021; 13(1):e12988. [DOI:10.7759/cureus.12988] [PMID] [PMCID]