

C-REAKTIVNI PROTEIN I PROKALCITONIN KAO DIJAGNOSTIČKI MARKERI SEPSE KOD FEBRILNE ODOJČADI I DECE

Sladana Živojinović¹, Tanja Stojković², Raša Medović², Jelena Nestorović Tanasković², Sanja Knežević³

¹Dom zdravlja „Sveti Đorđe“, Topola

²Pedijatrijska klinika, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

³Institut za neonatologiju, Beograd

C REACTIVE PROTEIN AND PROCALCITONIN AS DIAGNOSTIC MARKERS OF SEPSIS IN FEBRILE INFANTS AND CHILDREN

Sladjana Zivojinovic¹, Tanja Stojkovic², Rasa Medovic², Jelena Nestorovic Tanaskovic², Sanja Knezevic³

¹Health Center „Sv. Djordje“, Topola, Serbia

²Pediatric Clinic, Clinical Center “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

³Institute of Neonatology, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Cilj. Cilj studije bio je da se proceni značaj određivanja C-reaktivnog proteina i prokalcitonina, u dijagnostikovanju sepse kod febrilne dece.

Metode. U studiji su korišćeni podaci iz istorija bolesti 82 deteta (uzrast od 30 dana do 16 godina), koja su lečena na Odeljenju intenzivne nege Klinike za pedijatriju Kliničkog centra „Kragujevac“ u Kragujevcu. Deca su podeljena u dve grupe prema određenim kriterijumima za definisanje sepse. Odmah posle prijema, praćene su vrednosti sedimentacije eritrocita, ukupnog broja leukocita, C-reaktivnog proteina i prokalcitonina, u određenim vremenskim intervalima i njihove vrednosti su analizirane kao pokazatelji kontrole bolesti i uspeha antibiotske terapije.

Rezultati. Sepsa je dijagnostikovana kod 47 (57,32%) dece, kod 31 (37,8%) dijagnostikovane su lokalizovane infekcije respiratornog ili urinarnog trakta, a kod četiri deteta dokazan je serozni meningitis. U grupi sa sepsom vrednosti ispitivanih parametara statistički su značajno više u odnosu na kontrolnu grupu. Najsenzitivniji parametar u dijagnostici sepse jeste prokalcitonin (senzitivnost = 87,2%), dok najmanju senzitivnost pokazuje sedimentacija eritrocita (senzitivnost = 57,4%). Površina ispod ROC krive za C-reaktivni protein iznosi 0,699. Granična vrednost za C-reaktivni protein je 47,25 mg/l, uz senzitivnost 76,6% i specifičnost 53,7%. Površina ispod ROC krive za prokalcitonin iznosi 0,824. Granična vrednost za prokalcitonin je 2,69 ng/ml, uz senzitivnost 87,2% i specifičnost 84,3%. Vrednosti C-reaktivnog proteina i prokalcitonina, primenom odgovarajuće inicijalne antibiotske terapije, snižavaju se već nakon 24 h ili 48 h.

Zaključak. Prokalcitonin i C-reaktivni protein su dobri pokazatelji postojanja sepse kod febrilne dece.

Gljučne reči: prokalcitonin; C-reaktivni protein; infekcija; sepsa; pedijatrija.

UVOD

Infekcije su čest uzrok morbiditeta i mortaliteta u dečijem uzrastu. Evaluacija i tretman dece sa visokom

ABSTRACT

Objective. The aim of this study was to estimate significance of determining C-reactive protein and procalcitonin for diagnosis of sepsis in febrile children.

Methods. Data from medical history of 82 children (30 days to 16 years) who had been admitted into Intensive Care Unit of Pediatric Clinic, Clinical Centre “Kragujevac”, Kragujevac, were used in the study. The children were divided into two groups according to specific criteria for defining sepsis. Immediately after admission, we monitored erythrocyte sedimentation rate (ESR), leukocyte count, C-reactive protein and procalcitonin, in different time intervals and their values were analyzed as indicators of disease control and success of the antibiotic therapy.

Results. Sepsis was diagnosed in 47 (57.32%), localized respiratory and urinary tract infections in 35 (42.68%), and aseptic meningitis in 4 children. In the sepsis group the values of analyzed parameters were statistically higher than those in the control group, which showed similar values in both groups. The most sensitive parameter for diagnosis of sepsis was procalcitonin (sensitivity 87.2%), while ESR showed the least sensitivity (57.4%). The area under ROC curve for C-reactive protein was 0.699. Cut-off value for C-reactive protein was 47.25 mg/l (sensitivity 76.6%, specificity 53.7%). The area under ROC curve for procalcitonin was 0.824. Cut-off value for procalcitonin was 2.69 ng/ml (sensitivity 87.2%, specificity 84.3%). The values of C-reactive protein and procalcitonin decreased only after 24-48h with adequate initial antibiotic therapy.

Conclusion. Procalcitonin and C-reactive protein are respectable indicators of sepsis in febrile children.

Key words: procalcitonin; C-reactive protein; infection; sepsis; pediatrics.

temperaturom bez poznatog uzroka infekcije veliki su izazov za kliničare. Kliničkim pregledom se ne može isključiti ozbiljna bakterijska infekcija. Rana i brza dijagnoza veoma je značajna za pravovremenu i adekvatnu terapiju (1, 2).

Sepsa je klinička manifestacija sistemskog inflamatornog odgovora domaćina na infekciju izazvanu brojnim gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama i karakteriše se kliničkim, hemodinamskim, biohemijskim i inflamatornim odgovorima (3). Mortalitet uzrokovan septičnim stanjem u dečijoj populaciji, bez obzira na modernizaciju intenzivne nege, novije i bolje antibiotike i razumevanje patohistoloških zbivanja u sepsi, i dalje je visok. Prema podacima različitih studija u Americi on iznosi 4,3–10,3% (4).

Kriterijumi definisanja sepse i srodnih stanja u pedijatrijskoj populaciji jesu precizirani, ali se u praksi i dalje smatraju dosta osetljivim i nedovoljno specifičnim, posebno u odojačkom periodu, što može dovesti do pogrešnih ili zakasnelih dijagnoza (5). Kod dece se klinički znaci i sumnja na septično stanje, naročito u velikom broju nejasnih slučajeva, mogu javiti kasno kada već dođe do početne faze otkazivanja više organa i/ili sistema, kada se smrtnost značajno povećava (6). Efikasnost novih strategija lečenja sepse u dečijem uzrastu u direktnoj je vezi s brzinom postavljanja dijagnoze, s obzirom na to da se porast najtipičnijih laboratorijskih parametara javlja već u prvih nekoliko časova od dejstva patogenog agensa (1, 2, 4, 6).

Pored hemokulture, koja predstavlja „zlatni standard“, najznačajniji markeri u dijagnostici sepse jesu prokalcitonin (PCT), C-reaktivni protein (CRP), sedimentacija eritrocita (SE) i ukupan broj leukocita u kompletnoj krvnoj slici (UBL) (7, 8). Sedimentacija eritrocita (SE) jeste jedna od prvih laboratorijskih analiza krvi. Predstavlja brzinu kojom se talože eritrociti u posebno konstruisanoj staklenoj cevčici, izraženu u milimetrima taloga u vremenskoj jedinici (1 h). Uzrok je povećana količina belančevina plazme, fibrinogena i globulina velike molekularne mase, u raznim patološkim stanjima što dovodi do stvaranja tzv. *Rouleaux* formacija eritrocita koje se talože na dno. Normalne vrednosti u dečijoj populaciji kreću se do 10 mm / 1 h, mada se u stanjima težih, sistemskih infekcija i sepse, prema podacima iz literature, ta granica pomera na 30 mm / 1 h (7, 8). Ukupan broj leukocita u kompletnoj krvnoj slici (UBL), iako nespecifičan i nesenzitivan parametar, može ukoliko je povećan da ukaže na postojanje lokalizovane ili sistemске infekcije u organizmu. Normalne vrednosti u dečijem uzrastu iznose od 4 do $10 \times 10^9/l$, mada se tolerišu vrednosti i do $15 \times 10^9/l$, u zavisnosti od uzrasta i stepena hidriranosti deteta (7, 8).

Vrednosti prokalcitonina (PCT), prohormona kalcitonina, koji C-ćelije tiroidne žlezde proizvode i u normalnim stanjima, u serumu su niske ($< 0,1$ ng/ml). Upalni procesi izazivaju ekstratiroidnu proizvodnju PCT-a i njegov nivo se povećava nakon 3–4 sata, dostiže maksimalnu vrednost posle 6 sati i održava se 24–48 sati. Vrednost prokalcitonina manja od 0,5 ng/ml ukazuje na

moguću lokalizovanu bakterijsku infekciju, vrednost 0,5–2 ng/ml na moguću sistemsku infekciju, a 2–10 ng/ml na sigurnu sistemsku infekciju. Vrednosti iznad 10 ng/ml ukazuju na tešku bakterijsku sepsu ili septički šok. Prokalcitonin nije samo dobar dijagnostički i prognostički parametar i marker toka septičkog procesa, već je i dobar marker za procenu uspeha terapijskog tretmana (7–16).

C-reaktivni protein (CRP) je protein plazme, reaktant akutne faze zapaljenja koji proizvode jetra i adipociti. On je visokosenzitivan (86%), a niskospecifičan (46–61%, u zavisnosti od studije) biomarker značajan za razlikovanje bakterijskih od virusnih infekcija. Sinteza CRP-a započinje u hepatocitima. Posle latencije od približno 6 h, serumski nivo se udvostručuje na svakih 8 h, a najviše koncentracije (1.000–10.000 puta više od bazalnih) dostiže između 36 i 48 h trajanja zapaljenskog procesa. Pri uspešnoj antibiotskoj terapiji koncentracija CRP-a se u prva dva dana snizi za 50%, što omogućava praćenje toka bolesti i uspeha terapije. Postoje podaci o značaju merenja serumske koncentracije CRP-a u slučaju sumnje na sepsu, gde merenja treba ponoviti sa razmakom 12–24 h. Normalna koncentracija CRP-a u serumu kod ljudi ima medijanu od 0,8 mg/l, i ispod je 10 mg/l u 99% normalnih uzoraka. Nivoi iznad ove vrednosti su abnormalni i ukazuju na prisustvo bolesti (7, 8, 17, 18).

Publikovane studije o zapaljenskim markerima u sistemskim infekcijama dečijeg doba kod nas nisu česte. Posebno se to odnosi na široku populaciju dece svih uzrasta i na sve zapaljenske parametre, s obzirom na to da preovlađuju istraživanja kod određenih subpopulacija ili samo za određene parametre (12, 13, 17). U svetu, ovakva istraživanja su znatno češća (9–11, 14–16, 18–21), ali ipak postoji potreba za permanentnim praćenjem senzitivnosti i specifičnosti pomenutih parametara u sepsi i promeni njihovih vrednosti u različitim vremenskim intervalima, s obzirom na varijabilnost u kliničkoj slici septičnih stanja u dečijem uzrastu, i na izmenu u obrascu rezistencije bakterija na korišćene antibiotike. Ovakvi podaci mogu da posluže kao osnova za poređenje s drugim zdravstvenim centrima.

Zbog svega navedenog, cilj našeg rada bio je da se proceni značaj merenja prokalcitonina i C-reaktivnog proteina kao dijagnostičkih pokazatelja ozbiljnih sistemskih infekcija i sepse u odnosu na standardne parametre inflamacije, sedimentaciju eritrocita i broj leukocita u perifernoj krvi, kao i da se utvrdi koji je od ovih parametara bolji pokazatelj kontrole bolesti i uspeha terapije.

ISPITANICI I METODE

Urađena je klinička opservaciona studija prospektivnog tipa (22) u periodu od tri godine i šest meseci, od 1. januara 2009. do 1. juna 2012. godine.

Studijom su obuhvaćena 82 pacijenta, uzrasta od 30 dana do 16 godina. Korišćeni su podaci iz istorija bolesti pacijenata hospitalizovanih i lečenih na Odeljenju intenzivne nege Klinike za pedijatriju KC Kragujevac. Pacijente smo klasifikovali u četiri uzrasne kategorije: 1) odojčad (30 dana – 12 meseci), 2) mala deca (1–3 godine), 3) predškolska deca (4–7 godina), 4) školska deca (7–16 godina).

Nakon uzetih anamnestičkih podataka, svi pacijenti su detaljno klinički pregledani. Svoj deci su odmah po prijemu od laboratorijskih parametara krvi urađeni: sedimentacija eritrocita, kompletna krvna slika s leukocitarnom formulom, C-reaktivni protein, prokalcitonin, biohemijske analize (glikemija, urea, kreatinin i dr.), analiza sedimenta urina, gasne analize po Astrupu. Od bakterioloških analiza, u zavisnosti od kliničkog stanja deteta, a pre uvođenja inicijalne antibiotske terapije, urađeni su: bris ždrela i nosa, aspirat na bakteriološki pregled, urinokultura, hemokultura i kod sumnje na meningitis citološke, biohemijske i bakteriološke analize likvora. Prema kriterijumima za uključivanje u studiju (v. dalje), sva deca su svrstana u eksperimentalnu (prisustvo dokazane ili vrlo verovatne sepse) i kontrolnu (druge infekcije) grupu.

Ispitanici su podeljeni u dve grupe, u zavisnosti od toga da li je kod njih došlo do razvoja sepse. U prvu grupu su svrstana sva deca sa klinički i/ili laboratorijski dokazanom sepsom (tj. sindromom sistemskog inflamatornog odgovora na bakterijsku infekciju različite lokalizacije – gornji i donji respiratorni trakt, srednje uho, urinarni trakt, creva, kosti, moždane ovojnice). Za dijagnostikovanje sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) na bakterijsku infekciju neophodno je prisustvo dva ili više od sledećih kliničkih kriterijuma: 1) temperatura (rektalno ili aksilarno merena) $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ili $< 36^{\circ}\text{C}$; 2) tahikardija > 2 standardne devijacije (SD) u zavisnosti od uzrasta (koja može biti odsutna ako postoji hipotermija) ili bradikardija < 10 percentila u zavisnosti od uzrasta; 3) tahipneja > 2 SD u zavisnosti od uzrasta; 4) hipotenzija (sistolni pritisak < 2 SD od normalnog za određeni uzrast).

Pored navedenih za postavljenje dijagnoze SIRS-a izazvanog bakterijskom infekcijom treba da bude prisutan najmanje još jedan od sledećih kriterijuma: izmenjeno stanje svesti (Glazgov koma skor < 11), hipoksemija ($\text{SaO}_2 < 92\%$), oligurija (diureza $< 0,5$ ml/kg/h) i povećanje serumskih laktata (acidoza, $\text{pH} < 7,25$) (5, 23, 24).

Kada su u pitanju laboratorijski kriterijumi za dijagnozu septičnog stanja, neophodno je prisustvo tri ili više sledećih kriterijuma: leukociti u perifernoj krvi $\geq 15 \times 10^9/l$ za leukocitozu, odnosno $< 4 \times 10^9/l$ za leukopeniju (5, 7, 8), prisustvo nezrelih formi leukocita u više od 10% od ukupnog broja u perifernoj krvi (viđeno pod mikroskopom u razmazu periferne krvi) (5, 7, 8, 23, 24),

C-reaktivni protein > 40 mg/l (7, 8, 17–21), prokalcitonin > 2 ng/ml (7–16), sedimentacija eritrocita ubrzana za vrednosti > 30 mm / 1 h (7, 8). Kriterijum za granične vrednosti navedenih parametara (*cut off*) su preuzeti iz navedene literature u cilju inicijalne, kliničke stratifikacije bolesnika u odgovarajuće dijagnostičke kategorije. Pozitivan rezultat hemokulture je definitivna potvrda bakterijemije, i naravno potvrda sepse, ukoliko postoji dovoljan broj navedenih kriterijuma.

Ispitanicima koji predstavljaju kontrolnu grupu dijagnostikovane su lokalizovane infekcije gornjih i/ili donjih respiratornih puteva i urinarne infekcije na osnovu kliničkih pokazatelja i/ili pozitivnih rezultata odgovarajućih kultura (bris ždrela, aspirat na bakteriološki pregled, urinokultura, brisevi spoljašnjih genitalija), a bez ispunjavanja uslova za postavljenje dijagnoze sepse. U kontrolnu grupu smo uvrstili i četiri slučaja dokazanog seroznog meningitisa.

Iz studije su isključena: novorođenčad (zbog drugačije patologije septičnih stanja u odnosu na ostale uzraste) (25) i deca koja su: imala primarne ili stečene imunodefijencije, koristila antibiotsku terapiju u poslednja tri dana pre prijema na kliniku, imala urođene anomalije, druge hronične ili sistemske bolesti, zatim deca koja koriste hroničnu terapiju koja može da utiče na neki od kriterijuma za definisanje sepse (26), ili su vakcinisana u prethodnih sedam dana, sve zbog maskiranja realnog stanja i mogućeg dobijanja neodgovarajućih rezultata.

Prema težini kliničke slike, ispitivani laboratorijski parametri ponavljani su u intervalima od 24 h, 48 h, 4, 7 i 10 dana od početka bolesti i njihove vrednosti analizirane su kao pokazatelji kontrole bolesti i uspeha antibiotske terapije. Odmah posle dobijanja visokih vrednosti zapaljenskih markera i uzimanja potrebnih kultura za bakteriološke preglede u terapiju su empirijski uključeni antibiotici, a kako su pristizali antibiogrami, u indikovanim slučajevima korigovana je antibiotska terapija.

Statistička obrada podataka urađena je u računarskom programu IBM SPSS Statistics 19. Neprekidne varijable predstavljene su u obliku srednje vrednosti \pm standardna devijacija, a kategorijske varijable kao procentualna učestalost pojedinih kategorija. S obzirom na normalnu raspodelu neprekidnih varijabli, koja je dokazana Kolmogorov–Smirnovim testom, koristili smo parametrijsku metodu (Independent Samples T-test) za izračunavanje značajnosti razlike između ovih podataka. Hi-kvadrat test je korišćen za izračunavanje značajnosti razlike između kategorijskih varijabli, a korigovan je (*continuity correction*) kada su u pitanju 2×2 tabele. Povezanost između varijabli ispitivana je pomoću Pirsonovog koeficijenta korelacije. Analizirana je ROC kriva za dva parametra od interesa CRP i PCT, dok su konvencionalni parametri (UBL, SE) prikazani

deskriptivno. Sve analize su procenjivane na nivou statističke značajnosti od $p < 0,05$. Nakon statističke obrade podataka rezultati su prikazani grafički i tabelarno (22, 27).

REZULTATI

Od 82 ispitanika, njih 44 (53,7%) bilo je muškog pola, a 38 (46,3%) ženskog pola. U ispitivanom uzorku bilo je 23 (28,0%) odojčadi, 29 (35,4%) male dece, uzrasta 1–3 godine, 19 (23,2%) predškolske dece, uzrasta 4–7 godina i 11 (13,4%) školske dece, uzrasta 7–16 godina.

Ispitanici su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od toga da li je kod njih došlo do razvoja sepse. Ispitanici koji nisu razvili znake sepse predstavljali su kontrolnu grupu. Septično stanje je dijagnostikovano kod 47 (57,32%) slučajeva. Pored neophodnih kliničkih i laboratorijskih kriterijuma, sepsa je potvrđena pozitivnom hemokulturom kod 13 dece. Kod ostalih 35 (42,68%) slučajeva dijagnostikovane su lokalizovane infekcije gornjih i/ili donjih respiratornih puteva i urinarne infekcije, kao i četiri slučaja seroznog meningitisa, koji zajedno predstavljaju kontrolnu grupu. Njihov broj i procentualna zastupljenost prikazani su u tabeli 1.

U grupi ispitanika sa sepsom, poredeći sa već utvrđenim vrednostima za ove parametre, sedimentacija eritrocita bila je ubrzana kod 27 (57,4%), a normalna kod 20 dece, a broj leukocita povišen kod 32 (68,1%), normalan kod 12 dece i snižen kod tri (6,4%) deteta, tako

Tabela 1. Zastupljenost dece u kontrolnoj grupi prema postavljenoj dijagnozi bolesti.

Dijagnoza	Broj	Procenat
Otitis media ac.	11	31,43%
Bronchopneumonia	10	28,57%
Rhinopharyngitis ac.	5	14,29%
Meningitis serosa	4	11,43%
Angina lacunaris	2	5,71%
Cistitis	2	5,71%
Vulvovaginitis	1	2,86%
Ukupno	35	100,00%

Tabela 2. Srednje vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i njihova senzitivnost u obe ispitivane grupe.

Grupa dece sa sepsom	Laboratorijski parametri			
	SE (mm/h)	UBL ($n \times 10^9/l$)	CRP (mg/l)	PCT (ng/ml)
Srednja vrednost na prijemu	35,63	17,85	108,61	16,53
Učestalost povišenih vrednosti	27/47	35/47	36/47	41/47
Senzitivnost	57,4%	74,5%	76,6%	87,2%
Kontrolna grupa	SE (mm/h)	UBL ($n \times 10^9/l$)	CRP (mg/l)	PCT (ng/ml)
Srednja vrednost na prijemu	21,98	15,85	49,03	2,98
Učestalost povišenih vrednosti	19/35	24/35	15/35	14/35
Senzitivnost	54,3%	68,6%	42,9%	40%

da ukupnu senzitivnost određujemo prema 35 ispitanika kod kojih vrednosti odstupaju od normale, tj. ona iznosi 74,5%. Kada su u pitanju vrednosti CRP i PCT, C-reaktivni protein bio je povišen kod 36 (76,6%), a normalan kod 11 slučajeva, dok je prokalcitonin bio povišen kod 41 (87,2%), a normalan kod njih 6 (tabela 2).

U kontrolnoj grupi sedimentacija eritrocita bila je ubrzana kod 19 (54,3%), a normalna kod 16 dece, a broj leukocita povišen kod 24 (68,6%), a normalan kod 11 dece. C-reaktivni protein bio je povišen kod 15 (42,9%), a normalan kod 20 slučajeva, dok je prokalcitonin bio povišen kod 14 (40%), a normalan kod 21 slučaja (tabela 2).

Poredeći broj dece s povišenim/normalnim vrednostima ispitivanih parametara u ove dve grupe, tj. ispitujući senzitivnost ovih testova, statistički je potvrđeno da je senzitivnost SE i UBL približno podjednaka u obe grupe ($\chi^2 = 2,397$, $p = 1,65$ za SE, odnosno $\chi^2 = 3,817$, $p = 1,27$ za UBL), dok je senzitivnost CRP-a i PCT-a statistički značajno viša u grupi dece sa sepsom u odnosu na kontrolnu grupu ($\chi^2 = 12,474$, $p = 0,02$ za CRP, odnosno $\chi^2 = 6,185$, $p = 0,03$ za PCT).

Vrednosti ispitivanih laboratorijskih parametara dobijenih odmah posle prijema su sledeće: prosečna vrednost SE u grupi dece sa sepsom iznosi $35,63 \pm 6,012$ mm / 1 h, a UBL $17,85 \pm 4,97 \times 10^9 / l$, dok je u kontrolnoj grupi prosečna vrednost SE $21,98 \pm 4,72$ mm / 1h, a UBL $15,85 \pm 3,67 \times 10^9 / l$. Kada su u pitanju vrednosti CRP-a na prijemu, u grupi dece sa sepsom prosečna vrednost bila je $108,61 \pm 19,190$ mg/l, a prosečna vrednost PCT-a iznosila je $16,53 \pm 4,497$ ng/ml, dok je u kontrolnoj grupi prosečna vrednost CRP-a bila $49,03 \pm 8,452$ mg/l, a PCT-a $2,98 \pm 1,174$ ng/ml (srednja vrednost \pm standardna devijacija) (tabela 2).

Poređenjem dobijenih vrednosti, možemo ustanoviti da postoji statistički značajna razlika između srednjih vrednosti SE na prijemu u ispitivanim grupama (T-test = 1,758, $p = 0,017$), kao i između srednjih vrednosti CRP-a (T-test = 2,334, $p = 0,003$), odnosno PCT-a (T-test = 1,928, $p = 0,024$). Jedino srednje vrednosti UBL na prijemu pokazuju približno podjednake vrednosti u obe ispitivane grupe (T-test = 0,653, $p = 0,141$).

Praćenjem korelacije između vrednosti ispitivanih parametara na prijemu, kao i upoređivanjem sa vrednostima ovih parametara uzetih u različitim vremenskim intervalima tokom hospitalizacije kod dece sa sepsom, došli smo do rezultata da jedino postoji srednje jaka pozitivna korelacija između CRP-a i PCT-a ($r = 0,369$, $p < 0,001$).

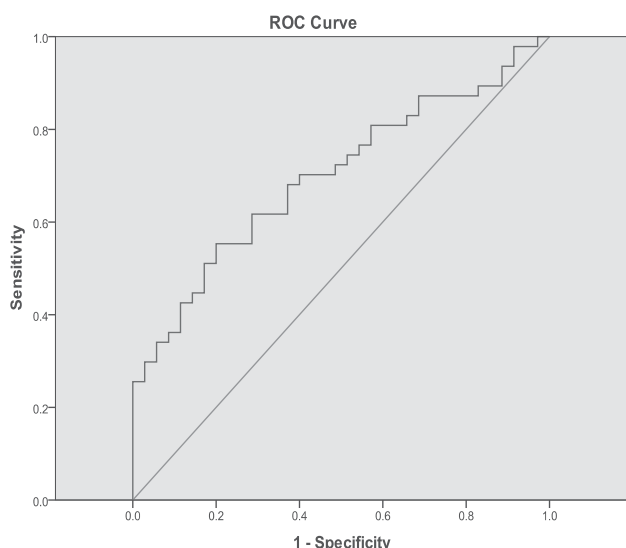
Određivanjem ROC krive za CRP i PCT dobili smo sledeće podatke (slika 1 i 2). Pošto je $p < 0,05$, površina ispod ROC krive za vrednosti CRP-a statistički se značajno razlikuje od površine ispod dijagonale i iznosi 0,699. *Cut off* vrednost za CRP je 47,25 mg/l, uz senzitivnost 76,6% i specifičnost 53,7%. I u slučaju ROC krive za vrednosti PCT-a $p < 0,05$, površina ispod ROC krive se statistički značajno razlikuje od površine ispod dijagonale i iznosi 0,824. *Cut off* vrednost za PCT je 2,69 ng/ml, uz senzitivnost 87,2% i specifičnost 84,3%. Na

slici 3 prikazane su srednje vrednosti parametara izračunatih za intervale od 24h, 48 h, 4, 7. i 10. dana od početka hospitalizacije.

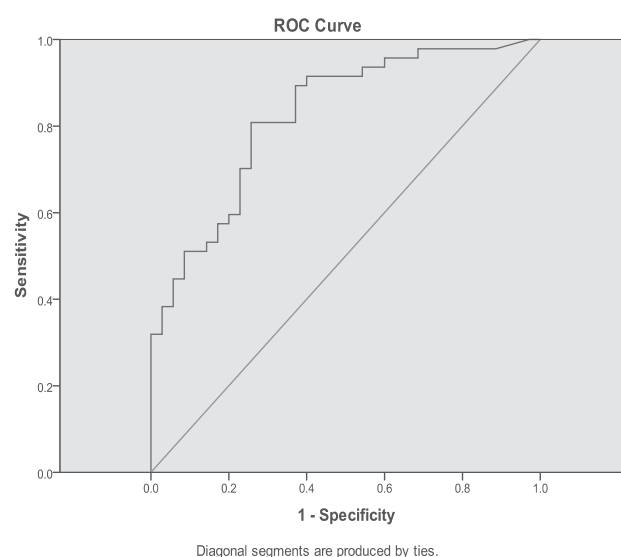
DISKUSIJA

Na osnovu dobijenih podataka možemo zaključiti da obolevanje dece od sepse i različitih lokalizovanih infekcija ne zavisi od pola i uzrasta, zato što su prema uzrasnim grupama procentualno približno podjednako zastupljeni i dečaci i devojčice.

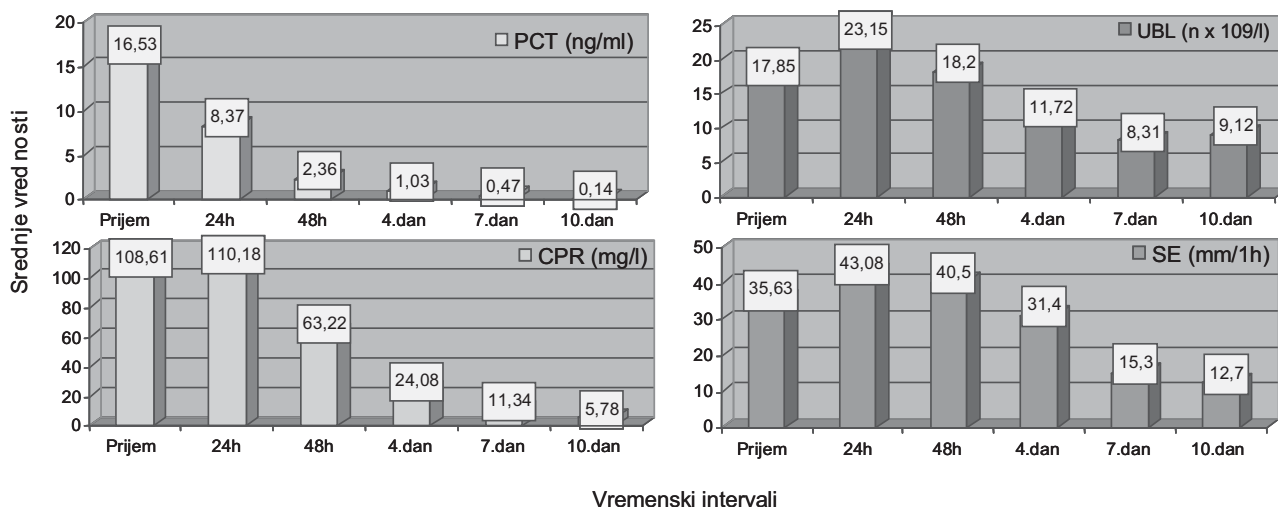
Dobijeni podaci sugerisu da su PCT i CRP vrlo senzitivni u dijagnostikovanju septičnih stanja. Naši rezultati se podudaraju sa rezultatima drugih sličnih istraživanja istraživanjima (CRP je visoko senzitivan, i do 86%, a nisko specifičan, 46–61%, u zavisnosti od studije, dok je senzitivnost PCT-a oko 96%, a specifičnost oko



Slika 1. ROC kriva za C-reaktivni protein.



Slika 2. ROC kriva za prokalcitonin.



Slika 3. Srednje vrednosti PCT-a, CRP-a, UBL-a i SE u grupi dece sa sepsom merene u različitim vremenskim intervalima.

87%, u zavisnosti od studije) (7–21). U našoj studiji, shodno analizi ROC krive, dobili smo da je *cut off* vrednost za PCT u ispitivanom uzorku 2,69 ng/ml, što odgovara senzitivnosti od 87,2% i specifičnosti od 84,3%, dok je *cut off* vrednost za CRP 47,25 mg/l, što odgovara senzitivnosti od 76,6% i specifičnosti 53,7%. Ovakvi rezultati sugerišu da su u otkrivanju septičnih stanja kod dece s povišenom temperaturom $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i PCT i CRP verovatno pouzdaniji dijagnostički pokazatelji u odnosu na SE i UBL. Ipak, između senzitivnosti analiziranih markera postoji relativno mala razlika. Takođe, treba imati u vidu da su *cut off* vrednosti ispitivanih parametara koje smo koristili u studiji relativno visoke. Dodatno, analiza rezultata je pokazala da konvencionalno preporučene *cut off* vrednosti ova dva parametara (korišćenje u inicijalnoj stratifikaciji studijske populacije) unekoliko odstupaju od onih koje su statističkom analizom utvrđene kao vrednosti sa pouzdanijim dijagnostičkim performansama. Razlozi za ovakve diskrapance su najverovatnije u heterogenosti studijskih populacija u istraživanjima dijagnostičke vrednosti ovih parametara. Detaljnija istraživanja, ciljanog dizajna, sa većim brojem ispitanika i detaljnijom statističkom analizom dijagnostičkih performansi SE i UBL (npr. analiza ROC krivih i dijagnostičkog unakrsnog količnika šanse *OR-odds ratio*) je neophodna za definitivne zaključke.

S obzirom na dobijene rezultate da su srednje vrednosti SE, CRP-a i PCT-a na prijemu statistički značajno više u grupi dece sa sepsom u odnosu na kontrolnu grupu, možemo zaključiti da su navedeni parametri značajni, ne samo kao pokazatelji prisustva infekcije, već i njene težine, što u korelaciji s kliničkom slikom, može da doprinese brzoj orijentaciji kliničara i pravovremenom započinjanju antibiotske terapije (4). Praćenjem korelacije između vrednosti ispitivanih parametara na prijemu, kao i upoređivanjem s vrednostima ovih parametara uzetih u različitim vremenskim intervalima tokom hospitalizacije, došli smo do zaključka da jedino postoji srednje jaka pozitivna korelacija između vrednosti CRP-a i PCT-a. To praktično znači da su u većini slučajeva kada postoji septično stanje kod dece, oba parametra povišena i da zajedno pokazuju linearni trend rasta kako se infekcija razvija (22). S obzirom na ovu činjenicu, u slučaju da dođe do klinički evidentnog poboljšanja stanja deteta i ako se antibiogramom potvrdi da je inicijalno data odgovarajuća antibiotska terapija, dovoljno je ponovo kontrolisati samo jedan od parametara, što ima pozitivne efekte i na ukupne troškove dijagnostike septičnog stanja.

Možemo zaključiti da su procalcitonin i C-reaktivni protein senzitivni laboratorijski testovi u dijagnostikovanju septičnih stanja u dečijem uzrastu. Navedeni parametri su značajni, ne samo kao pokazatelji prisustva infekcije već i njene težine. Kada postoji dokazana sepsa kod dece, procalcitonin i C-reaktivni

protein najčešće su zajedno povišeni i zajedno pokazuju trend da linearno rastu kako se infekcija razvija. Integrativno sagledavanje svih relevantnih laboratorijskih parametara u korelaciji sa aktuelnim znacima i simptomima može da omogući pouzdanu dijagnozu sepse kod dece sa febrilnim stanjima.

LITERATURA

1. Koš R, Krstić Z. Infektivne bolesti. U: Stepanović R, ur. Pedijatrija, udžbenik za studente medicine. X izd. Beograd: Savremena administracija, 2001: 445–7.
2. Kočić M. Bakterijske bolesti. U: Mardašić D, ur. Pedijatrija. VII izd. Zagreb: Školska knjiga, 2003: 458–68.
3. Živančević–Simonović S. Biološki etiološki faktori. U: Živančević–Simonović S, ur. Opšta patološka fiziologija. Kragujevac: Medicinski fakultet, 2002: 235–7.
4. El-Wiher N, Cornell TT, Kisson N, Shanley TP. Management and treatment guidelines for sepsis in pediatric patients. *Open Inflamm J* 201; 4 (Suppl 1-M11): 101–9.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2–8.
6. Berezin EN, Iazzetti MA. Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 396–9.
7. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hariung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 363–8.
8. Standage WS, Wong RH. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 71–9.
9. Fioretto J, Borin F, Bonatto R, et al. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 323–8.
10. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38(Pt 5): 483–93.
11. Meisner M. Procalcitonin (PCT): a new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Stuttgart, New York: Thieme, 2000.
12. Čanović P, Nešić Lj, Tomović M, Čanović D. Dijagnostički i prognostički značaj merenja procalcitonina u toku septičkih stanja. *Med Čas* 2006; 40(3): 52–6.

13. Bajraktarević A, Sporišević L, Khatib H. Prednosti procalcitonina za brzu diferencijaciju bakterijske od virusne infekcije kod djece i dojenčadi. *Timočki Medicinski Glasnik* 2005; 30(3): 119–22.
14. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607–13
15. Fernández López A, Luaces Cubells C, Valls Tolosa C, et al. Use of procalcitonin in a pediatric emergency department in the early detection of invasive bacterial infection in infants. *An Pediatr (Barc)* 2001; 55: 321–8 (in Spanish).
16. Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, Fernandez PJ. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 895–903.
17. Janković B, Veljković D, Pašić S, Rakonjac Z, Jevtić D, Martić J. C reaktivni protein i citokini u dijagnostici neonatalne sepse. *Med Pregl* 2006; 59: 545–9.
18. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235–43.
19. Galleto-Lacour A, Zamora AS, Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003; 112: 1054–60.
20. Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial versus viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875–81.
21. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 672–7.
22. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, eds. *Designing clinical research*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
23. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr* 1993; 123: 657–8.
24. Fischer J, Fanconi S. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in pediatric patients. In: Tibboel D, van der Voort E, eds. *Intensive care in childhood. A challenge to the future*. Berlin: Springer-Verlag, 1996: 239–54.
25. Martinot A, Leclerc F, Cremer R, et al. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 277–81.
26. Meibohm B, Läer S, Panetta JC, Barrett JS. Population pharmacokinetic studies in pediatrics: issues in design and analysis. *AAPS J* 2005; 7: E475–87.
27. Jevtović I. *Medicinska statistika*. Kragujevac: Medicinski fakultet, 2002.