

*Originalni članci /
Original articles*

UPOTREBA BIOMARKERA U PROCENI
ODGOVORA NA ANTIBIOTSKU TERAPIJU
KOD SEPTIČNE DECE

THE USE OF BIOMARKERS IN THE
ASSESSMENT OF THE RESPONSE TO
ANTIBIOTIC THERAPY IN CHILDREN
WITH SEPSIS

Correspondence to:

Dragan Turanjanin

Braće Popović 8, Novi Sad;
dturanjanin@icloud.com;
tel: 0653503609

Anna Uram Benka^{1,2}, Izabella Fabri Galamboš^{1,2},
Nikola Bošković^{1,2}, Nemanja Galetić²,
Miroslava Šimović², Dragan Turanjanin^{1,2}

¹ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija

² Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Ključne reči

Antibiotici; C-reaktivni protein;
Prokalcitonin; Sepsa.

Keywords

Antibiotics; C-reactive protein;
Procalcitonin; Sepsis.

Sažetak

Uvod. Sepsa je važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u dečijem uzrastu. Procenjuje se da je infekcija najčešći uzrok smrti kod dece ispod 5 godina starosti. Kod dece, bez tretmana, sepsa vodi smrtnom ishodu u 80% slučajeva. Tri često upotrebljavana biomarkera za dijagnostiku i monitoring sepse su C-reaktivni protein, prokalcitonin i presepsin. Samostalno, kao i u kombinaciji sa kliničkom slikom, mogu značajno doprineti ranom prepoznavanju i preduzimanju i praćenju adekvatne antibiotske terapije. **Cilj.** Cilj naše studije bio je da se utvrdi ishod lečenja i uticaj primene antibiotske terapije na kretanje vrednosti biomarkera i postojanje razlika u kretanju biomarkera kod dece različitog uzrasta obolele od sepse. **Materijal i metode.** Retrospektivno istraživanje je obuhvatilo ukupno 29 bolesnika koji su razvili akutnu generalizovanu infekciju sa znacima sepse i lečeni na Odeljenju za hiruršku intenzivnu terapiju u periodu od 1.1.2021. do 31.12.2021. godine. Vrednosti razmatranih parametara koji su uzete u obzir su bile određivane inicijalno, te nakon 24h, 48h i 72h od pojave infekcije. **Rezultati.** Najčešći ukupno određivani biomarker je bio C-reaktivni protein (47.60%), zatim prokalcitonin (34.06%), a najređe presepsin (19.70%). Ne postoji statistički značajna razlika ($p>0.05$) u vrednostima C-reaktivnog proteina i prokalcitonina određivanih inicijalno i nakon 72h, bez obzira na korekciju antibiotske terapije. **Zaključak.** Promena antibiotske terapije dovodi do postepenog pada vrednosti C-reaktivnog proteina i prokalcitonina kod novorođenčadi i kod dece starosti do 2 godine, ali ne i kod starije dece.

UVOD

Sepsa je važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u dečijem uzrastu (0-19 godine) širom sveta [1]. Procenjuje se da je infekcija (oko 60%) najčešći uzrok smrti kod dece ispod 5 godina starosti. Svetska zdravstvena organizacija navodi da su 4 najčešća uzroka smrti kod dece uzrasta ispod 5 godina širom sveta: akutne respiratorne infekcije, dijareja, malarija i porođajne komplikacije udružene se prematuritetom (asfiksija i trauma) [2]. Smrtnost od sepse je takođe izraženija kod dece sa komorbiditetima [3]. Bez tretmana, sepsa vodi smrtnom ishodu u 80% slučajeva, a sa tretmanom, mortalitet iznosi približno oko 10 % kod dece do 19 godina starosti. Pacijenti sa hroničnim bolestima imaju veći mortalitet (12.8%) u odnosu na one koji su prethodno bili zdravi [4].

Na osnovu Treće Internacionalne Konsenzus Konference za Sepsu i Septični Šok (Sepsis-3) iz 2016. godine, postavljene su smernice, na osnovu kojih se sepsa definiše kao životno-ugoržavajuća disfunkcija organa kao posledica neadekvatnog odgovora organizma na infekciju, a identifikuje se porastom vrednosti za 2 ili više poena skora Procene Sekvencijalnog Oštećenja Organa (engl. Sequential Organ Failure Assessment score – SOFA score) kod bolesnika sa sumnjom na postojanje infekcije. Pojava septičnog šoka opisuje se u slučaju potrebe da se kod bolesnika sa sepsom primenjuju vazopresori kako bi se vrednosti srednjeg arterijskog pritiska održavale na 65 mmHg ili više, a vrednosti serumskog laktata iznose više od 2 mmol/l, u odsustvu hipovolemije [5].

Normalan odgovor domaćina na infekciju je inflamatorni proces, koji ima za cilj da lokalizuje i kontroliše infekciju. U normalnom inflamatornom odgovoru, proinflatorni proces je regulisan i lokalizovan simultanim antiinflamatornim procesom. Do razvoja sepse dolazi pri disfunkciji normalnog inflamatornog odgovora domaćina na infekciju, pri čemu se prevazilaze njegova uobičajena homeostatska ograničenja i dovede do generalizovanja procesa, odnosno do inflamacije udaljene od izvora infekcije. U patofiziologiju sepse su uključeni i drugi procesi kao što su endotelna disfunkcija, ćelijska smrt, bioenergetski poremećaj i imunoparaliza [6]. U pedijatrijskoj populaciji novorođenčad su najviše imunokompromitovana [7].

Etiološki uzročnici sepse su bakterije, virusi i gljivice [8]. Gram negativni bacili, pre svih *Escherichia coli*, i grupa B streptokoka su daleko najčešći uzročnici rane neonatalne sepse koja se dešava tokom prva 72 sata života [9]. *Listeria monocytogenes* ima veliku sklonost ka trudnicama i njihovim fetusima [10]. Koagulaza negativni *Staphylococcus* je najčešći uzročnik kasne neonatalne sepse koja se dešava nakon prvih 72 sata života pa do kraja prvog meseca [11]. Procentualne zastupljenosti gljivica i virusa kao uzročnika sepse su izuzetno niske i iznose 5.3 % i 2.9 % [12].

Rano i adekvatno postavljanje dijagnoze sepse još uvek predstavlja izazov i problem zbog često nespecifične kliničke slike, niske senzitivnosti laboratorijskih testova koji su na raspolaganju i odložene standardne kulture krvi. Stoga postoje veliki interesi za razvoj novih brzih i senzitivnih dijagnostičkih testova za identifikaciju dece sa infekcijom. Tri često upotrebljavana biomarkera za dijagnostiku i monitoring sepse su C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin (PCT) i presepsin (eng. solubile Cluster of Definition 14 - sCD14) [13]. CRP se sintetiše se u hepatocitima, a sinteza je na početku stimulisana interleukinom 6 (IL-6), a kasnije sinergijom IL-6 i interleukina 1 (IL-1). Senzitivnost C-reaktivnog proteina je niska u ranoj fazi sepse, ali merenje njegove koncentracije 24h i 48h nakon početka infekcije može značajno doprineti postavljanju tačne dijagnoze. Ističe se i značaj određivanja C-reaktivnog proteina u svrhu isključenja infekcije i monitoringa odgovora na antibiotsku terapiju [14].

Nasuprot C-reaktivnom proteinu, prokalcitonin je superiorniji tokom rane faze sepse, jer koncentracija prokalcitonina značajno raste 3-4 h nakon početka infekcije. Produkcija PCT je stimulisana inflamatornim citokinima kao što su faktor tumorske nekroze alfa i IL-6 [13]. PCT se primenjuje i kao prediktivni faktor, pri čemu pojedinačne vrednosti prokalcitonina nemaju prediktivnu vrednost kad je u pitanju ishod sepse, ali, ukoliko se usšeno eliminiše infektivni stimulus, koncentracija prokalcitonina se postepeno vraća ka referentnom ospegu u narednih 5-7 dana. Osim toga, veći mortalitet je povezan sa rastućim ili konstantno visokim koncentracijama prokalcitonina [14]. Pored primene u dijagnostici, PCT se koristi i kao jedan od faktora koji determinišu trajanje i tok antimikrobne terapije [13].

Među novijim biomarkerima u dijagnostici sepse, izdvaja se presepsin kao rani, specifični i senzitivni biomarker. Reč je o malom solubilnom polipeptidu, koji se osim kao dijagnostički marker, primenjuje i kao prediktivni faktor

septične infekcije i kao faktor koji služi proceni ozbiljnosti infekcije. Reč je o biomarkeru korisnom u ranoj dijagnostici sepse, s obzirom da koncentracija presepsina počinje da raste 2h nakon nastanka infekcije, sa dostizanjem 'pik' koncentracija za 3h [16].

Međutim, nijedan dijagnostički test ne može da potvrdi ili odbaci dijagnozu sepse, ali oni u međusobnoj kombinaciji kao i u kombinaciji sa kliničkom prezentacijom sepse mogu značajno doprineti ranom postavljanju tačne dijagnoze i preduzimanju adekvatne antibiotske terapije [17].

CILJ

Cilj naše studije bio je da se utvrdi uticaj primene antibiotske terapije na kretanje vrednosti biomarkera i postojanje razlika u kretanju biomarkera kod dece različitog uzrasta lečene na Odeljenju za hirurški intenzivnu terapiju. Dodatno, ispitivan je ishod lečenja kod dece obolele od sepse.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje predstavlja retrospektivnu studiju odobrenu od strane Etičkog komiteta, tokom koje je analizirana medicinska dokumentacija bolesnika lečenih na Odeljenju za hiruršku intenzivnu terapiju na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu u periodu od 1.1.2021. do 31.12.2021. godine.

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 29 bolesnika koji su razvili akutnu generalizovanu infekciju sa znacima sepse i lečeni na Odeljenju za hiruršku intenzivnu terapiju (HIT). Analizirana je medicinska dokumentacija (istorije bolesti, laboratorijski kartoni i terapijske liste sa HIT-a), a koja su za vreme lečenja dobila infekciju. Uzimani su opšti podaci o bolesnicima, informacije o ishodu i dužini lečenja, kao i podaci o vitalnim parametrima, laboratorijskim analizama i primenjenoj terapiji koja je po potrebi korigovana prema antibiogramu.

Sumnja na sepsu od strane nadležnih lekara postavljena je na osnovu postojanja infektivnog procesa i procenjenim vrednostima SOFA skora koje su išle u prilog ispunjavanju kriterijuma definicije sepse i septičnog šoka. Vrednosti razmatranih parametara koji su u ovom istraživanju uzete u obzir su bile one koje su određivane inicijalno, te nakon 24h, 48h i 72h od pojave infekcije.

Za obradu i analizu podataka korišteni su programi Microsoft Excel i IBM SPSS 20.0. Za podatke koji pokazuju normalnu raspodelu korištene su parametrijske metode, a za podatke koji nisu pokazali normalnu raspodelu korištene su neparametrijske metode. Od statističkih metoda upotrebljene su srednja vrednost, standardne devijacije, Pirsonov r^2 test i Man-Witnijev U test. Pirsonov r^2 test je korišten za detekciju polne razlike u odnosu na ishod lečenja, a Man-Witnijev U test za detekciju razlike u ukupnom broju određivanja biomarkera između preživelih i preminulih i detekciju razlike u vrednostima biomarkera između bolesnika sa korigovanom prema antibiogramu i nekorigovanom antibiotskom terapijom. Vrednosti $p < 0,05$ su smatrane statistički značajnim.

REZULTATI

Ukupno je bilo 17 bolesnika muškog (58.6%) i 12 bolesnika (41.4%) ženskog pola. Prosečna starost bolesnika je bila 1.385±2.342 SD, pri čemu je najmlađi bolesnik imao 0.08 godina a najstariji bolesnik 7 godina. Distribucija bolesnika u 3 starosne grupe i prosečne vrednosti telesne mase (TM) i uzrasta za svaku od tih grupa su prikazani tabelarno (Tabela 1).

Tabela 1. Distribucija bolesnika u 3 starosne grupe

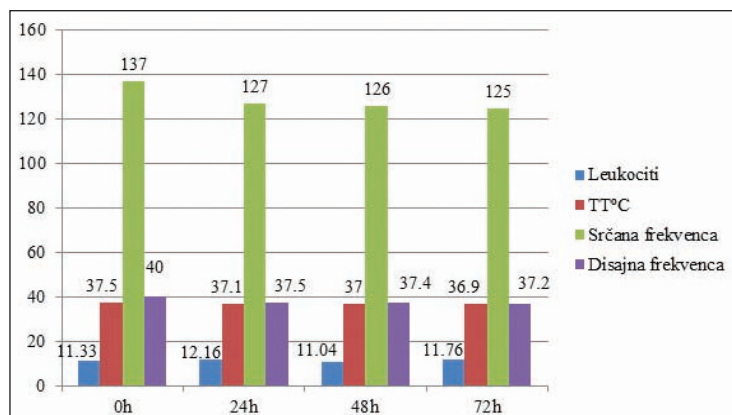
	N	%	Srednja vrednost telesne mase (kg)	Srednja vrednost uzrasta
Novorođenčad	9	31.03	3.21	10 dana
≤ 2 godine	16	55.17	6.40	8 meseci
> 2 godine	4	10.34	26.25	7 godina

Legenda: TT – telesna temperatura

Tabela 2. Korelacije između broja uzorkovanja biomarkera i broja novo uvedenih antibiotika u terapiju

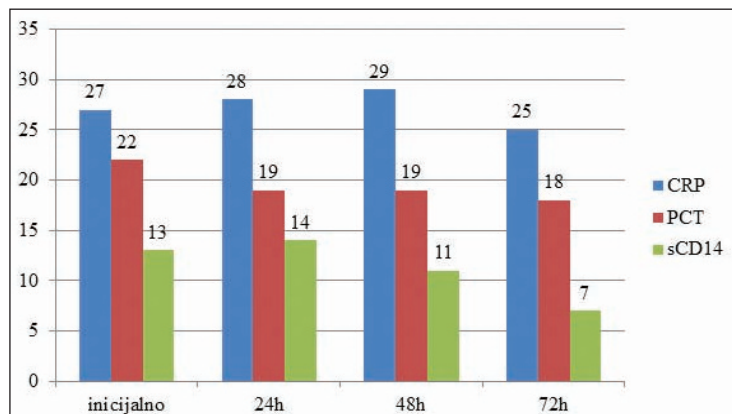
	C-reaktivni protein	Presepsin	Prokalcitonin
Koeficijent korelacije Spearman's rho	-0.004	0.123	0.215
Sig.(2-tailed)	0.984	0.527	0.262

Grafikon 1. Prikaz prosečnih vrednosti parametara infekcije određivanih tokom prvih 4 dana infekcije



Legenda: CRP - C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; sCD14 - soluble Cluster of Definition 14 (presepsin)

Grafikon 2. Prikaz broja određivanja biomarkera tokom prvih 4 dana infekcije



Prosečna dužina boravka u HIT izražena u danima bila je 52.07±41.28 SD. Najkraće zabeleženo vreme boravka u HIT je bilo 5 dana, a najduže 107 dana. U odnosu na ukupan broj dana provedenih u HIT, najčešći dan pojave infekcije je bio 22.90±29.48 SD, dok je kao najraniji, odnosno najkasniji, dan pojave infekcije zabeležen 1, odnosno 104. dan boravka u HIT.

Od ukupno 29 bolesnika koji su dobili infekciju u toku boravka u HIT, 23 (79.3%) bolesnika su preživela, dok je 6 (20.7%) bolesnika preminulo, pri čemu su svi preminuli bolesnici bili ženskog pola. Posmatrajući bolesnike podeljene u 3 starosne grupe, u grupi novorođenčadi i grupi gde su bili bolesnici stariji od 2 godine nije bilo preminulih, dok je 6 bolesnika preminulo u grupi mlađih od 2 godine.

Prosečan broj leukocita po danima se kretao od 11.04-12.06 *10⁹/l, dok su se prosečne vrednosti telesne temperature kretale od 36.9-37.5 °C. Prosečna vrednost srčane frekvence, odnosno disajne frekvence, po danima kretala se od 125 do 137 otkucaja u minuti, odnosno od 37 do 40 respiracija u minuti. Srednje vrednosti leukocita, telesne temperature (TT), srčane frekvence i disajne frekvence određivane inicijalno po pojavi infekcije, zatim nakon 24h, 48h i 72h prikazane su na Grafikonu 1.

Najčešći ukupno određivani biomarker je bio CRP (47.6%), zatim PCT (34.0%), dok je presepsin (19.7%) bio najređe određivani biomarker. U odnosu na broj određivanja pojedinih biomarkera tokom prvih 4 dana infekcije, tokom svih dana CRP je bio najčešće određivani biomarker dok je presepsin bio najređe određivani biomarker. Zbog nedovoljno podataka, vrednosti presepsina nisu uzeti u dalju analizu (Grafikon 2).

Primenom Man-Vitnijičevog U testa ustanovljena je statistički značajna razlika između preživelih i preminulih u ukupnom broju određivanja prokalcitonina (u=25.5, z=-2.45, p=0.01, r=0.45) i presepsina (u=57.5, z=-0.65, p=0.52, r=0.12), dok ta razlika statistički nije bila značajna u odnosu na ukupno određivanje CRP.

Od ukupno 29 bolesnika lečenih u HIT od sepse, kod 19 (65%) bolesnika je korigovana antibiotska terapija nakon pojave infekcije, dok je kod 10 (35%) bolesnika nastavljena prethodna antibiotska terapija. Od ukupno 19 bolesnika kod kojih je u terapiju uveden novi antibiotik, kod 12 (63%) bolesnika su uvedena 2 nova antibiotika, dok je kod preostalih 7 (37%) bolesnika uveden 1 novi antibiotik.

Korelacija između broja uzorkovanja biomarkera i broja novo uvedenih antibiotika u terapiju bolesnika postoji, ali nije statistički značajna (Tabela 2).

Prosečne vrednosti PCT kod dece uzrasta do 2 godine kod kojih je korigovana antibiotska terapija prema antibiogramu su se smanjivale tokom prvih 4 dana infekcije od 12.6 ng/ml, koliko su iznosile prvog dana infekcije, do 2.8 ng/ml koliko su bile četvrtog dana infekcije. Kod dece istog uzrasta kod kojih nije korigovana antibiotska terapija nije zapažen pad nivoa PCT tokom tog perioda. Prosečne vrednosti PCT kod dece uzrasta iznad 2 godine kod kojih je

korigovana antibiotska terapija prema antibiogramu su opadale tokom prva 4 dana infekcije od 3.51 ng/ml, koliko su iznosile prvog dana infekcije, do 0.41 ng/ml koliko su iznosile četvrtog dana. Kod dece istog uzrasta kod kojih nije korigovana antibiotska terapija takođe je zapažen pad nivoa PCT tokom prva 4 dana infekcije, ali su vrednosti PCT bile značajno više. Prosečne vrednosti PCT kod novorođenčadi kod kojih je korigovana antibiotska terapija prema antibiogramu su se smanjivale tokom prva 4 dana infekcije od 2.5 ng/ml, koliko su iznosile prvog dana infekcije, do 0.5 ng/ml koliko su bile 72h od pojave infekcije. Kod dece istog uzrasta kod kojih nije korigovana antibiotska terapija nije zapažen pad nivoa PCT od 1. do 4. dana infekcije, iako su njegove vrednosti bile najniže 4. dana infekcije.

Prosečne vrednosti CRP (mg/ml) kod dece uzrasta do 2 godine, kako onih kod kojih je korigovana antibiotska terapija prema antibiogramu tako i onih kod kojih je nastavljena prethodna terapija, su bile najviše tokom 2. dana infekcije, a najniže 72 h od pojave infekcije. Međutim, vrednosti CRP su bile značajno niže kod dece sa korigovanom terapijom antibioticima prema antibiogramu. Kod dece uzrasta iznad 2 godine kod kojih je korigovana antibiotska terapija prema antibiogramu prosečne vrednosti CRP su se smanjivale tokom prva 4 dana infekcije od 145.3 mg/ml do 33.7 mg/ml, dok su kod dece sa nekorigovanom terapijom prosečne vrednosti CRP bile najviše 3. dana infekcije. Prosečne vrednosti CRP kod novorođenčadi kod kojih je korigovana antibiotska terapija prema antibiogramu su opadale tokom prva 4 dana infekcije od 105.1 mg/ml do 2,8 mg/ml. Kod novorođenčadi sa nekorigovanom terapijom prosečne vrednosti CRP su bile najviše 2. dana infekcije a najniže 4. dana, pri čemu su tokom svih dana te vrednosti bile značajno više nego u grupi novorođenčadi koja su imala korigovanu antibiotsku terapiju.

Primenom Man-Witnijevog U testa nije ustanovljena statistički značajna razlika ($p > 0.05$), kako u grupi bolesnika gde je korigovana antibiotska terapija tako ni u grupi gde je nastavljena prethodna, u vrednostima PCT određivanih inicijalno i nakon 72h (Tabela 3).

Tabela 3. Vrednosti PCT određivane inicijalno i nakon 72h po pojedinim dobnim grupama

	Korigovana terapija AB		Nekorigovana terapija AB	
	Srednja vrednost PCT (ng/ml)	P	Srednja vrednost PCT (ng/ml)	P
Novorođenčad	1.959	>0.05	7.41	>0.05
≤ 2 godine	3.42	>0.05	17.742	>0.05
> 2 godine	0.176	>0.05	0.175	>0.05

Legenda: AB - antibiotici

Tabela 4. Vrednosti CRP određivane inicijalno i nakon 72h po pojedinim dobnim grupama

	Korigovana terapija AB		Nekorigovana terapija AB	
	Srednja vrednost CRP (ng/ml)	P	Srednja vrednost CRP (ng/ml)	P
Novorođenčad	76.13	>0.05	63.01	>0.05
≤ 2 godine	109.58	>0.05	148.142	>0.055
> 2 godine	107.89	>0.05	73.12	>0.05

Legenda: CRP – C-reaktivni protein

Primenom istog testa nije utvrđena statistički značajna razlika ($p > 0.05$) ni u vrednostima CRP određivanih inicijalno i nakon 72h, kako kod bolesnika sa korigovanom antibiotskom terapijom tako ni kod bolesnika sa nastavljenom prethodnom terapijom (Tabela 4).

DISKUSIJA

Sepsa je vodeći uzrok smrti dece širom sveta. Iako je terapija kritično obolelih od sepse danas značajno napredovala, mortalitet povezan sa sepsom još uvek ostaje neprihvatljivo visok [18]. Velika internacionalna studija prevalencije sepse u pedijatrijskim jedinicama intenzivne terapije (engl. Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies - SPROUT) navodi da je prevalencija sepse bila 8.2% [19]. U našoj studiji, mortalitet je iznosio 20.7%, u odnosu na 29 bolesnika koji su za vreme lečenja u HIT tokom 2021. godine dobili infekciju, pri čemu su svi preminuli bolesnici bili u uzrasnoj grupi ≤ 2 godine. Po studiji Watsona i saradnika godišnja stopa mortaliteta od sepse kod bolesnika sa već postojećom bolešću je iznosila 12.8%, dok je kod prethodno zdravih bolesnika ta stopa bila značajno niža, 7.8% [20].

U našoj studiji, 58.6% bolesnika obolelih od sepse je bilo muškog pola, odnosno 41,4% ženskog pola. Lakbar i saradnici [21] navode da postoji polna razlika u obolevanju od sepse i septičnog šoka, tačnije, oba stanja su češća kod muškog pola, što je bar parcijalno objašnjeno različitim intracelularnim putevima nakon interakcije patogena sa odgovarajućim ćelijskim receptorima. U poređenju sa starijom decom, odojčad imaju veću incidencu ozbiljne sepse, ali je ona uglavnom virusne etiologije i većina njih preživljava hospitalizaciju [22]. Veća incidenca sepse u periodu novorođenčeta i odojčeta svakako je povezana i sa još uvek nezrelom funkcijom imunog sistema u tom dobu [7].

S obzirom da su pacijenti iz naše studije dobili infekciju tokom lečenja u HIT, iste spadaju u grupu nozokomijalnih infekcija. Nozokomijalne infekcije su najčešća komplikacija povezana sa hospitalizacijom i njihova prevencija je upravo jedna od strategija za prevenciju sepse. Približno 10% hospitalizovanih pacijenata dobije infekciju kao komplikaciju tokom lečenja. U Sjedinjenim Američkim Državama

sepsa je vodeći uzrok intrahospitalinih smrtnih slučajeva uz troškove zdravstvene zaštite bolesnika koji iznose više od 24 milijarde dolara godišnje [23]. Veća upotreba invazivnih uređaja i tehnologije tokom lečenja doprinosi povećanom riziku od infekcije, a ovi bolesnici umiru uglavnom od gram negativne sepse [24]. Prosečno vreme boravka u HIT u našoj studiji bilo je 52 dana, pri čemu 22. dan predstavljao prosečan dan boravka u HIT kad se pojavila infekcija.

Sepsa bi trebala biti prihvaćena kao urgentno stanje u medicini, s obzirom da može rapidno napredovati do šoka i smrti. Danas postoji veliko interesovanje za upotrebom biomarkera u ranoj dijagnostici i monitoringu sepse, s obzirom da klinički simptomi i znaci nisu uvek od pomoći. Dva biomarkera koja se često primenjuju u ovu svrhu su CRP i serumski PCT [13].

Prema jednoj studiji, PCT se pokazao preciznijim u odnosu na CRP u dijagnostici sepse kod novorođenčadi i starije dece [25]. Međutim, PCT nije široko dostupan kao CRP, te je CRP najčešće primenjivan biomarker. U našoj studiji, najčešće određivan biomarker je CRP (47.6%), zatim PCT (34.0%), dok je presepsin bio najređe određivani biomarker (19.7%). Primenom Man-Vitnijevog U testa nije utvrđena statistički značajna razlika u ukupnom broju određivanja CRP ($p>0.05$) između preživelih i preminulih, dok je ta razlika statistički bila značajna kada se radi o PCT i presepsinu ($p<0.05$).

Karlssona i saradnici [26] su ustanovili da su koncentracije PCT veće kod bolesnika sa infekcijom stečenom u zajednici nego kod bolesnika sa nozokomijalnom infekcijom, kao i grupi bolesnika sa pozitivnim hemokulturama u odnosu na grupu bolesnika koji su imali negativne hemokulture. Pojedine studije navode da trajanje antibiotskog tretmana može biti regulisano u skladu sa koncentracijama PCT [13]. Vrednost PCT koja je imala uticaj na smanjenje trajanja terapije antibioticima ili na isključenje pojedinih antibiotika bila je 1 ng/ml. PCT vođena terapija antibioticima nije rezultirala u pogoršanju ishoda bolesti [27]. U našoj studiji, novorođenčad i deca mlađa od 2 godine kod kojih je korigovana terapija antibioticima su imala značajno niže vrednosti PCT bolesnika za vreme boravka u HIT, u odnosu na bolesnike kojima je nastavljena prethodna terapija. Ta razlika nije bila očigledna kod dece koja su bila starija od 2 godine. Kod njih su tokom prvog dana infekcije vrednosti PCT bila značajno niže kod bolesnika koji nisu imali korigovanu terapiju, da bi tokom naredna 3 dana te vrednosti bile značajno niže kod bolesnika sa korigovanom terapijom. U istoj uzrasnoj grupi se nalaze 4 bolesnika sa politraumom, a poznato je da svaka trauma tkiva značajno utiče na vrednosti CRP i PCT-a, što je moglo imati uticaja na razlike u vrednostima PCT između bolesnika sa korigovanom i nekorigovanom terapijom.

U različitim studijama, navodi se različita senzitivnost (50% do 76%) i specifičnost (70% do 76%) CRP u dijagnostici sepse. Najniža senzitivnost CRP postoji na početku infekcije, pri čemu je PCT kao dijagnostički marker

superiorniji u toj fazi. Osim navedenog, pojedine studije navode značaj serijskog određivanja CRP-a u monitoringu odgovora na antibiotsku terapiju i prepoznavanju mogućih komplikacija [28]. U našoj studiji, bolesnici kod kojih je korigovana antibiotska terapija su imale značajno niže vrednosti CRP tokom boravka u HIT, kako u grupi novorođenčadi tako i u grupi bolesnika mlađih od 2 godine. Kod bolesnika starijih od 2 godine, tokom prvih 2 dana infekcije vrednosti CRP su bila značajno više kod onih sa korigovanom antibiotskom terapijom, da bi tokom naredna dva dana bile niže u odnosu na vrednosti kod bolesnika kod kojih terapija nije korigovana. Primenom Man-Witnijevog U testa nije utvrđena statistički značajna razlika u vrednostima CRP ($p>0.05$) i PCT ($p>0.05$) određivanih inicijalno i nakon 72h između bolesnika sa korigovanom i nekorigovanom terapijom antibioticima.

Pored CRP i PCT, presepsin se izdvaja kao jedan od novih biomarkera u dijagnostici sepse, pri čemu Studija AbdAlaziza i saradnika [29] navodi da presepsin može efikasno diferencirati bakterijske i nebakterijske infekcije i da predstavlja rani, senzitivni i specifični marker koji se povećava već tokom prvog dana infekcije. Izuzetak su onkološki bolesnici sa febrilnom neutropenijom gde ne postoji razlika u nivoima presepsina između grupa sa pozitivnim i negativnim hemokulturama [30].

ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata našeg istraživanja, uočava se da promena antibiotske terapije u skladu sa mikrobiološkim indikacijama dovodi do postepenog pada vrednosti C-reaktivnog proteina i procalcitonina kod novorođenčadi i kod dece starosti do 2 godine. Međutim, kod dece starije od 2 godine nije uočena razlika u kretanju biomarkera u odnosu na promenu antibiotske terapije. Takođe, nije ustanovljena značajna razlika u inicijalnim vrednostima CRP i PCT i vrednostima izmerenim nakon 72 časa kod ispitivane dece, bez obzira na korekciju antibiotske terapije i uzrast. Kada je u pitanju mortalitet od sepse u pedijatrijskoj populaciji, najveći udeo mortalitet je zabeležen kod dece uzrasta do 2 godine života.

Abstract

Introduction. Sepsis is an important cause of morbidity and mortality in children. It is estimated that infection is the most common cause of death in children under 5 years of age. Without treatment, sepsis leads to death in 80% of cases. Three commonly used biomarkers for the diagnosis and monitoring of sepsis are C-reactive protein, procalcitonin and presepsin. Independently, as well as in combination with the clinical picture, they can significantly contribute to early recognition and the undertaking and monitoring of adequate antibiotic therapy. **The aim.** The aim of our study was to determine the outcome of treatment and the impact of antibiotic therapy on the trend of biomarker values, and the existence of differences in the trend of biomarkers in children of different ages. **Material and methods.** The retrospective study included a total of 29 patients who developed an acute generalized infection with signs of sepsis and were treated in the Surgical Intensive Care Unit in the period from 01.01.-31.12.2021. The values of the considered parameters were noted initially, and after 24h, 48h and 72h from the onset of infection. **Results.** The most common overall used biomarker was C-reactive protein (47.60%), followed by procalcitonin (34.06%), and then presepsin (19.70%). There is no statistically significant difference ($p>0.05$) in the initial values of C-reactive protein and procalcitonin and after 72h, regardless of antibiotic correction. **Conclusion.** Antibiotic therapy correction leads to a decrease in C-reactive protein and procalcitonin values in children up to 2 years of age, but not in older children.

LITERATURA

1. Wiens MO, Kissoon N, Holsti L. Challenges in pediatric post-sepsis care in resource limited settings: a narrative review. *Transl Pediatr.* 2021;10(10):2666-77.
2. World Health Organization Global Health Observatory. Causes of child mortality. 2024
www.who.int/gho/child_health/mortality/causes/en
3. Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):123-38.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.
5. 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;315:801-10.
6. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(2):77-84.
7. Pieren DKJ, Boer MC, de Wit J. The adaptive immune system in early life: The shift makes in count. *Front Immunol.* 2022;13:1031924.
8. Carrol ED, Ranjit S, Menon K, Bennett TD, Sanchez-Pinto LN, Zimmerman JJ, et al. Operationalizing Appropriate Sepsis Definitions in Children Worldwide: Considerations for the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(6):e263-e271.
9. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, et al. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escheria coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7):e200593.
10. Posfay-Barbe KM, Wald ER. Listeriosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(4):228-33.
11. Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. *Neoreviews.* 2022;23(11):728-55.
12. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Scott Watson R. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis- *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(7):686-93.
13. Mierzchała-Pasierb M, Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring – procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(4):299-305.
14. Chaudhuri PK, Ghosh A, Sinha V, Singh BK, Singh M, Lugova H, et al. The Role of C-reactive Protein Estimation in Determining the Duration of Antibiotic Therapy in Neonatal Sepsis. *Cureus.* 2022;14(10):e30211.
15. Tian BWCA, Agnoletti V, Ansaloni L, Coccolini F, Bravi F, Sartelli M, et al. Management of Intra-Abdominal Infections: The Role of Procalcitonin. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(9):1406.
16. Liang J, Cai Y, Shao Y. Comparison of presepsin and Mid-regional pro-adrenomedullin in the diagnosis of sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):288.
17. Gude SS, Peddi NC, Vuppalapati S, Gopal SV, Ramesh HM, Guse SS. Biomarkers of Neonatal Sepsis: From Being Mere Numbers to Becoming Guiding Diagnostics. *Cureus.* 2022;14(3):e23215.
18. Geroteo JS, Levy M, Gotchac J, Brissaud O, Dauger S. Fluid bolus therapy in pediatric sepsis: a narrative review. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):246.
19. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Critical Care Medicine.* 2001; 29(7):109-116.
20. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2005;6(3):3-5.
21. Lakbar I, Einav S, Lalevé N, Martin-Loeches I, Pastene B, Leone M. Interactions between Gender and Sepsis-Implications for the Future. *Microorganisms.* 2023;11(3):746.
22. Garcia-Gomez E, Gonzalez-Pedrajo B, Camacho-Arroyo I. Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. *Biomed Res Int.* 2013;2013:928-9.
23. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;395(10219):200-11.
24. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(16):1546-54.
25. Kaplan JM, Wong HR. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(2):165-73.
26. Karlsson S, Heikkinen M, Pulkki K, Kolho E. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Critical Care.* 2010;14(6):R205.
27. Mokline A, Sboui S, Saad MB, Eljemi I, Gasri B, Thabet L, et al. [Procalcitonin: The Ideal Biomarker To Guide Initiation, Change and Withdrawal of Antibiotics in Septic Burn Patients?]. *Ann Burns Fire Disasters.* 2023;36(2):125-31.
28. Borowski S, Schors I, Bar-Meir M. Time from symptom onset may influence C-reactive protein utility in the diagnosis of bacterial infections in the NICU. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):715.
29. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:649-56.
30. Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene I. The predictive value of soluble biomarkers and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine.* 2013;62:34-7.