Uloga prokalcitonina u dijagnosticiranju i liječenju akutno teško bolesnih osoba različitih dobnih skupina

Grgat, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:384609

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Marta Grgat

Uloga prokalcitonina u dijagnosticiranju i liječenju akutno teško bolesnih osoba različitih dobnih skupina

Diplomski rad

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Ane Vujaklija Brajković, spec. internista s užom specijalizacijom iz intenzivne medicine i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

FDA – *Food and Drug Administration*, američka Agencija za hranu i lijekove

PCT – prokalcitonin

CT – kalcitonin

CGRP – *calcitonin gene-related peptide*, peptid povezan s kalcitoninskim genom

LPS – lipopolisaharid

IL-6 – interleukin 6

TNF-α – faktor tumorske nekroze alfa

CRP – C-reaktivni protein

SE – brzina sedimentacije eritrocita

APACHE II – *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*, bodovni sustav

SOFA – *The Sequential Organ Failure Assessment*, bodovni sustav

KKS – kompletna krvna slika

AUC – *area under curve*, površina ispod krivulje

APN – akutni pijelonefritis

VUR – vezikoureteralni refluks

SARS-CoV-2 – *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, naziv za novi koronavirus

COVID-19 – *Coronavirus disease 2019*, bolest uzrokovana novim koronavirusom

Sadržaj

Sažetak 1
Summary 2
Uvod 3
Biomarkeri 4
Prokalcitonin 5
Prokalcitonin u sepsi 7
Prokalcitonin kao dijagnostički biomarker sepse 9
Prokalcitonin kao prognostički biomarker sepse 10
Antimikrobno liječenje prema razini prokalcitonina 11
Razlikovanje uzročnika infekcije 15
Upotreba u dječjoj populaciji 17
Prokalcitonin u sepsi u djece 17
Prokalcitonin u zbrinjavanju infekcija mokraćnog sustava u djece 19
Ostale mogućnosti primjene 23
Bakterijski meningitis 23
Infekcije u specifičnih rizičnih populacija bolesnika 23
PCT i COVID-19 24
Zaključak 25
Zahvale 26
Literatura 27
Životopis 34

Sažetak

Uloga prokalcitonina u dijagnosticiranju i liječenju akutno teško bolesnih osoba različitih dobnih skupina

Marta Grgat

Akutno teško bolesne osobe zahtijevaju posebnu liječničku skrb zbog teško narušenih vitalnih funkcija. Osnovu procjene stanja bolesnika čine klinički pregled, stalni nadzor i reevaluacija stanja. Važnu dodatnu pomoć daju dijagnostičke pretrage, u koje spada i određivanje različitih biomarkera. Biomarkeri predstavljaju široku skupinu kliničkih znakova koji se mogu točno izmjeriti, a jedan od njih je i prokalcitonin (PCT). U fiziološkim uvjetima on je prekursor kalcitonina, hormona ključnog za regulaciju kalcija. Tijekom bakterijske infekcije, razina PCT-a u krvi raste zbog utjecaja mikrobioloških endotoksina i upalnih medijatora. Razina PCT-a počinje rasti već za 2-6 sati od početka bolesti, dostiže svoju najveću vrijednost u prvih 6 do 24 sata te se brzo snižava s rezolucijom infekcije. U skupini akutno teško bolesnih pacijenata svih dobnih skupina, PCT se najčešće koristi kao biomarker bakterijske infekcije. Brojna istraživanja u odrasloj populaciji pokazala su dobru točnost PCT-a kao dijagnostičkog i prognostičkog biomarkera sepse. Također ima ulogu u provođenju antibiotskog liječenja, odnosno kao pomoć pri odluci o deeskalaciji i/ili prekidu antimikrobne terapije. Olakšava razlikovanje upale izazvane bakterijom od upalnih stanja virusnog i drugog uzroka. U pedijatrijskoj populaciji, PCT se uglavnom koristi kao dodatni dijagnostički biomarker sepse, uključujući ranu i kasnu novorođenačku sepsu, a manje kao dio strategija za antibiotsko liječenje. Relativno često područje primjene također su uroinfekcije u djece, gdje se PCT koristi kao pokazatelj zahvaćenosti gornjeg dijela mokraćnog sustava. Iako postoji mnogo podataka o korisnosti PCT-a u navedenim područjima primjene, potrebno je provesti još istraživanja, pogotovo u pedijatrijskoj populaciji. Također, važno je naglasiti da svi biomarkeri, pa tako i PCT, mogu predstavljati pomoć pri kliničkom odlučivanju, ali da su unatoč napretku dijagnostike, temeljit klinički pregled i stalni nadzor bolesnika osnove dobre liječničke skrbi.

Ključne riječi: prokalcitonin, biomarker, sepsa, infekcija

Summary

The role of procalcitonin in the diagnosis and treatment of critically ill patients in different age groups

Marta Grgat

Critically ill patients require special medical care due to severely impaired vital functions. The basis for assessing the patient's condition is a clinical examination, constant monitoring and re-evaluation of the condition. Important additional help is provided by diagnostic tests, including biomarkers. Biomarkers represent a broad group of clinical signs that can be accurately measured, and one of them is procalcitonin (PCT). Under physiological conditions, PCT is a precursor of calcitonin, a hormone crucial for calcium regulation. During a bacterial infection, the blood level of PCT rises due to the influence of microbiological endotoxins and inflammatory mediators. PCT levels begin to rise as early as 2-6 hours after the onset of the disease, reach their maximum value in the first 6 to 24 hours, and decrease rapidly with the resolution of the infection. In the group of acutely ill patients of all ages, PCT is most commonly used as a biomarker of bacterial infection. Numerous studies in the adult population have demonstrated good accuracy of PCT as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis. It also has a role in the implementation of antibiotic treatment, i.e. as an aid in deciding on the de-escalation of antimicrobial therapy. Additionally, PCT helps to distinguish inflammation caused by bacteria from other causes, including viruses. In the pediatric population, PCT is mainly used as an additional diagnostic biomarker of sepsis, including early and late onset neonatal sepsis, and less as part of antibiotic treatment strategies. A relatively common area of application is also urinary tract infections in children, where PCT is used as an indicator of upper urinary tract involvement. Although there is a lot of data on the usefulness of PCT in these areas of application, more research is needed, especially in the pediatric population. Also, it is important to emphasize that all biomarkers, including PCT, can be an aid in clinical decision-making, but that despite the progress in diagnostics, thorough clinical examination and constant monitoring of patients still are the basis of good medical care.

Key words: procalcitonin, biomarker, sepsis, infection

Uvod

Akutno teško bolesne osobe zahtijevaju brzu, adekvatnu i kontinuiranu skrb te se zbrinjavaju i liječe u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Izraz koji se u literaturi često koristi za akutno teško oboljelog je i „kritično bolesni pacijent“ (eng. *critically ill patient*). Glavna značajka zdravstvenog stanja ovih bolesnika su teško i značajno narušene vitalne funkcije uključujući respiratorni, kardiovaskularni i/ili središnji živčani sustav (1).

Osnovu procjene stanja bolesnika čine klinički pregled i određivanje vitalnih parametara te stalni nadzor i reevaluacija stanja. Najčešći klinički znakovi koji mogu pobuditi sumnju na akutno teško stanje bolesnika su tahipneja, tahikardija, poremećaj svijesti, hipoksija i hipotenzija. Sepsa i septički šok kao najteži oblik infekcije, akutno zatajenje jetre, akutno zatajenje bubrega te kardiogeni šok samo su neke od dijagnoza u bolesnika koji se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja. Uzrok prijema u jedinicu intenzivne skrbi značajno ovisi o dobi bolesnika. Kardiovaskularne bolesti i sepsa najčešći su uzrok prijema odraslih bolesnika. U djece, dijagnoze se uvelike razlikuju ovisno o uzrastu, što je vidljivo i po podjeli modernih jedinica intenzivnog liječenja na neonatalne i pedijatrijske. Neonatalne skrbe o djeci novorođenačke dobi u koje su uzroci teškog bolesnog stanja često prirođene anomalije te posljedice nedonošenosti: nezrelost pluća, intrakranijalno krvarenje i infekcije. U starije djece neki od češćih uzroka prijema su ozljede, infekcije i otrovanja (2).

Zbog ozbiljnosti navedenih dijagnoza, brza dijagnostika i procjena stanja te što raniji početak liječenja od vitalne su važnosti. Osim kliničkog pregleda, važnu dodatnu pomoć pri dijagnostici i liječenju daju laboratorijske, radiološke, mikrobiološke i ostale pretrage.

Značajnu ulogu pri određivanju dijagnoze i plana liječenja mogu imati i različiti biomarkeri.

Biomarkeri

Biološki markeri, skraćeno biomarkeri, općenito definirano predstavljaju široku podskupinu kliničkih znakova koji se mogu točno izmjeriti. U literaturi nalazimo još nekoliko užih definicija biomarkera koje se uvelike preklapaju. Američka radna skupina za definiciju biomarkera u zdravstvu (eng. *the National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group*) 1998. je godine definirala biomarkere kao karakteristike koje se objektivno mjeri i procjenjuje kao „pokazatelje normalnih bioloških procesa, patogenih procesa ili farmakoloških odgovora na terapijsku intervenciju“ (3). Dvije godine kasnije, Svjetska zdravstvena organizacija u suradnji s Ujedinjenim narodima, a u sklopu Međunarodnog programa za kemijsku sigurnost, određuje biomarkere kao „bilo koju tvar, strukturu ili proces koju se može mjeriti u tijelu ili tjelesnim izlučevinama, a koja utječe na ili predviđa bolest ili njen ishod“ (4). Američka radna skupina osnovana od strane FDA (eng. *Food and Drug Administration*) i NIH (eng. *National Institutes of Health*) donijela je nove definicije 2016. godine te izdala javno dostupan dokument „“Biomarkers, EndpointS, and other Tools” (BEST) resource” koji se kontinuirano nadopunjuje. U njemu, biomarkeri su definirani kao “određene karakteristike koje se mjere kao pokazatelji normalnih bioloških procesa, patoloških procesa ili odgovora na neko izlaganje ili intervenciju” (5). Biomarkeri uključuju široki spektar nalaza, od srčane frekvencije i krvnog tlaka, osnovnih laboratorijskih pretraga pa sve do kompliciranijih laboratorijskih pretraga krvi i drugih tkiva.

Prema više izvora (5–7), biomarkere možemo podijeliti na nekoliko podtipova ovisno o njihovoj primjenjivosti. Jedan može ispunjavati uvjete i za više podtipova, ali važno je onda dokazati korisnost u svakom od područja primjene.

Dijagnostički – otkriva ili potvrđuje prisutnost bolesti ili stanja od interesa, te identificira podtip bolesti (npr. troponin u akutnom infarktu miokarda)

Kontrolni – može se mjeriti serijski za procjenu stanja bolesti ili kao dokaz izlaganja medicinskom proizvodu ili biološkom agensu (npr. razine CD4 kod infekcije virusom humane imunodeficijencije)

Farmakodinamski/biomarker odgovora na liječenje – razina mu se mijenja kao odgovor na izlaganje medicinskom proizvodu ili okolišnom agensu, odnosno kao odgovor na liječenje (npr. vrijednosti krvnog tlaka kod liječenja antihipertenzivima)

Prediktivni – prisutnost ili promjena razine ovog biomarkera ukazuje na veću vjerojatnost povoljnog ili nepovoljnog ishoda liječenja u određenog bolesnika ili u određenoj grupi bolesnika (npr. HER-2 pozitivni tumori dojke imat će koristi od liječenja trastuzumabom za razliku od HER-2 negativnih)

Prognostički – određuju vjerojatnost nekog kliničkog događaja te povrata ili progresije bolesti ili medicinskog stanja od interesa u određenog bolesnika (npr. razina PSA (prostata-specifičnog antigena) u trenutku postavljanja dijagnoze raka prostate)

Sigurnosni – mjeri se prije i/ili poslije izlaganja liječenju kao pokazatelj vjerojatnosti, prisutnosti ili težine otrovanja kao nuspojave liječenja (npr. produženje QT intervala kod primjene antiaritmika)

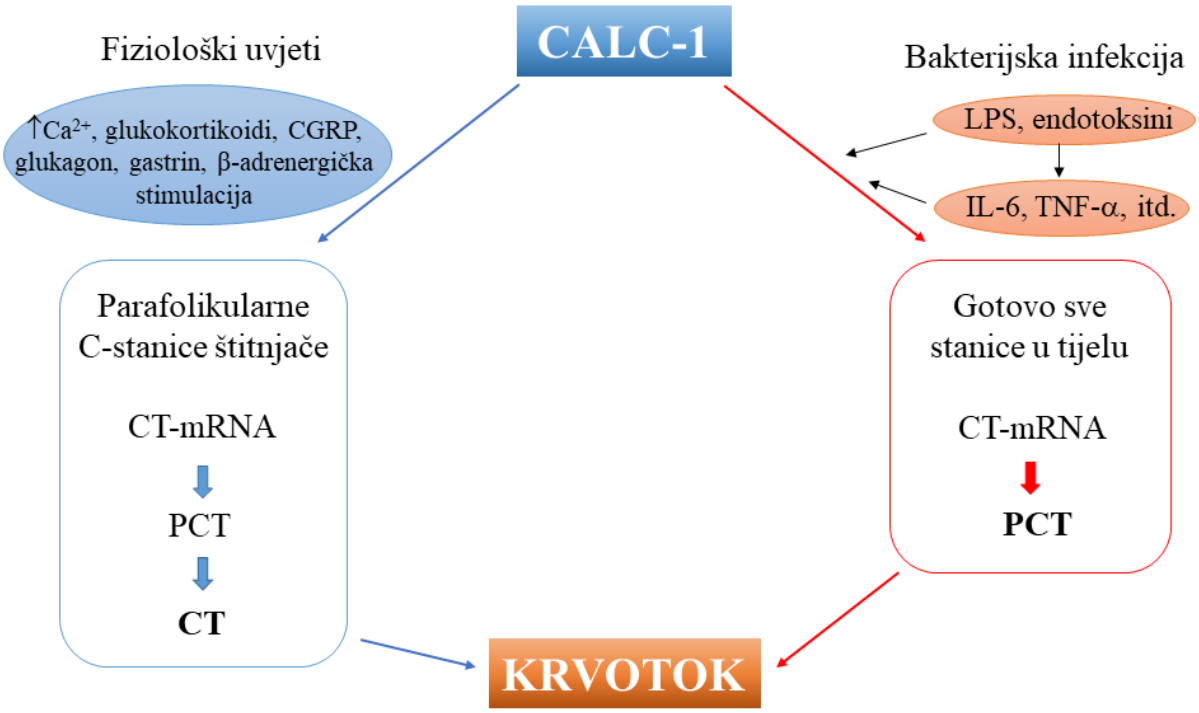
Važno je napomenuti da korisnost i značajnost pojedinog biomarkera uvelike ovisi o njegovoj osjetljivosti i specifičnosti te da se ove vrijednosti moraju uzeti u obzir pri donošenju kliničkih odluka.

Prokalcitonin

U fiziološkim uvjetima, prokalcitonin (PCT) je prekursor kalcitonina (CT), hormona koji se sintetizira u parafolikularnim C-stanicama u štitnjači i ima važnu ulogu u homeostazi kalcija. Kalcitonin su otkrili i imenovali Douglas Harold Copp i B. Cheney 1962. godine (8), dok je postojanje PCT-a kao njegovog prekursora dokazano na životinjskim uzorcima tek 1974. godine u radu Roos i sur., kako navode Moya i sur. (9).

Prokalcitonin se u zdravih osoba proizvodi indukcijom CALC-1 gena lociranog na 11. kromosomu. Faktori koji u fiziološkim uvjetima aktiviraju ovaj gen su povećana razina kalcija, glukokortikoidi, peptid povezan s genom za kalcitonin (eng. *calcitonin gene-related peptide* – CGRP), glukagon, gastrin te β-adrenergička stimulacija. Gotovo sav PCT formiran u parafolikularnim C-stanicama štitnjače se tada konvertira u kalcitonin koji se otpušta u krvotok zbog čega je u zdravih odraslih razina PCT-a u krvi uobičajeno ispod razine detekcije (10,11). Za razliku od fiziološkog stanja, razina PCT-a u krvi tijekom upale raste i ne dovodi do istovremenog porasta razine kalcitonina. PCT se u upali sintetizira u brojnim tkivima tijela putem dva alternativna mehanizma: zbog direktnog utjecaja lipopolisaharida (LPS) i drugih

endotoksina iz mikroorganizama te indirektno uslijed djelovanja upalnih medijatora poput interleukina 6 (IL-6), faktora tumorske nekroze alfa (TNF-α) i sl. (11) (Slika 1.)



Slika 1. Putevi sinteze prokalcitonina (PCT-a) (po uzoru na Vijayan i sur. (11))

Razina PCT-a u infekciji počinje rasti već za 2-6 sati, dostiže svoju najveću vrijednost u prvih 6 do 24 sata od početka bolesti i brzo se snižava s rezolucijom infekcije (11,12). Vrijeme poluraspada PCT-a u tijelu iznosi 22-35 sati (13).

Navedena farmakokinetska obilježja razlikuju PCT od drugih faktora koji se uobičajeno mjere kod sumnje na upalu, primjerice C-reaktivnog proteina (CRP), broja leukocita i brzine sedimentacije (SE) te pokazuju potencijal PCT-a kao ranog biomarkera bakterijske infekcije. Također, broj dostupnih radova koji istražuju mogućnosti njegove upotrebe pozamašan je što dodatno naglašava njegov velik potencijal. Najčešća područja primjene PCT-a u skupini akutno teško bolesnih pacijenata su dodatna sigurnost u postavljanju dijagnoze sepse, praćenje odgovora na antimikrobno liječenje i odluka o trajanju antibiotskog liječenja u svih dobnih skupina te diferencijacija upale bakterijskog, virusnog i neinfektivnog podrijetla.

Prokalcitonin u sepsi

Sepsa i septički šok jedan su od najčešćih razloga prijema bolesnika u jedinicu intenzivnog liječenja. Sepsa je povezana sa značajnim morbiditetom i mortalitetom, pogađa osobe svih dobnih skupina, a prevalencija je visoka diljem svijeta (14). Treći međunarodni konsenzus o definiciji sepse i septičkog šoka (*Sepsis-3*) objavio je 2016. najrecentniju definiciju sepse. Prema njemu, sepsa je po život opasna disfunkcija organa uzrokovana poremećenim odgovorom domaćina na infekciju (15). Smatra se da u velikoj mjeri doprinosi smrtnosti na globalnoj razini, iako se prema lako dostupnim podacima o vodećim uzrocima smrti to ne bi dalo zaključiti. Naime, sepsa kao sindrom nastao posljedično infekciji nije dio standardnih procjena stopa smrtnosti prema uzroku koje provodi Svjetska zdravstvena organizacija. Prema istraživanju *Rudd i sur.* objavljenom u siječnju 2020., u 2017. godini od sepse je bolovalo čak 48.9 milijuna pacijenata, od kojih je 11 milijuna preminulo, što čini čak 19,7% svih smrtnih slučajeva u toj godini (16). Usporedbe radi, po podacima Svjetske zdravstvene organizacije za 2016. godinu, kardiovaskularne bolesti (uključujući ishemijsku bolest srca i cerebrovaskularni inzult) činile su 31,4% uzroka smrti, dok je za maligne bolesti taj postotak iznosio 15,8% (17).

Brzo prepoznavanje sepse i što raniji početak liječenja bolesnika su nužni (18). Klinička sumnja na sepsu i dalje predstavlja osnovni korak u zbrinjavanju bolesnika sa sepsom a temelji se na kliničkom pregledu i mjerenju vitalnih parametara. Važnu ulogu ovdje imaju i različiti bodovni sustavi, poput APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II)* ili SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) skora (Tablica 1.) (19). Prema *Sepsis-3* definiciji klinički se sepsa dijagnosticira kao sumnja ili dokazana infekcija praćena akutnim porastom SOFA skora ≥2 (15).

Usprkos značajnom napretku medicine razlikovanje infektivnog i neinfektivnog sindroma upalnog odgovora, identifikacija uzročnika infekcije i primjena učinkovitog antimikrobnog liječenja i dalje predstavljaju značajan klinički izazov (20). Od laboratorijskih parametara najčešće se određuje kompletna krvna slika (KKS) i razina upalnih biomarkera u krvi. U našem podneblju se kao pokazatelji moguće infekcije najčešće koriste CRP i broj leukocita, dok zlatni standard pri dokazivanju uzročnika u krvotoku predstavljaju hemokulture. Ipak, sve ove pretrage imaju određene prednosti i ograničenja. Primjerice, pozitivan nalaz hemokultura pruža informacije o točnoj vrsti mikroorganizma i njegovoj osjetljivosti na antibiotike. S druge strane, za nalaz hemokultura potrebno je najčešće nekoliko dana te također nije moguće isključiti

kontaminaciju uzorka (20). Također, neka istraživanja pokazuju da je u čak 40-90% bolesnika s pretpostavljenom sistemnom infekcijom nalaz hemokultura negativan (21–23).

Tablica 1. SOFA bodovanje (*The Sequential Organ Failure Assessment Score*) (prilagođeno iz *Ferreira et al.*) (19)

SOFA bod	**1**	**2**	**3**	**4**
Disanje				
PaO_2/FIO_2 (mm Hg)	<400	<300	<200	<100
Koagulacija				
broj trombocita (x 10^9)	<150	<100	<50	<20
Jetra				
bilirubin (µmol/L)	21-33	34–101	102–204	>205
Kardiovaskularni sustav				
hipotenzija (prema MAP-u ili primjeni vazoaktivnih lijekova) *	MAP <70	dopamin ≤5 ili dobutamin	dopamin >5 ili noradrenalin ≤0,1	dopamin >15 ili noradrenalin >0,1
Središnji živčani sustav				
***Glasgow Coma Scale* (GCS)**	13-14	10–12	6–9	<6
Bubreg				
kreatinin (µmol/L) ili količina izlučene mokraće (mL/dan)	110–170	171–300	301–440 ili <500	>440 ili <200

MAP – *mean arterial pressure* (srednji arterijski tlak)
* duljina primjene vazoaktivnih lijekova bar jedan sat (dopamin i noradrenalin µg/kg/min).

PCT i neki drugi biomarkeri poput IL-6 već se nekoliko desetljeća istražuju u razvijenim zemljama kao pomoć pri detekciji infekcije, procjene težine ili čak ishoda bolesti. Zbog relativno visoke cijene dijagnostičkog testa navedeni noviji biomarkeri nisu široko dostupni u svakodnevnom kliničkom radu liječnika u Hrvatskoj.

Prokalcitonin kao dijagnostički biomarker sepse

Brojne studije, uglavnom opservacijskog tipa, istražile su pouzdanost prokalcitonina kao dijagnostičkog biomarkera sepse. Postoji nekoliko sustavnih pregleda i metaanaliza koji su objedinili rezultate ovih studija te dali različite preporuke.

Jedan od prvih sustavnih pregleda s metaanalizom objavljen je 2006. godine. Uzzan i sur. u njemu su objavili da je PCT bolji za identifikaciju sepse od CRP-a. Valja naglasiti da su istraženu populaciju činili isključivo pacijenti u postoperativnoj skrbi te pacijenti koji su pretrpili traumu, što onemogućava generalizaciju ovog zaključka na ostale populacije bolesnika (24).

Često citirana metanaliza koju su 2007. godine proveli Tang i sur. uključivala je 18 istraživanja. Srednja vrijednost osjetljivosti i specifičnosti PCT-a u dijagnosticiranju sepse kod kritično bolesnih pacijenata iznosila je 71% te je zaključak autora bio da razina PCT-a ne može pouzdano razlikovati sepsu od neinfektivnih uzroka sindroma sustavnog upalnog odgovora u teško bolesnih pacijenata odrasle dobi (25).

S druge strane, novija metaanaliza koju su 2013. godine proveli Wacker i sur. dala je drukčije rezultate. Uključivala je 30 istraživanja i 3244 bolesnika, a srednja vrijednost osjetljivosti i specifičnosti PCT-a iznosila je 77%, odnosno 79%. U raspravi studije autori su također kritizirali metaanalizu Tang i sur., navodeći da su rezultati analize bili pristrani zbog selekcijskih kriterija i neadekvatne kvantitativne analize podataka. Zaključak autora bio je da razina PCT-a može uspješno razlučiti sepsu od sindroma sustavnog upalnog odgovora neinfektivnog podrijetla, uz napomenu da se ovaj test mora interpretirati u kontekstu s kliničkom slikom te, kada je to moguće, s mikrobiološkim pretragama (26).

Kondo i sur. objavili su 2019. godine sustavni pregled i metaanalizu studija koje ispituju dijagnostičku vrijednost PCT-a i presepsina kao još novijeg potencijalnog biomarkera sepse. Osjetljivost i specifičnost prokalcitonina bila je 80%, odnosno 75% te nije nađena statistički značajna razlika u osjetljivosti i specifičnosti ova dva biomarkera. Autori ovog sustavnog pregleda temeljito su procijenili kvalitetu dobivenih rezultata (GRADE sustav) i zaključno je označili kao “nisku” zbog heterogenosti uzorka i mogućoj pristranosti u interpretaciji. Unatoč tome, naveli su da su oba biomarkera korisna u ranoj dijagnostici sepse te posljedičnom smanjenju smrtnosti u kritično bolesnih pacijenata odrasle dobi (27).

Recentna metaanaliza, koju su 2021. godine objavili Cong i sur., ispitivala je dijagnostičku vrijednost tri različita potencijalna biomarkera sepse: neutrofilnog CD64, IL-6 i PCT-a. Uključeno je ukupno 39 studija, a osjetljivost i specifičnost PCT-a iznosila je 82%, odnosno 78%, dok je AUC bio vrlo dobrih 0,87. Neutrofilni CD64 imao je osjetljivost i specifičnost od 88%, a AUC je bio čak 0,94, što se smatra odličnim. IL-6 je imao najlošiju točnost; specifičnost i osjetljivost iznosile su 72%, odnosno 70%, a AUC dobrih 0,77. Od tri uključena biomarkera, PCT se pokazao kao drugi najtočniji, uz napomenu da je njegova učinkovitost u dijagnozi sepse bolja kod teško bolesnih pacijenata, koji se najčešće liječe u jedinici intenzivnog liječenja (28).

Gotovo sve spomenute studije navode nekoliko sličnih ograničenja koja umanjuju jačinu njihovih zaključaka. Odstupanje objavljivanja (*publication bias*), česta metodološka greška metaanaliza, primijećeno je i u brojnim opisanim studijama. Uključena istraživanja također su imala veliku heterogenost i razlikovala su se po graničnim vrijednostima PCT-a. Relativno nedavno objavljen je međunarodni konsenzus stručnjaka u kojem se, između ostalog, nalaze i preporuke o značenju točno određenih graničnih vrijednosti PCT-a za kritično bolesne pacijente. Predložen je algoritam s više graničnih vrijednosti PCT-a za različite skupine pacijenata pomoću kojeg bi se moglo bolje i jednostavnije procijeniti vjerojatnost bakterijske infekcije i tako poboljšati inicijalnu kliničku procjenu (29).

Kako bi vrijednost dokaza bila veća, potrebno je provesti još randomiziranih kliničkih studija na većem uzorku s točno određenim graničnim vrijednostima i preciznijom metodologijom.

Prokalcitonin kao prognostički biomarker sepse

Stratifikacija rizika i mogućnost predviđanja ishoda liječenja koriste se u svakodnevnom kliničkom radu bolesnika sa sepsom. Često korišteni klinički bodovni sustavi poput SOFA ili APACHE II predviđaju mortalitet i indirektno težinu bolesti, uzimajući u obzir brojne laboratorijske parametre, imunološki status i kronične bolesti bolesnika. Uloga biomarkera u predviđanju težine bolesti i ishoda liječenja predmet je brojnih istraživanja. PCT i njegova kinetika ubrajaju se u jedne od najčešće istraživanih biomarkera u bolesnika s infekcijom (20).

Ubrzo nakon što je ušao u kliničku uporabu, zamijećeno je da su visoke koncentracije PCT-a povezane s većom šansom smrtnosti u bolesnika sa sepsom. Posljedično tome postavljena je

hipoteza da bi povišena vrijednost te sam izostanak pada razine PCT-a u sepsi također mogli poslužiti predviđanju ishoda bolesti (30–33).

Sustavni pregled i metaanaliza autora Liu i sur. iz 2015. godine istražila je prognostičku točnost jedne vrijednosti PCT-a te izostanka pada vrijednosti PCT-a u predviđanju smrtnosti u bolesnika sa sepsom. Uključene su 23 studije s 3994 bolesnika, a rezultati su dokazali povezanost povišene razine PCT-a s povećanim rizikom za smrt s relativnim rizikom (RR) od 2,60. Izostanak pada razine PCT-a u septičnih pacijenata pokazao je još veću prognostičku vrijednost u predviđanju smrti, s relativnim rizikom od 3,05. Osjetljivost je iznosila 72%, a specifičnost 77%. Autori su u zaključku naveli da se posebno ovaj izostanak pada PCT-a pokazao kao idealan indeks za predviđanje prognoze sepse (34).

2017. godine, Schuetz i sur. objavili su prospektivnu opservacijsku studiju na velikoj populaciji bolesnika sa sepsom koja je potvrdila da je izostanak smanjenja razine PCT-a povezan sa smrtnošću. Razina PCT serijski se mjerila svakodnevno tijekom pet dana. Kod izostanka smanjenja PCT-a za više od 80% početne vrijednosti unutar četiri dana, smrtnost nakon 28 dana bila je dvostruko veća (35).

Procjena prognostičke vrijednosti serijskog mjerenja PCT-a bila je glavni cilj novog sustavnog pregleda i metaanalize kojeg su krajem prošle godine objavili autor Patnaik i sur. Prognostičku točnost iskazali su izračunom AUC (*area under curve*) koja je iznosila 0,708, što se tumači kao dobra prognostička točnost. Sekundarni cilj istraživanja bilo je odrediti proporciju mortaliteta u skupini u kojoj nije došlo do sniženja razine PCT-a u krvi. Proporcija je jako varirala između studija (20,09-100%), a prosječna vrijednost iznosila je 37,54%. Zaključeno je da su serijsko mjerenje PCT-a i izostanak pada razine PCT-a dobri prediktori smrtnosti te važni alati u prognozi teško bolesnih pacijenata (12).

Antimikrobno liječenje prema razini prokalcitonina

Poznato je da prekomjerna upotreba antibiotika može pospješiti razvoj multirezistentnih uzročnika te izazvati niz nuspojava, primjerice reakcije preosjetljivosti ili kolitis povezan s antibioticima. Važno je dakle, prepoznati kada je antibiotska terapija potrebna, primijeniti ju što ranije u adekvatnoj dozi te pravovremeno deeskalirati i u konačnici prekinuti antimikrobno liječenje. Postoje dokazi o pozitivnom utjecaju deeskalacije antibiotske terapije u sepsi prema

različitim protokolima, a smanjenje izloženosti antibioticima također je dio aktualnih smjernica za liječenje sepse (18,36,37). Navedeno je nužno u optimalnom liječenju bolesnika sa sepsom, ali manjak kliničkih parametara koji bi potvrdili uspješno liječenje sepse često dovodi do nepotrebno duge primjene antibiotika (29).

Dostupni podaci pokazuju da se razina PCT-a smanjuje kada je bakterijska infekcija dobro kontrolirana te upućuje na rezoluciju infekcije. Sukladno tome, korištenje strategije antimikrobnog liječenja prema razini PCT-a moglo bi pomoći prilagodbi terapije svakom pojedinom pacijentu što bi potencijalno moglo smanjiti nepotrebno korištenje antibiotika (38,39).

PCT-om vođeno antimikrobno liječenja (*PCT guided antibiotic stewardship*) predstavlja izazov u liječenju bolesnika sa sepsom u JIL-u ponajprije zbog bojazni da bi prekratka primjena antibiotika mogla rezultirati povratkom infekcije i povećanjem smrtnosti. Nekoliko studija ispitalo je sigurnost i prednosti korištenja PCT-om vođenih strategija liječenja u ovoj skupini pacijenata.

Jedno od prvih istraživanja koje je testiralo ovaj koncept terapije kod kritično bolesnih bolesnika sa sepsom pokazalo je smanjenje upotrebe antibiotika bez očitih negativnih posljedica. Ovaj randomizirani klinički pokus proveli su 2008. godine Nobre i sur., a uključeno je 79 bolesnika podijeljenih u dvije grupe. U intervencijskoj grupi terapija antibioticima je prekinuta kada je razina PCT-a pala za više od 90% početne vrijednosti, ali ne prije trećeg, odnosno petog dana liječenja, ovisno o razini PCT-a. To je dovelo do skraćenja antibiotskog liječenja za 3,5 dana te ranijeg otpusta bolesnika iz jedinice intenzivnog liječenja. Nisu primijećene razlike u smrtnosti i pojavi ponovne infekcije između dvije grupe (40).

PRORATA studija iz 2010. godine provodila se u više kliničkih centara te je uključila više od 600 akutno teško bolesnih pacijenata sa sumnjom na infekciju. U intervencijskoj skupini antibiotsko liječenje je i započeto i prekinuto prema razini PCT-a te nije nađena nikakva razlika u smrtnosti, uz skraćenje antimikrobnog liječenja za 2,7 dana (41).

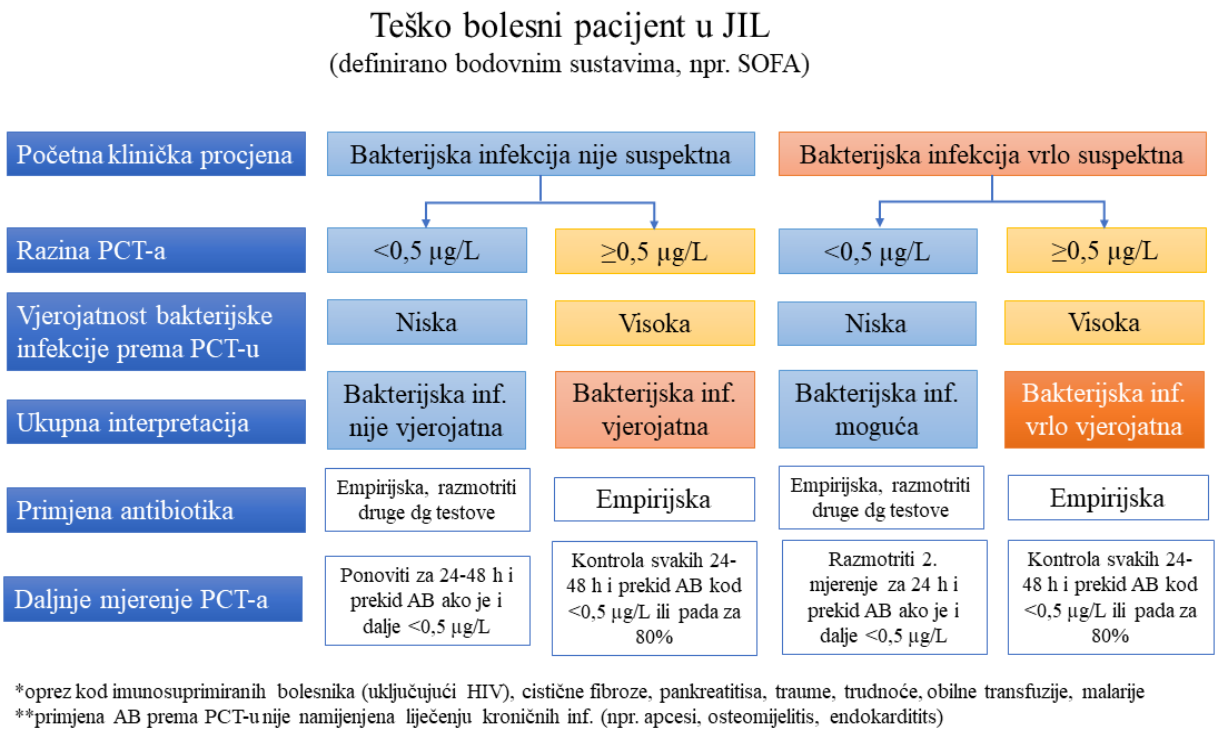
Nizozemska SAPS studija provodila se tijekom gotovo četiri godine na još većem uzorku bolesnika. Intervencijsku skupinu činio je čak 761 bolesnik, te je uz skraćenje trajanja antibiotskog liječenja za dva dana nađeno i značajno smanjenje smrtnosti. Nakon 28 dana smrtnost je u intervencijskoj skupini bila niža za 5%, a nakon godinu dana za čak 7,4% (39).

Nekoliko recentnijih sustavnih pregleda i metaanaliza istraživanja primjene antibiotika prema razini PCT-a u teško bolesnih pacijenata također je pokazalo slične rezultate. Smrtnost je nepromijenjena ili čak manja, dok je trajanje izloženosti antibioticima kraće za 1-3 dana (42–44). Jedna od studija naglasila je da je smanjenje smrtnosti primijećeno samo kod strategija koje se odnose na prestanak primjene antibiotika prema razini PCT-a, a ne kod strategija koje su uključivale i započinjanje antibiotskog liječenja prema PCT-u (43).

Iako bi se naizgled moglo tako činiti, rezultati dostupnih studija ipak nisu potpuno usklađeni. Vidljivo je to i iz sustavnog pregleda i metaanalize autora Peng i sur. iz 2019. godine, gdje nije pokazana značajna razlika u smrtnosti, duljini liječenja u JIL-u te ukupnoj duljini hospitalizacije kod bolesnika u kojih su se antibiotici primjenjivali prema razini PCT-a. Autori su zaključili da je primjena antibiotika prema PCT neefikasna kod teško bolesnih septičnih pacijenata. Ipak, čak i u ovoj studiji nađeno je skraćenje izloženosti antibioticima za jedan dan te manja smrtnost u dvije podskupine bolesnika, u onih sa SOFA<8 i u onih kod kojih se razina PCT-a koristila samo za odluku o prestanku primjene antibiotika (45).

Zanimljiva je i činjenica da je FDA nedavno odobrila korištenje PCT-om vođenih strategija primjene antibiotika u liječenju respiratornih infekcija i sepse. Ipak, kako navode autori konsenzusa o primjeni antibiotika prema razini PCT-a iz 2019. godine, šira rutinska upotreba PCT-a u ovu svrhu i dalje nije zaživjela u svakodnevnom kliničkom radu. Jedan od glavnih razloga za to su nejasnoće vezane uz sam klinički algoritam prema kojem bi se antibiotici primjenjivali uzimajući u obzir razinu PCT-a, ali i kliničko iskustvo. Prethodna istraživanja koristila su različite protokole, ovisno o mjestu provedbe studije (primarna zaštita, hitni bolnički prijem i jedinica intenzivnog liječenja) i tipu infekcije (izvanbolnička pneumonija, bronhitis, KOPB, egzacerbacija astme te sepsa). Algoritmi su se najčešće razlikovali prema vremenskom razmaku između mjerenja PCT-a, graničnim vrijednostima (*cut-off points*) te samim preporukama za liječenje (29). Dotična grupa stručnjaka odlučila je da bi se za optimalnu upotrebu ovog biomarkera razine PCT-a trebale uzeti u okviru temeljite kliničke procjene. Zbog toga su napravili tri različita algoritma na temelju težine bolesti (blaga, srednja i teška bolest) i podijelili bolesnike u svakom algoritmu u dvije velike skupine prema vjerojatnosti bakterijske infekcije (malo vjerojatna i vrlo vjerojatna). U algoritmu namijenjenom teško bolesnim pacijentima u JIL-u (Slika 2.), granična vrijednost za povišenu razinu prokalcitonina iznosi >0,5 μg/L te upućuje na malu vjerojatnost za bakterijsku infekciju. Ipak, i u tom slučaju je u ovoj skupini bolesnika preporučeno empirijsko korištenje antibiotika uz ponovno određivanje razine PCT-a nakon 6-24 sata kako bi se reevaluirala potreba za antimikrobnim liječenjem. Također,

kod teško bolesnih pacijenata s niskom razinom PCT-a preporuča se provođenje dodatne dijagnostičke obrade kako bi se pronašli mogući nebakterijski uzroci kliničkog stanja. Serijsko određivanje PCT-a svakih 24-48 sati preporučeno je kod svih bolesnika kod kojih se primjenjuju antibiotici, a pad razine za >80% početne i/ili ispod granične vrijednosti indikator je rezolucije bolesti i znak za prekid primjene antibiotika, ako je bolesnik klinički stabilan. Također, kod svih je postupnika preporučen dodatan oprez u liječenju imunokompromitiranih bolesnika (uključujući HIV), bolesnika s autoimunim bolestima, cističnom fibrozom, pankreatitisom, traumom, malarijom te kod trudnoće i primijenjene transfuzije velikog volumena. Naglašeno je da su algoritmi namijenjeni akutnim infekcijama te se ne bi trebali koristiti kod kroničnih infekcija, primjerice apscesa, osteomijelitisa te endokarditisa (29).



Slika 2. Algoritam za primjenu PCT-a u teško bolesnih pacijenata (prema Schuetz i sur. (29))

U mnogim studijama pridržavanje postupniku liječenja bilo je srednje ili nisko, što je odraz malog iskustva u korištenju PCT te nedostatka povjerenja u učinkovitost i sigurnost ovakvog pristupa. Takvu situaciju moguće je promijeniti primjenom jednostavnijih i pouzdanijih postupnika te edukacijom liječnika i pacijenata o prednostima ovog pristupa.

Razlikovanje uzročnika infekcije

Prema rezultatima većine dostupnih studija, razine PCT-a u sustavnoj infekciji razlikuju se ovisno o uzročniku. Kao što je prethodno rečeno, PCT se tijekom bakterijske infekcije pojačano stvara pod utjecajem bakterijskih endotoksina i endogenih upalnih medijatora, poput IL-6 i TNF-α. Kada je uzročnik infekcije virus, razina PCT-a ostaje niska. Sinteza PCT u većini slučajeva nije inducirana zbog viralne stimulacije makrofaga na sintezu interferona alfa (IFN-α), koji inhibira produkciju TNF-α (46–48).

Većina studija pokazala je da se najviše razine nalaze u bolesnika s infekcijama uzrokovanim Gram-negativnim (G-) bakterijama. Koncentracija PCT-a nešto je niža u Gram pozitivnim (G+) infekcijama te u fungemiji, uz napomenu da se i tu razlikuje ovisno o specifičnoj vrsti gljive (npr. *Candida* i *Aspergillus*).

Istraživanje autora Li i sur. iz 2016. godine uključilo je 328 bolesnika sa sepsom s ciljem razlikovanja uzročnika sepse pomoću PCT-a i drugih upalnih biomarkera. Srednje vrijednosti PCT-a u G- sepsi bile su 7,47 µg/L, u G+ sepsi 0,48 µg/L i u fungemiji 0,6 µg/L. Analizom je određena optimalna granična vrijednost od 2,44 µg/L za razlikovanje G- sepse od G+ sepse i fungemije, s osjetljivošću od 68,4% i specifičnošću od 77,1%. Pomicanjem granične vrijednosti na 3,11 µg/L, osjetljivost je malo niža i iznosi 63,9%, dok je specifičnost čak 93,3%. Ni PCT niti bilo koji drugi ispitivani upalni biomarker nije bio pogodan za razlikovanje G+ i fungalne sepse (49).

Slično istraživanje autora Leli i sur. uključilo je 1949 bolesnika. Medijan razine PCT-a u G- bakterijemijama iznosio je 13,8 µg/L i bio je značajno viši nego u G+ (2,1 µg/L) i fungemijama (0,5 µg/L). Analizom određena granična vrijednost za razlikovanje G- i G+ sepse iznosila je 10,8 µg/L, s AUC od 0,765. Granična vrijednost za razlikovanje G- sepse od fungemije iznosila je 1,6 µg/L, s AUC od čak 0,944. Ovo istraživanje također je pokazalo da se PCT značajno razlikuje ovisno i o specifičnoj bakteriji, te je tako njegova razina bila znatno viša kod sepse uzrokovane G- enterobakterijama u usporedbi s nefermentativnim G- bakterijama (50).

Sustavni pregled istraživanja autora Cortegiani et al. istraživao je točnost PCT-a u razlikovanju kandidemije i bakterijemije te pokazao da je razlika ipak nedovoljno diskriminatorna da bi bila klinički korisna te se PCT ne bi trebao koristiti sam u svrhu razlikovanja kandidemije i bakterijemije (51).

Metaanaliza autora Lai i sur., objavljena 2020. godine, uspoređivala je dijagnostičku točnost PCT-a, CRP-a i IL-6 u prepoznavanju G- sepse te je uključila ukupno 25 istraživanja. Osjetljivost i specifičnost PCT-a iznosila je 71%, odnosno 76%, a ukupni AUC 0,80. PCT se također pokazao bolji od CRP-a i sličan IL-6 u prepoznavanju G- sepse. Autori su zaključili da PCT pomaže dijagnozi G- sepse, ali da bi se rezultati trebali oprezno interpretirati u skladu s kliničkom slikom (52). Također su potrebna daljnja prospektivna istraživanja s boljom kontrolom istraživanih varijabli kako bi dokazi imali veću vrijednost.

Upotreba u dječjoj populaciji

Prokalcitonin u sepsi u djece

Sepsa je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta djece diljem svijeta, s procijenjenih 3 milijuna slučajeva novorođenačke i 1,2 milijuna slučajeva pedijatrijske sepse godišnje (53). Velik broj smrtnih ishoda dogodi se unutar prvih 48-72 h od početka liječenja, a rana identifikacija i prikladno liječenje ključni su za poboljšanje ishoda (54). Zbog posebnosti liječenja, sepsa u dječjoj dobi obično se opisuje zasebno za djecu mlađu od 30 dana te se naziva novorođenačka sepsa. Ona se zatim zbog razlike u uzročnicima i patogenezi dijeli na ranu i kasnu, ovisno o tome je li nastala tijekom prva tri dana djetetova života. Klinička slika novorođenačke sepse relativno je nespecifična i nalikuje brojnim drugim bolesnim stanjima karakterističnima za dob. Što se tiče same dijagnoze dječje sepse, ona je kao i u sepsi u odraslih također najčešće klinička, a hemokulture se i ovdje smatraju zlatnim standardom. Nažalost, broj lažno negativnih kultura je visok, a na rezultat mogu utjecati i mali volumeni krvi, bakterijemija s malim brojem kolonija, prenatalna upotreba antibiotika te prethodno liječenje antibioticima (55). I ovdje su od velike koristi laboratorijske pretrage, posebno upalni biomarkeri poput broja leukocita te razine CRP-a i PCT-a. Potencijal PCT-a u dječjoj sepsi je što njegove vrijednosti rastu znatno ranije u usporedbi s ostalim upalnim parametrima, pa mogu prije ukazati na infektivnu pozadinu teškog stanja/bolesti.

U zdrave novorođenčadi, vrijednosti PCT-a u plazmi postupno rastu nakon rođenja te dostižu maksimum nakon 24 sata (srednja vrijednost 1,5-2,5 μg/L) nakon čega se spuštaju i dostižu normalne vrijednosti (<0,5 μg/L) unutar dva do tri dana. Nekoliko istraživanja pokazalo je da su u djece starije od 72 sata, vrijednosti PCT-a <0,5 μg/L većinom normalne. Izgleda da su povećanja na razinu 0,5-2 μg/L povezana s neinfektivnom upalom, virusnom ili fokalnom bakterijskom infekcijom, dok su razine PCT-a >2-2,5 μg/L povezane s bakterijskom ili gljivičnom sustavnom infekcijom (56–58).

Metaanaliza objavljena 2010. godine ispitivala je točnost PCT-a kao dijagnostičkog biomarkera novorođenačke sepse. Rezultati su pokazali srednju točnost, s osjetljivošću od 69-80% i specifičnošću od 75-97%. PCT je bio točniji u dijagnozi kasne novorođenačke sepse od CRP-a. Autori su naglasili veliku heterogenost uključenih studija i prisutnost odstupanja objavljivanja (59).

U svom preglednom radu iz 2018. godine, autori Eschborn i sur. napravili su metaanalizu istraživanja koja uspoređuju osjetljivost i specifičnost PCT-a i CRP-a u dijagnozi novorođenačke sepse. Osjetljivost PCT-a bila je općenito viša u novorođenačkoj sepsi, neovisno radi li se o ranoj ili kasnoj sepsi. Specifičnost oba biomarkera jednaka je kod rane sepse, dok u kasnoj sepsi i sepsi općenito CRP ima višu specifičnost. Autori su zaključili da je i dalje nejasno koji je biomarker klinički bolji za procjenu neonatalne sepse, iako je PCT nešto osjetljiviji i čini se manje ovisan o načinu porođaja i prethodnim operacijskim zahvatima (55).

Metaanaliza autora Pontrelli i sur. iz 2017. godine određivala je dijagnostičku točnost PCT-a u razlikovanju sepse i sindroma sustavnog upalnog odgovora neinfektivnog porijekla u novorođenčadi i djece sa sumnjom na sepsu. Uključeno je 17 istraživanja s 1408 bolesnika od kojih su većina bila novorođenčad. Kod granične vrijednosti PCT-a 2-2,5 µg/L, osjetljivost je iznosila 85%, a specifičnost 54% za djecu novorođenačke dobi. U studijama sa starijom djecom, granična vrijednost bila je 2,0 µg/L te je osjetljivost iznosila 78%, a specifičnost 57%. Zaključeno je da je PCT zadovoljavajući dijagnostički biomarker unatoč relativno niskoj specifičnosti, pošto je zbog prirode stanja puno važnija visoka osjetljivost, kako bi broj lažno negativnih rezultata bio što manji (60).

Istraživanja o ulozi PCT-a u sepsi kod starije djece znatno su rjeđa nego ona o novorođenačkoj sepsi. Metaanaliza autora Yo i sur. iz 2012. godine istraživala je ulogu PCT-a u dijagnozi teške bakterijske infekcije u djece s vrućicom nepoznatog uzroka, a uključivala je samo šest istraživanja. Rezultati su pokazali da PCT ima veću osjetljivost i specifičnost od CRP-a i broja leukocita ošću od 83% i specifičnošću od 69% (61).

Surviving Sepsis Campaign je 2020. godine objavila međunarodne smjernice za zbrinjavanje septičnog šoka i disfunkcije organa povezane sa sepsom u djece. Skupina stručnjaka pregledala je aktualne dostupne dokaze i dala 77 preporuka za liječenje sepse u djece starije od 37 tjedana. Prokalcitonin je spomenut samo u kontekstu preporuke o dnevnoj procjeni u svrhu deeskalacije antimikrobne terapije. Uz kliničku procjenu i rezultate mikrobioloških pretraga, kao pomoć pri odluci o deeskalaciji antibiotskog liječenja predložen je i PCT. U dječjoj populaciji ipak postoji manjak istraživanja o ovoj strategiji antimikrobnog liječenja, a većina ih se koncentrira na novorođenačku dob. Zaključeno je da deeskalacija antibiotika mora biti osnovana na kliničkom prosuđivanju i prilagođena lokalnoj epidemiološkoj situaciji (54). To je u skladu i s NICE smjernicama iz Ujedinjenog Kraljevstva, u kojima je rečeno da je PCT obećavajući biomarker, ali nedovoljno istražen da bi se preporučila njegova rutinska upotreba u ovu svrhu (62).

Iako se prema sadašnjim podacima PCT ne može koristiti kao samostalan biomarker za opisana područja primjene, neosporno je da može biti od velike pomoći u kliničkom prosuđivanju, posebno u kombinaciji s drugim dijagnostičkim metodama.

Zanimljiva studija autora Kuppermann i sur. objavljena 2019. godine ispitivala je mogućnost identifikacije tzv. pravila kliničkog predviđanja (*clinical prediction rule*) febrilne dojenčadi mlađe od 60 dana koji imaju niski rizika za ozbiljnu bakterijsku infekciju, uključujući uroinfekciju, bakterijemiju te bakterijski meningitis. Ispitivane varijable bile su visina i trajanje febriliteta, klinički izgled djeteta, broj leukocita, broj neutrofila, PCT i analiza urina. U istraživanje je uključeno 1821 febrilno dojenče, a u njih 170 je ustanovljena ozbiljna bakterijska infekcija, od čega se u 151 slučaju radilo o uroinfekciji. Pravilo kliničkog predviđanja razvijeno je na uzorku od 908 te testirano na 913 ispitanika. Pokazalo se da su febrilna dojenčad s niskim rizikom za ozbiljnu bakterijsku infekciju ako imaju negativnu analizu urina, broj neutrofila $<4{,}09 \times 10^9$/L te razinu PCT-a <1,71 μg/L. Osjetljivost je iznosila 97,7%, specifičnost 60%, a negativna prediktivna vrijednost čak 99,6%. U navedenom uzorku, samo su dva slučaja uroinfekcije i jedan slučaj bakterijemije promaknula pravilu, a nije propušten niti jedan slučaj bakterijskog meningitisa. Autori su zaključili da bi implementacija ovog pravila, nakon dodatnih ispitivanja, mogla značajno smanjiti broj lumbalnih punkcija, primjenu antibiotika širokog spektra te hospitalizaciju febrilne dojenčadi mlađe od 60 dana (63).

Zaključno, PCT se u sepsi u ovoj dobnoj skupini uglavnom ispituje i koristi kao dodatni dijagnostički biomarker za ranu i kasnu novorođenačku sepsu, invazivnu bakterijsku infekciju i sepsu u starije djece te manje kao dio strategija za deeskalaciju antibiotskog liječenja, dok je njegova prognostička uloga manje ispitana.

Prokalcitonin u zbrinjavanju infekcija mokraćnog sustava u djece

Mokraćni sustav je u djece drugo najčešće sijelo infekcija, nakon dišnog sustava. Infekcije mokraćnog sustava ili uroinfekcije zahvaćaju djecu svih uzrasta, a najčešće se javljaju u prvoj godini života. Uzročnici su u više od 90% slučajeva Gram-negativne bakterije crijevne flore, od kojih najčešće *Escherichia coli.* Uroinfekcije mogu nastati ascendentnim putem koji je uobičajeni put nastanka u većini dobnih skupina i hematogenim putem tijekom sistemne bakterijske infekcije, što je najčešći put nastanka u novorođenčadi. Uroinfekcije su često povezane i s prirođenim anomalijama mokraćnog sustava, koje se mogu naći u čak trećine

slučajeva uroinfekcije, pa i više ako su u pitanju novorođenčad. Tipični simptomi upale donjeg dijela mokraćnog sustava su polakisurija i disurija, a kod zahvaćanja gornjeg dijela nagli porast tjelesne temperature uz zimicu, tresavicu i opće loše stanje. Međutim, klinički simptomi uroinfekcije u dječjoj dobi ovise o dobi djeteta te su manje tipični što je dijete mlađe, što otežava razlikovanje infekcija gornjeg i donjeg dijela mokraćnog sustava (2).

Djeca u kojih bolest zahvaća i bubrege, odnosno u kojih se radi o akutnom pijelonefritisu (APN), imaju povećan rizik za razvoj dugoročnih komplikacija, primjerice postupalno ožiljkavanje bubrežnog parenhima. Ono može dugotrajno utjecati na bubrežnu funkciju te uzrokovati hipertenziju, preeklampsiju i kroničnu bubrežnu bolest kasnije u životu. Zbog svega navedenog važno je razlikovati uroinfekciju gornjeg i donjeg mokraćnog sustava, što može predstavljati klinički izazov.

Referentni test za dokazivanje uključenosti gornjeg dijela mokraćnog sustava je scintigrafija Tc 99m-DMSA (dimerkaptosukcinatna kiselina), odnosno statička renalna scintigrafija. Ipak, ova pretraga ima nekoliko nedostataka koji ju čine lošim izborom za akutno dijagnosticiranje pijelonefritisa i kasnije nalaženje ožiljaka bubrežnog parenhima. Neki od njih su izloženost zračenju, specijalizirana oprema i osoblje, dodatan trošak i predugo vrijeme do dobivanja rezultata (64). Također, zbog mogućih posljedica upale te velikog rizika za postojanje prirođenih anomalija, nakon akutnog zbrinjavanja infekcije potrebna je daljnja dijagnostička obrada. Ipak, smjernice za dijagnostičku obradu nakon prve uroinfekcije razlikuju se ovisno o zemlji i ustanovi.

Upalni biomarkeri poput SE, CRP-a te PCT-a, čija razina raste u opsežnijoj ili težoj infekciji mogu ovdje biti od velike pomoći. Akutno razlikovanje pijelonefritisa i cistitisa omogućilo bi prilagodbu antibiotskog liječenja te pomoglo pri kliničkoj odluci o naknadnoj dodatnoj dijagnostičkoj obradi.

Cochrane metanaliza objavljena 2015., a nadopunjena 2020. godine imala je za cilj odrediti korisnost PCT-a, CRP-a i SE u dijagnostici akutnog pijelonefritisa (APN) u djece. Uključeno je 36 istraživanja, od kojih je 12 uključivalo i PCT, a referentni test bila je renalna scintigrafija. Granične vrijednosti testova iznosile su 0,5 μg/L za PCT, 20 mg/L za CRP i 30 mm/h za SE. Osjetljivost PCT-a bila je 81%, CRP-a 93%, a SE 83%. Specifičnost PCT-a bila je 76%, CRP-a 37%, a SE 57%. Autori su zaključili da se PCT čini najprikladniji za dijagnosticiranje APN-a, ali ograničen broj studija i značajna heterogenost spriječili su autore u donošenju definitivnih zaključaka. Također, rečeno je da se niska vrijednost CRP-a čini donekle korisna u isključivanju

APN-a, ali zbog neobjašnjenih heterogenosti u istraživanjima se ne može preporučiti za ovu primjenu. SE se nije pokazala kao dovoljno točna pretraga za razlikovanje cistitisa i APN-a. Zbog navedenih ograničenja istraživanja, naposljetku nije preporučena rutinska upotreba niti jednog od istraživanih testova (64).

Metaanaliza sličnog cilja autora Zhang i sur. iz 2016. godine također je ispitala dijagnostičku točnost PCT-a u razlikovanju APN-a od ostalih uroinfekcija, ali su dodatno uspoređene dvije različite granične vrijednosti. Uključeno je ukupno 18 studija, od kojih su samo četiri imale uzorak veći od 100 ispitanika. Kod razine PCT-a >0,5 µg/L osjetljivost je iznosila 86%, specifičnost 76%, a dijagnostički omjer šanse (DOR) 18,9, uz značajnu heterogenost istraživanja. Kod razine PCT-a >1,0 µg/L, specifičnost je bila značajno bolja i iznosila je 91%, DOR je iznosio 55,06, a osjetljivost je bila slična (84%), bez primjetne heterogenosti. Zaključeno je da viša granična vrijednost PCT-a poboljšava dijagnostičku točnost za APN te su potrebna daljnja istraživanja na većem uzorku uz primjenu navedene granične vrijednosti (65).

Osim dijagnostičke uloge, istraživanja su pokazala i prediktivni potencijal PCT-a u uroinfekcijama u djece. Visoke vrijednosti povezane su s razvojem postupalnog renalnog ožiljkavanja. Pretpostavka je da je tome razlog korelacija između razine PCT-a i težine bolesti. Visoke vrijednosti pokazatelj su teže upalne destrukcije tkiva koja češće završava ožiljkavanjem (66). Sustavni pregled i metaanaliza autora Leroy i sur. iz 2013. godine proučavala je PCT kao prediktor za APN i kasno renalno ožiljkavanje. Uključeno je 1011 pacijenata iz 18 studija, od kojih je u 25,7% pronađeno kasnije ožiljkavanje bubrega. Osjetljivost PCT-a s graničnom vrijednosti od 0,5 µg/L za renalno ožiljkavanje bila je 79%, a specifičnost 50%. PCT se pokazao kao bolji prediktor od CRP-a i broja leukocita za oba navedena stanja (67).

Prema svemu navedenom, može se zaključiti da je visoka razina PCT-a rizični faktor za APN i kasnije ožiljkavanje bubrega. Još jedan od važnih rizičnih faktora za ova dva stanja je i vezikoureteralni refluks (VUR). PCT je dakle, kako navode autori Leroy i sur. u svom preglednom članku, potencijalni prediktor i ovog čestog patološkog stanja te bi mogao imati ulogu u dijagnostici. Prva studija koja je testirala ovu hipotezu imala je pozitivne rezultate, ali i bitne nedostatke zbog načina skupljanja uzorka urina za potvrdu uroinfekcije, što je moguće dovelo do precjenjivanja rezultata. Kasnije veće studije prilagodile su metode provedbe i također pokazale značajnu povezanost visoke razine PCT-a i VUR-a. Da povezanost nije samo slučajna pokazalo je još jedno istraživanje napravljeno na uzorku djece s dokazanim akutnim pijelonefritisom, gdje se pokazalo da je razina PCT-a značajno viša u djece s VUR-om visokog

stupnja nego u djece s VUR-om niskog stupnja ili bez njega. Ovo je dodatno važno jer VUR visokog stupnja zahtijeva liječenje, dok se niži stupnjevi liječe konzervativno. Za predikciju VUR-a visokog stupnja u djece s uroinfekcijama osmišljen je klinički alat za pomoć pri odluci o upućivanju na mikcijsku cistouretrografiju, koji objedinjuje PCT i ultrazvuk. Kod prve uroinfekcije u djece starosti od jednog mjeseca do četiri godine, cistografija bi se trebala provoditi kod vidljivog proširenja uretera i razine PCT-a ≥0,17 μg/L te neovisno o nalazu ultrazvuka ako je PCT ≥0,63 μg/L. U validacijskoj studiji ovo je pravilo imalo osjetljivost 86% i specifičnost 47%. Autori navode da je uključenje ultrazvuka kao kriterija diskutabilno pošto su dostupni podaci o dijagnostičkoj točnosti raznoliki, ali bi potencijalno moglo izazvati bolje prihvaćanje pravila, zbog povjerenja liječnika u ovu pretragu (68).

Slično pravilo predložili su autori Sun i sur. u svom prospektivnom istraživanju objavljenom 2013. godine. U istraživanje je uključeno 272 hospitalizirane djece mlađe od dvije godine s prvom febrilnom uroinfekcijom kod kojih je mjeren PCT te napravljen ultrazvuk, renalna scintigrafija i mikcijska cistouretrografija. Kod granične vrijednosti PCT-a ≥1,0 μg/L, osjetljivost i negativna prediktivna vrijednost za VUR visokog stupnja bila je 94,3%, odnosno 95,4% te 97,1%, odnosno 97,8%, u kombinaciji s ultrazvukom. Zbog toga je predloženo da se mikcijska cistouretrografija indicira samo kod djece s razinom PCT-a ≥1,0 μg/L i/ili abnormalnostima na ultrazvuku (69). Ova je strategija kasnijim istraživanjem uspoređena sa široko priznatim i korištenim smjernicama te je imala najveću osjetljivost za otkrivanje VUR-a općenito te VUR-a visokog stupnja. Nedostatci spomenuti u zaključku su veća količina zračenja i velik trošak primjene ove strategije, pošto je ključna stavka provođenje mikcijske cistouretrografije i kasne DMSA-scintigrafije u sve djece s razinom PCT-a ≥1,0 μg/L (70).

Zaključno, PCT-ova uloga u ovom području primjene ima veliki potencijal i mogao bi biti više uključen u smjernice, ali potrebno je provesti veća prospektivna istraživanja s točno određenim protokolom i graničnim vrijednostima.

Ostale mogućnosti primjene

Bakterijski meningitis

Slično kao u sepsi, brzo razlikovanje bakterijskog i nebakterijskog akutnog meningitisa vrlo je važno i često izazovno, zbog sličnosti u kliničkoj slici. Standardni dijagnostički testovi za bakterijski meningitis neadeakvatne su osjetljivost i specifičnosti, zbog čega se stalno istražuju novi potencijalni biomarkeri ovog teškog stanja (71). Jedan od njih je i PCT, čiji je dijagnostički potencijal za bakterijski meningitis istražen u brojnim studijama koje su objedinjene u dvije metaanalize. Prva od njih, autora Vikse i sur., uključila je devet istraživanja s odraslim bolesnicima. Osjetljivost PCT-a bila je 90%, specifičnost 98%, a DOR čak 287.0. Autori su zaključili da je PCT visoko točan test za ovu svrhu te je superiorniji od CRP-a, čiji je DOR iznosio 22,1 (72). Druga metaanaliza autora Wei i sur. uključila je 22 studije, od kojih je osam uključivalo i dječju populaciju. Ispitane su razine PCT-a i u krvi i u cerebrospinalnoj tekućini. Osjetljivost povišene razine u krvi bila je 95%, a specifičnost 97%, dok je za PCT u cerebrospinalnoj tekućini osjetljivost bila 80%, a specifičnost 87%. Autori su naglasili korisnost PCT-a u dijagnostici bakterijskog meningitisa, ali i bitno ograničenje svog sustavnog pregleda, zbog relativno malih uzoraka uključenih studija i velike heterogenosti u graničnim vrijednostima PCT-a (73).

Infekcije u specifičnih rizičnih populacija bolesnika

Prognostička i dijagnostička vrijednost PCT-a za infekcije i sepsu pokazala se korisna i kod specifičnih rizičnih populacija bolesnika. Nekoliko sustavnih pregleda i metaanaliza ispitalo je točnost PCT-a u dijagnostici sepse kod bolesnika s intravaskularnim kateterom, teškim opeklinama, nakon kardiokirurškog zahvata te u teško ozlijeđenih bolesnika, a značajke ovih istraživanja objedinjene su u Tablici 2.

Tablica 2. PCT kao biomarker infekcije i sepse u specifičnim skupinama bolesnika

autori, godina (ref.)	**broj studija**	**broj ispitanika**	**skupina bolesnika**	**AUC (area under curve)**	**osjetljivost (%)**	**specifičnost (%)**
Cabral i sur., 2016. (74)	14	830	teške opekline	0,83	77	65
Chen i sur., 2021. (75)	10	704	teške opekline	0,85	67	87
Jia i sur., 2019. (76)	7	347	intravaskularni kateter	0,90	85	89
AlRawahi i sur., 2019. (77)	19	4146	teške tjelesne ozljede	/	/	/
Li i sur., 2021. (78)	/	/	kardiokirurški zahvat	0,87	81	78

Svi autori su u zaključku naveli da je PCT vrlo koristan alat u ranom otkrivanju i dijagnostici teške infekcije u navedenoj populaciji te da su potrebna daljnja veća randomizirana klinička istraživanja, kako bi se njegova vrijednost dodatno ispitala i potvrdila (74–78).

PCT i COVID-19

Krajem 2019. godine u Kini je otkriven novi soj koronavirusa koji se vrlo brzo proširio po cijelom svijetu i izazvao globalnu pandemiju s kojom se suočavamo i danas. Virus je nazvan SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), a respiratorna i sustavna bolest koju uzrokuje nazvana je COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*). Klinička slika COVID-19 može biti različita te se okvirno dijeli na blagi i teški oblik bolesti. Laboratorijske pretrage i upalni biomarkeri važan su doprinos liječenju svake zarazne bolesti, a nekoliko istraživanja ispitalo je korist prokalcitonina u zbrinjavanju pacijenata oboljelih od COVID-19.

Manja metaanaliza, objavljena u svibnju 2020. godine, istražila je potencijal PCT-a u razlikovanju bolesnika s blagim i teškim oblikom COVID-19. Uključena su četiri istraživanja, a rezultati su pokazali da je povišeni PCT povezan s peterostruko većim rizikom za tešku infekciju SARS-CoV-19. Kao što je ranije navedeno, PCT u virusnim infekcijama, pa tako i u blagom obliku COVID-19, ostaje nizak. Njegovo povećanje u teškom obliku bolesti, kako navode autori, može se objasniti pojavom bakterijske koinfekcije ili sekundarne infekcije koja doprinosi pogoršanju kliničke slike (79). Još dvije metaanalize istražile su povezanost

laboratorijskih nalaza te upalnih biomarkera i teškog oblika COVID-19. U obje se pokazalo da je povećanje upalnih parametara, među kojima je i PCT, povezano s progresijom bolesti u teški oblik. Predloženo je njihovo praćenje kako bi se omogućilo rano prepoznavanje teškog oblika COVID-19 (80,81).

Kao marker bakterijske infekcije, PCT bi se u ovoj skupini bolesnika mogao koristiti kao alat za primjenu antibiotika. Naime, mnoge globalne i nacionalne smjernice preporučaju primjenu antibiotika u bolesnika s COVID-19 koji zahtijevaju bolničko liječenje, kako bi se što ranije počela liječiti moguća sekundarna bakterijska infekcija. Iako preporuke za antibiotsko liječenje često uključuju ponovnu evaluaciju potrebe za antibioticima, istu je teško napraviti zbog manjka pouzdanih indikatora. PCT kao alat za deeskalaciju antibiotika u COVID-19 ispitan je u manjoj engleskoj studiji te se pokazalo da njegova primjena rezultira kraćom primjenom antibiotika bez primjetnih štetnih posljedica (82).

U pedijatrijskoj populaciji, koja ipak rjeđe obolijeva od COVID-19, podaci su znatno oskudniji. Pregledni članak autora Henry i sur. opisao je laboratorijske promjene u djece s blagim i teškim oblikom bolesti. PCT, CRP i laktat dehidogenaza (LDH) bili su povišeni u teškom obliku te je predloženo njihovo serijsko mjerenje kako bi se bolje pratio razvoj bolesti u hospitalizirane djece (83).

Zaključak

Brojni biomarkeri mogu biti od velike pomoći kliničaru pri zbrinjavanju akutno teško bolesnih osoba. Postoji mnogo podataka o korisnosti PCT-a u dijagnostici sepse u odrasloj i pedijatrijskoj populaciji. Nešto manje istražena je njegova uloga u zbrinjavanju uroinfekcija u djece, ali pokazuje veliki potencijal koji vrijedi dalje ispitati. Značajan je i kao ključan dio strategija za primjenu antibiotika i deeskalaciju antimikrobnog liječenja. Ipak, unatoč napretku u medicinskoj dijagnostici, temeljit klinički pregled i stalni nadzor ostaju osnova skrbi. Niti jedan biomarker ne može osporiti primjenu antibiotske terapije u teško bolesnih osoba ako postoji i najmanja klinička sumnja na sepsu. Za kraj, važno je naglasiti da se rezultati svih dijagnostičkih testova uvijek trebaju interpretirati u okviru kliničke slike, nikako obrnuto.

Zahvale

Prije svega, želim zahvaliti svojoj obitelji, majci Ingi, ocu Tihomiru, bratu Ivanu i sestri Luciji na neizmjernoj ljubavi i podršci koju mi je pružala tijekom cijelog studija.

Hvala i mojim prijateljima, zbog kojih su mi i najteži trenutci studiranja bili lakši.

Posebnu zahvalu upućujem gospodinu Ranku Dujmoviću, čija mi je financijska potpora u obliku stipendije iznimno pomogla tijekom ovih šest godina.

Za kraj, najviše želim zahvaliti svojoj mentorici, doc. dr. sc. Ani Vujaklija Brajković, na velikom strpljenju i pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Literatura

1. Ostermann M, Sprigings D. The critically ill patient. U: Sprigings D, Chambers J, urednici. Acute Medicine - A Practical Guide to the Management of Medical Emergencies, 5th Edition [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [citirano 27. svibanj 2021.]. str. 1–8. Dostupno na: http://doi.wiley.com/10.1002/9781119389613.ch1

2. Duško Mardešić i suradnici. Pedijatrija. osmo, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.

3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. ožujak 2001.;69(3):89–95.

4. Organization WH, Safety IP on C. Biomarkers in risk assessment : validity and validation [Internet]. World Health Organization; 2001 [citirano 25. kolovoz 2020.]. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42363

5. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [citirano 25. kolovoz 2020.]. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/

6. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. Exp Biol Med (Maywood) [Internet]. 01. veljača 2018. [citirano 25. kolovoz 2020.];243(3):213–21. Dostupno na: https://doi.org/10.1177/1535370217750088

7. Ballman KV. Biomarker: Predictive or Prognostic? JCO [Internet]. 21. rujan 2015. [citirano 25. kolovoz 2020.];33(33):3968–71. Dostupno na: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.63.3651

8. Copp DH, Cheney B. Calcitonin—a Hormone from the Parathyroid which Lowers the Calcium-level of the Blood. Nature [Internet]. siječanj 1962. [citirano 29. svibanj 2021.];193(4813):381–2. Dostupno na: https://www.nature.com/articles/193381a0

9. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. Eur J Biochem. 01. srpanj 1975.;55(2):407–13.

10. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, i ostali. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. prosinac 1994.;79(6):1605–8.

11. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, i ostali. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. J Intensive Care [Internet]. 03. kolovoz 2017. [citirano 31. svibanj 2021.];5. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543591/

12. Patnaik R, Azim A, Mishra P. Should serial monitoring of procalcitonin be done routinely in critically ill patients of ICU: A systematic review and meta-analysis. J Anaesthesiol Clin Pharmacol [Internet]. 2020. [citirano 09. lipanj 2021.];36(4):458–64. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8022053/

13. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. Intensive Care Med. rujan 2000.;26(9):1193–200.

14. Bracht H, Hafner S, Weiß M. Sepsis-Update: Definition und Epidemiologie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther [Internet]. siječanj 2019. [citirano 01. lipanj 2021.];54(1):10–20. Dostupno na: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0625-5492

15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, i ostali. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet]. 23. veljača 2016. [citirano 25. kolovoz 2020.];315(8):801–10. Dostupno na: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881

16. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, i ostali. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet [Internet]. 18. siječanj 2020. [citirano 25. kolovoz 2020.];395(10219):200–11. Dostupno na: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32989-7/abstract

17. WHO | Disease burden and mortality estimates [Internet]. WHO. World Health Organization; [citirano 25. kolovoz 2020.]. Dostupno na: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/

18. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, i ostali. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. ožujak 2017.;43(3):304–77.

19. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA. 10. listopad 2001.;286(14):1754–8.

20. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. Journal of Thoracic Disease [Internet]. veljača 2020. [citirano 01. lipanj 2021.];12(S1). Dostupno na: https://jtd.amegroups.com/article/view/34840

21. Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast AC, Kutz A, i ostali. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. Medicine (Baltimore). prosinac 2015.;94(49):e2264.

22. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, i ostali. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. veljača 2006.;34(2):344–53.

23. Müller B, Schuetz P, Trampuz A. Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections. Int J Antimicrob Agents. studeni 2007.;30 Suppl 1:S16-23.

24. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. srpanj 2006.;34(7):1996–2003.

25. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. ožujak 2007.;7(3):210–7.

26. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. svibanj 2013.;13(5):426–35.

27. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. J Intensive Care. 2019.;7:22.

28. Cong S, Ma T, Di X, Tian C, Zhao M, Wang K. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis. BMC Infectious Diseases [Internet]. 26. travanj 2021. [citirano 03. lipanj 2021.];21(1):384. Dostupno na: https://doi.org/10.1186/s12879-021-06064-0

29. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, i ostali. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med. 27. kolovoz 2019.;57(9):1308–18.

30. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, i ostali. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. Crit Care. 2010.;14(6):R205.

31. Guan J, Lin Z, Lue H. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10 ng/mL. Shock. prosinac 2011.;36(6):570–4.

32. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, i ostali. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. Crit Care. 30. srpanj 2013.;17(4):R168.

33. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, López I, Márquez-Vácaro JA, Macher H, i ostali. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. Crit Care. 05. lipanj 2014.;18(3):R116.

34. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015.;10(6):e0129450.

35. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, i ostali. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MOnitoring SEpsis (MOSES) Study. Crit Care Med. svibanj 2017.;45(5):781–9.

36. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, i ostali. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. siječanj 2014.;40(1):32–40.

37. Schuetz P, Mueller B. Biomarker-guided de-escalation of empirical therapy is associated with lower risk for adverse outcomes. Intensive Care Med. siječanj 2014.;40(1):141.

38. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, i ostali. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. Lancet Infect Dis. siječanj 2018.;18(1):95–107.

39. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, i ostali. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis. srpanj 2016.;16(7):819–27.

40. Nobre V, Harbarth S, Graf J-D, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 01. ožujak 2008.;177(5):498–505.

41. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, i ostali. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 06. veljača 2010.;375(9713):463–74.

42. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, i ostali. 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. Crit Care. 15. kolovoz 2018.;22(1):191.

43. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies. Crit Care Med. svibanj 2018.;46(5):684–90.

44. Meier MA, Branche A, Neeser OL, Wirz Y, Haubitz S, Bouadma L, i ostali. Procalcitonin-guided Antibiotic Treatment in Patients With Positive Blood Cultures: A Patient-level Meta-analysis of Randomized Trials. Clin Infect Dis. 18. srpanj 2019.;69(3):388–96.

45. Peng F, Chang W, Xie J-F, Sun Q, Qiu H-B, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. Int J Infect Dis. kolovoz 2019.;85:158–66.

46. Lee Y-M, Miyahara N, Takeda K, Prpich J, Oh A, Balhorn A, i ostali. IFN-gamma production during initial infection determines the outcome of reinfection with respiratory syncytial virus. Am J Respir Crit Care Med. 15. siječanj 2008.;177(2):208–18.

47. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, i ostali. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. Endocrinology. prosinac 2003.;144(12):5578–84.

48. Melendi GA, Laham FR, Monsalvo AC, Casellas JM, Israele V, Polack NR, i ostali. Cytokine profiles in the respiratory tract during primary infection with human metapneumovirus, respiratory syncytial virus, or influenza virus in infants. Pediatrics. kolovoz 2007.;120(2):e410-415.

49. 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. J Res Med Sci. 2016.;21:39.

50. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin Levels in Gram-Positive, Gram-Negative, and Fungal Bloodstream Infections [Internet]. Sv. 2015, Disease Markers. Hindawi; 2015 [citirano 25. kolovoz 2020.]. str. e701480. Dostupno na: https://www.hindawi.com/journals/dm/2015/701480/

51. Cortegiani A, Misseri G, Ippolito M, Bassetti M, Giarratano A, Martin-Loeches I, i ostali. Procalcitonin levels in candidemia versus bacteremia: a systematic review. Critical Care [Internet]. 28. svibanj 2019. [citirano 25. kolovoz 2020.];23(1):190. Dostupno na: https://doi.org/10.1186/s13054-019-2481-y

52. Lai L, Lai Y, Wang H, Peng L, Zhou N, Tian Y, i ostali. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin Compared to C-Reactive Protein and Interleukin 6 in Recognizing Gram-Negative Bloodstream Infection: A Meta-Analytic Study. Dis Markers. 2020.;2020:4873074.

53. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med. ožujak 2018.;6(3):223–30.

54. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, i ostali. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatr Crit Care Med. veljača 2020.;21(2):e52–106.

55. Eschborn S, Weitkamp J-H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. J Perinatol. srpanj 2019.;39(7):893–903.

56. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, i ostali. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis. ožujak 1998.;26(3):664–72.

57. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, i ostali. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. J Pediatr. travanj 1996.;128(4):570–3.

58. van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. Lancet Infect Dis. listopad 2004.;4(10):620–30.

59. Yu Z, Liu J, Sun Q, Qiu Y, Han S, Guo X. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. Scand J Infect Dis. listopad 2010.;42(10):723–33.

60. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, i ostali. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. BMC Infect Dis. 24. travanj 2017.;17(1):302.

61. Yo C-H, Hsieh P-S, Lee S-H, Wu J-Y, Chang S-S, Tasi K-C, i ostali. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. Ann Emerg Med. studeni 2012.;60(5):591–600.

62. Overview | Procalcitonin testing for diagnosing and monitoring sepsis (ADVIA Centaur BRAHMS PCT assay, BRAHMS PCT Sensitive Kryptor assay, Elecsys BRAHMS PCT assay, LIAISON BRAHMS PCT assay and VIDAS BRAHMS PCT assay) | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citirano 20. lipanj 2021.]. Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/dg18

63. Kuppermann N, Dayan PS, Levine DA, Vitale M, Tzimenatos L, Tunik MG, i ostali. A Clinical Prediction Rule to Identify Febrile Infants 60 Days and Younger at Low Risk for Serious Bacterial Infections. JAMA Pediatr. 01. travanj 2019.;173(4):342–51.

64. Shaikh KJ, Osio VA, Leeflang MM, Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 10. rujan 2020.;9:CD009185.

65. Zhang H, Yang J, Lin L, Huo B, Dai H, He Y. Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: an updated meta-analysis. World J Urol. ožujak 2016.;34(3):431–41.

66. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falleti E, Valent F, Giacomuzzi F, i ostali. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. Pediatrics. kolovoz 2004.;114(2):e249-254.

67. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervaix A, i ostali. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. Pediatrics. svibanj 2013.;131(5):870–9.

68. Leroy S, Gervaix A. Procalcitonin: A Key Marker in Children with Urinary Tract Infection. Adv Urol [Internet]. 2011. [citirano 25. lipanj 2021.];2011:397618. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026964/

69. Sun H-L, Wu K-H, Chen S-M, Chao Y-H, Ku M-S, Hung T-W, i ostali. Role of procalcitonin in predicting dilating vesicoureteral reflux in young children hospitalized with a first febrile urinary tract infection. Pediatr Infect Dis J. rujan 2013.;32(9):e348-354.

70. Liao P-F, Ku M-S, Tsai J-D, Choa Y-H, Hung T-W, Lue K-H, i ostali. Comparison of procalcitonin and different guidelines for first febrile urinary tract infection in children by imaging. Pediatr Nephrol. rujan 2014.;29(9):1567–74.

71. Aloisio E, Dolci A, Panteghini M. Procalcitonin: Between evidence and critical issues. Clin Chim Acta. rujan 2019.;496:7–12.

72. Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 01. rujan 2015. [citirano 28. lipanj 2021.];38:68–76. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971215001782

73. Wei T-T, Hu Z-D, Qin B-D, Ma N, Tang Q-Q, Wang L-L, i ostali. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Meningitis Versus Nonbacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). ožujak 2016.;95(11):e3079.

74. Cabral L, Afreixo V, Almeida L, Paiva JA. The Use of Procalcitonin (PCT) for Diagnosis of Sepsis in Burn Patients: A Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 22. prosinac 2016. [citirano 28. lipanj 2021.];11(12):e0168475. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5179235/

75. Chen Z, Turxun N, Ning F. Meta-analysis of the diagnostic value of procalcitonin in adult burn sepsis. Adv Clin Exp Med. travanj 2021.;30(4):455–63.

76. Jia CM, Feng SY, Li Y, Cao ZX, Wu CP, Zhai YZ, i ostali. Procalcitonin for predicting catheter-associated bloodstream infection: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). prosinac 2019.;98(52):e18546.

77. AlRawahi AN, AlHinai FA, Doig CJ, Ball CG, Dixon E, Xiao Z, i ostali. The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review. Crit Care. 03. prosinac 2019.;23(1):390.

78. Li Q, Zheng S, Zhou PY, Xiao Z, Wang R, Li J. The diagnostic accuracy of procalcitonin in infectious patients after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 01. travanj 2021.;22(4):305–12.

79. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Clin Chim Acta. lipanj 2020.;505:190–1.

80. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, i ostali. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 20. studeni 2020.;99(47):e23315.

81. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, i ostali. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect [Internet]. kolovoz 2020. [citirano 29. lipanj 2021.];81(2):e16–25. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177098/

82. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, i ostali. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. J Glob Antimicrob Resist. rujan 2020.;22:782–4.

83. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, i ostali. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. Clin Biochem. srpanj 2020.;81:1–8.

Životopis

Rođena sam 2.10.1996. u Rijeci. 2011. godine završila sam Osnovnu školu Kozala, a 2015. godine i Gimnaziju Andrije Mohorovičića s odličnim uspjehom. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na brojnim natjecanjima iz više predmeta. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2015. godine i završila u roku s vrlo dobrim uspjehom. Tijekom studiranja bila sam aktivni član udruge CroMSIC te voditelj Studentske sekcije za pedijatriju u akademskoj godini 2020./2021. Također sam tijekom više godina bila demonstrator na Katedri za fiziologiju i imunologiju. Odlično govorim engleski jezik, a dobro francuski i njemački jezik.