

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Медицински факултет Скопје



**МЕДИЦИНСКИ
ФАКУЛТЕТ**
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Скопје, Р. Македонија

**Значењето на вредностите на прокалцитонинот во рана
дијагноза, терапија и прогноза на сепса кај педијатриски
пациенти**

-Докторски труд од клиничка медицина-

Докторанд: д-р Данило Нонкуловски

Ментор: проф. д-р Ката Мартинова

Скопје, 2021

СОДРЖИНА

АПСТРАКТ	3
ABSTRACT	5
КРАТЕНКИ	7
ВОВЕД	8
Неонатална сепса – Општи карактеристики, поделба и етиологијата за нејзиното појавување, клинички карактеристики, дијагностика, третман, прогноза и компликациите	9
Сепса кај хемато-онколошки пациенти со фебрилна неутропенија – Општи карактеристики, етиологијата за нејзиното појавување, дијагноза, клинички карактеристики и поделба, третман и прогноза	16
Сепса кај педијатриски пациенти – Општи карактеристики и дијагностика.....	22
Прокалцитонин ран инфламаторен маркер, карактеристики.....	24
МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ТРУДОТ	27
ЦЕЛИ НА ТРУДОТ	28
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	29
РЕЗУЛТАТИ	33
1. Дескрипција на испитуваните групи	33
2. Компаративна анализа – ИГ наспроти КГ.....	36
3. Компаративна анализа – ИГ интензивна наспроти КГ интензивна	42
4. Компаративна анализа – ИГ онкологија наспроти КГ онкологија	48
5 . ИГ интензивна.....	55
6 . ROC анализа.....	66
СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	84
ДИСКУСИЈА	85
ЗАКЛУЧОК	102
РЕФЕРЕНЦИ	106

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ
ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА НА ТЕМА:

**ЗНАЧЕЊЕТО НА ВРЕДНОСТИТЕ НА ПРОКАЛЦИТОНИН ВО РАНА ДИЈАГНОЗА,
ТЕРАПИЈА И ПРОГНОЗА НА СЕПСА КАЈ ПЕДИЈАТРИСКИ ПАЦИЕНТИ**

од д-р Данило Нонкуловски

АПСТРАКТ

ВОВЕД: Педијатриската сепса е животна загрозувачка состојба предизвикана од микроорганизми, која се состои од спектар на нарушувања, при што одбранбениот имунолошки систем наместо да ја контролира инфекцијата, доведува до оштетување на сопствените ткива и органи. Раното дијагностицирање на сепсата и навремената употреба на антибиотска терапија е од суштинско значење за третирање на оваа животна загрозувачката состојба.

ЦЕЛИ: Цели на оваа студија се да се утврди улогата на прокалцитонинот во утврдувањето на рана дијагноза на сепса кај ризични новороденчиња и педијатриски хемато-онколошки пациенти со фебрилна неутропенија. Да се утврди неговата сензитивност и специфичност во корелација со останатите инфламаторни маркери за сепса (WBC, CRP и хемокултурата). Да се утврди прогностичката вредност на прокалцитонинот кај ризични новороденчиња. Да се утврди улогата на прокалцитонинот во изборот и времетраењето на антибиотската терапија.

МЕТОДИ: Студијата е дизајнирана како проспективна, истата се изработуваше на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести – Скопје.

Во студијата се вклучени 160 пациенти поделени на испитувана и контролна група. Испитувана група од 80 пациенти на возраст од 0 до 14 години кај кои е дијагностицирана сепса според стандардните протоколи за дијагноза на болеста. Испитуваната група е поделена на две подгрупи: 1. подгрупа од 50 ризични

новороденчиња со докажана бактериска сепса на одделот за интензивна нега и терапија и 2. подгрупа од 30 хемато-онколошки педијатриски пациенти со докажана бактериска сепса со фебрилна неутропенија. Контролна група од 80 пациенти на иста возраст со инфекција и знаци за инфламација без докажана сепса според стандардните протоколи за дијагноза на болеста. Прокалцитонинот се одредува со имунолошка метода: патентирана ELFA (Enzyme-linked fluorescent assay) технологија, автоматизиран имунолошки анализатор Vidas Biomerieux (ng/ml).

РЕЗУЛТАТИ: При првото мерење, испитаниците со сепса имаа сигнификантно повисоки вредности на прокалцитонин споредено со испитаниците без сепса. Вредностите на прокалцитонинот во крвта го одредуваат и степенот на тежината на сепсата. Дијагностичките перформанси за валидноста на прокалцитонинот во дијагнозата на сепса кај педијатриските пациенти беа со сензитивност од 92,5 %, специфичност 95 %, позитивна предиктивна вредност од 94,9 %, а негативна предиктивна вредност од 92,7 %. Според вредностите на прокалцитонинот во крвта кај 36 % од ризичните новороденчиња антибиотскиот третман траеше 21 ден, а кај останатите 52 % антибиотската терапија беше прекината во 14 ден. Кај 26,6 % од хемато-онколошките пациенти со сепса и фебрилна неутропенија антибиотскиот третман траеше 21 ден, а додека кај останатите 66,6 % антибиотската терапија беше прекината во 14 ден.

ЗАКЛУЧОК: Прокалцитонинот е најран маркер за дијагноза на сепса кај ризичните новороденчиња и на сепса кај хемато-онколошките пациенти со фебрилна неутропенија. Прокалцитонинот има најголема сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност во однос на останатите маркери на инфламација и хемокултурата. Повисоките нивоа на концентрација на прокалцитонин кај педијатриските пациенти со сепса се поврзани со поголем ризик кон прогресија кон тешка сепса и септичен шок, влошувајќи ја прогнозата за преживување. Динамиката во вредностите на прокалцитонинот има значајна улога во изборот на антибиотска терапија, нејзиното времетраење или нејзината модификација.

Клучни зборови: сепса, прокалцитонинот (PCT), педијатриски пациенти

MEANING OF THE VALUE OF PROCALCITONIN IN EARLY DIAGNOSIS, THERAPY AND PROGNOSIS AT SEPSIS IN PEDIATRIC PATIENTS

ABSTRACT

BACKGROUND: Pediatric sepsis is a life-threatening condition induced by micro-organisms, which consists of a range of disorders, when the defensive immune system, instead of controlling the infection, leads to damage to its own tissues and organs. Early diagnosis of sepsis and timely use of antibiotic therapy is essential for life-threatening condition.

OBJECTIVE: The aim of this study are to determine the role of procalcitonin in determining the early diagnosis of sepsis in critical newborn and pediatric haemato-oncology patients with febrile neutropenia. Its sensitivity and specificity in correlation with other inflammatory markers for sepsis (WBC, CRP and blood culture). To determine the prognostic value of procalcitonin as a diagnostic method in critical newborns. In pediatric patients with sepsis, to determine the role of procalcitonin in the choice and duration of antibiotic therapy.

METHODS: The study is designed as a prospective, it is being prepared at the PHI University Clinic for Children's Diseases-Skopje. The study involved 160 patients divided into an examination and control group. An examined group of 80 patients aged 0-14 years who will be diagnosed with sepsis according to standard protocols for diagnosis of the disease. 1. subgroup of 50 critical newborns with proven bacterial sepsis at the intensive care and therapy department; 2. subgroup of 30 haemato-oncology pediatric patients with proven bacterial sepsis with febrile neutropenia. A control group of 80 patients of the same age with infection and signs of inflammation without proven sepsis according to standard protocols for diagnosis of the disease. Procalcitonin will be determined by an immunological method: patented ELFA (Enzyme-linked fluorescent assay) technology, with automated immunological analyzer Vidas Biomerieux (ng / ml).

RESULTS: At the first measurement, pediatric patients with sepsis had significantly higher values of procalcitonin compared with pediatric patients without sepsis. The levels of procalcitonin in the blood also determines the severity of sepsis. The diagnostic performance for the validity of procalcitonin in the diagnosis of sepsis in pediatric patients based on the results of the study of procalcitonin was with a sensitivity of 92.5%,

specificity 95%, positive predictive value of 94.9% and negative predictive value of 92.7%. According to the values of procalcitonin in the blood in 36% of critical newborns, the antibiotic treatment continues 21 days, and in the remaining 52% the antibiotic therapy stopped in 14 days. In 26.6% of haemato-oncology patients with sepsis and febrile neutropenia the antibiotic treatment continues 21 days, while in the remaining 66.6% the antibiotic therapy stopped in 14 days.

CONCLUSION: Procalcitonin is the earliest marker for the diagnosis of sepsis in critical newborns and sepsis in oncologic patients with febrile neutropenia. Procalcitonin has the highest sensitivity, specificity, positive and negative predictive value in relation to other markers of inflammation and blood culture. Higher levels of procalcitonin in pediatric patient with sepsis are associated with an increased risk of progression to severe sepsis and septic shock, worsening the prognosis for survival. Dynamics in procalcitonin values have an important role in the choice of antibiotic therapy, its duration, or its modification.

Keywords: sepsis, procalcitonin (PCT), pediatric patients

КРАТЕНКИ

- Прокалцитонин (PCT)
- Ц-реактивен протеин (CRP)
- Леукоцити (Le))
- Светска Здравствена Организација (СЗО)
- Бета хемолитичен стрептокок (GBS)
- Staphylococcus aureus methicillin resistant (MRSA)
- Синдром на системски воспалителен одговор (SIRS)
- Калцитонин (СТ)
- Калцитонин карбоксил-терминален пептид 1 (ССР-1)
- Калцитонин 1 ген (CALC-1)
- Интерлеукин 6 (IL-6)
- Тумор некроза фактор- α (TNF- α)
- Интерлеукин-1 β (IL- β)
- Enzyme-linked fluorescent assay (ELFA)
- Гестациска недела (ГН)
- Испитувана група (ИГ)
- Контролна група (КГ)
- Акутни лимфобластни леукемии (АЛЛ)
- Акутни миелоични леукемии (АМЛ)
- Хроничната миелоична леукемија (ХМЛ)
- Респираторен дистрес синдром (RDS)
- Централен нервен систем (ЦНС)

ВОВЕД

Сепсата е водечка причина за смртност во педијатриската возраст, која се карактеризира со тешка системска инфламација, оштетување на ткивата и нарушен системски одговор на организмот кон инфекцијата. Се смета дека сепсата во педијатриската возраст е живото загрозувачка состојба, која е предизвикана од микроорганизми и се состои од спектар на нарушувања, при што одбранбениот имунолошки систем на заболениот наместо да ја контролира инфекцијата, доведува до оштетување на сопствените ткива и органи. [1] Сепсата претставува глобален проблем со висока стапка на смртност и е еден од најголемите приоритети на Светската здравствена организација – СЗО. [2] Раното препознавање и третманот на инфекциите кои доведуваат до сепса кај педијатриските пациенти значајно го намалуваат леталниот исход. Иницијалниот третман на сепсата доведува до нејзино стабилизирање и корекција на метаболните, циркулаторните и респираторните нарушувања. Употребата на соодветната антибиотска терапија и терапија со течности треба да се започне веднаш по евалуацијата. Несоодветниот третман на сепса може да доведе до развој на тешка сепса и септичен шок. Сепсата се карактеризира со микробна инвазија во крвотокот, со рани знаци на циркулаторно нарушување кое вклучува: тахикардија, тахипнеа, периферна вазодилатација и треска (или хипотермија), сè до циркулаторен колапс со синдром на мултипни органски дисфункции и смрт. [3] Инциденцата на сепса, тешка сепса и септичен шок продолжуваат да растат, иако грам-позитивните бактерии остануваат најчеста причина за сепса, а габичните микроорганизми се во пораст. Во тек на изминатиот половина век направен е значаен прогрес во дијагнозата и лекувањето на пациентите со сепса, истовремено дојде до намалување на стапката на смртност. Сепак, поради зголемената инциденца на сепса, бројот на деца кои умираат секоја година продолжува да се зголемува, 10 % – 20 % од сепса, 20 % – 50 % од тешка сепса и 40 % – 80 % од септичен шок. [4]

Неонатална сепса – Општи карактеристики, поделба и етиологијата за нејзиното појавување, клинички карактеристики, дијагностика, третман, прогноза и компликациите

Општи карактеристики – Неонаталната сепса е клинички синдром со хемодинамски промени и системски клинички манифестации, кои произлегуваат од присуството на патогени микроорганизми (бактерии, вируси или габи) во нормалната стерилна течност, како што се крвта или цереброспинална течност во првиот месец од животот. [5] Неонаталната сепса е најчестата причина за морталитет во неонаталниот период, предизвикувајќи сериозни неврокогнитивни последици како што се церебрална парализа, когнитивно и психомоторно доцнење, оштетување на слухот и видот, и бронхопулмонална дисплазија. [5] [6] Највисока инциденца на сепса има кај новороденчињата, која се движи од 2 до 10 на 1000 новородени деца, со стапка на смртност од 11 до 19 % во високоразвиените држави, а се забележани стапки на смртност и до 70 % во некои држави со низок и среден развој. [5] Организмот на новороденчињата значително се разликува од останатите возрастни групи, поради неговиот имун систем и интраутерината изложеност на инфекции. [7] Бројни патогени агенси може да го инфицираат новороденчето интраутерино, за време на породувањето и по породувањето. Микроорганизмите што го населуваат генито-уринарниот или долниот гастро интестинален тракт на родилката може да предизвикаат инфекција при породувањето или по породувањето. [5] [8] Инфекцијата може да резултира со спонтан абортус, конгенитална малформација на плодот, интраутерина ретардација на растот, породување пред терминот, раѓање на мртвороденче. [9] Тешкото или трауматско пред терминско породување се поврзува со зголемената фреквенција на неонаталната сепса. Бактериската колонизација не завршува секогаш со инфекција и сепса. Факторите кои влијаат врз тоа кое колонизирано новороденче ќе развие сепса, може да бидат породувањето пред терминот, вируленција на инфективниот микроорганизам, природниот имун систем на новороденчето, реакцијата кон патогениот микроорганизам и пренесените трансплацентните антители од страна на мајката. [10] [11] Аспирацијата или ингестијата на бактерија во амнионската течност, реанимација при породувањето, потребата од ендотрахеална интубација, вметнувањето на катетер во папочниот крвен сад, контаминацијата преку медицинскиот персонал го зголемуваат ризикот за развој на сепса. [12] [13] [14] Новороденчињата породени пред термин и родени со ниска родилна тежина во голем број развиваат сепса. Таквите новороденчињата имаат зголемена инциденца за развој на сепса од 3 до 10 пати повеќе во споредба со новороденчињата родени во термин и со нормална родилна тежина. Неонаталната сепса е најчеста кај предвремено родени во 82 % од случаите, а кај новороденчињата со мала родилна тежина во 81 % од случаите. [12] [14] Прематурните новороденчиња имаат пониска концентрација на имуноглобулини IgG, кои активно се пренесуваат низ плацентата од страна на мајката, а нивоата на IgG во папочната врвца се директно

пропорционални на гестациската старост. Присуството на пасивно пренесено IgG антитело со соодветна концентрација има голема улога во обезбедувањето на заштита на новороденчето од инфекции. [15] Прематурните новороденчиња имаат пониски нивоа на компонентите на комплементот и намалена активност на компонентите на комплементот отколку новороденчињата родени во термин. [16] [17]. Неутрофилите кај новороденчињата се одликуваат со намалена адхезија, агрегација и деформитети, па сите тие може да ја одложат реакцијата кон инфекција. Способноста на неутрофили кај новороденчињата за фагоцитоза на грам-негативните е намалена, а кај грам-позитивните бактерии е нормална. Бројот на циркулирачките неутрофили е покачен по раѓањето кај терминските, максимумот го достигнува дванаесеттиот час по раѓањето, а нивниот број е нормален во дваесет и вториот час по раѓањето. Кај прематурните новороденчиња и кај оние со интраутерина ретардација во растот се забележува неутропенија која го зголемува ризикот од сепса. Морталитетот е зголемен кога сепсата е поврзана со сериозна неутропенија предизвикана од сепса, која доведува до исцрпување на коскената срцевина. [18] Бројот на циркулирачките моноцити во неонаталната крв е нормален, но функцијата на макрофагите во ретикулоендотелниот систем е намалена, особено кај прематурните новороденчиња. Сите новороденчиња влегуваат во нестерилно опкружување, но само кај неколку од нив се развива сепса. [19]

Поделба на неонаталната сепса и етиологија за нејзино појавување

Неонаталната сепса е класифицирана според времето на нејзиното појавување:

1. Неонатална сепса со ран почеток;
2. Неонатална сепса со доцен почеток или интрахоспитална сепса.

Неонатална сепса со ран почеток се смета сепсата кај која клиничката слика се појавува во првите 72 часа од животот на прематурните новороденчиња и во првите 7 дена од новороденчињата родени во термин. Таа претставува мулти системска фулминантна болест со доминантна респираторна симптоматологија. [20] [21] [22]

Неонатална сепса со доцен почеток се смета сепсата која се јавува на возраст од 72 часа до 28 ден од животот кај прематурните новороденчиња и од 7 до 28 ден кај терминските новороденчиња. Кај неа најчесто се развиваат инфекција на нервниот систем, додека системските и кардиореспираторните симптоми се полесно изразени. [21] [22]

Раната неонатална сепса се добива за време на перинаталниот период, за време на породувањето, а микроорганизмите потекнуваат од генитоуринарниот тракт на мајката, кои можат да се пренесат трансплацентно или по хематоген пат. [23]

Етиологија за појавувањето на неонатална сепса со ран почеток:

- Грам позитивни бактерии (62 %) од случаите

Бета хемолитичкиот стрептокок (GBS) (43%) од нив

Staphylococcus aureus

- Грам негативните бактерии (37 %) од случаите

Escherichia coli (29 %) од нив

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Listeria monocytogenes [24] [25] [26]

Неонатална сепса со доцен почеток се јавува најчесто кај новороденчиња и доенчиња кои се хоспитализирани подолго време на неонатолошките оддели и кај нив микроорганизмите се стекнати во болнички услови.

Етиологија за појавувањето на неонатална сепса со доцен почеток:

- Грам позитивни бактерии (79 %) од случаите

Staphylococcus aureus coagulase negative (57 %) од нив

Enterobacter spp

- Грам негативните бактерии (19 %) од случаите

Escherichia coli (7 %)

Serratia marcescens

Acinetobacter

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas spp [24] [26]

Фактори на ризик за појава на неонатална сепса со ран почеток ни се повеќекратната бременост, инфекцијата на урогениталниот тракт на мајката, присуството на хориамнитис кај мајката, компликации при породувањето, синдромот на аспирација на мекониум, предвременото породување,

новороденчиња со ниска родилна тежина, конгенитални дефекти на имунитетот, мутации на гени инволвирани во вродениот имун систем, аспленија, галактоземија и вродени малформации кои овозможуваат бактериска инвазија. [27]

Интрахоспиталната сепса е причина за голема стапка на доцен морталитет кај хоспитализираните новороденчиња. Фактори на ризик за појава на неонатална сепса со доцен почеток се: прематуритет, ниска родилна тежина, инвазивни процедури, вметнат интраваскуларен катетер, парентерална исхрана со липидни емулзии, механичката вентилација, пласирањето на ендотрахеални тубуси, вентрикуларни анастомози, честата употреба на антибиотици со широк спектар и пролонгирааниот болнички престој. [28] Интрахоспиталната сепса се јавува кај 43 % од хоспитализираните новороденчиња со тежина од 401 до 750 грама, 28 % се јавува кај хоспитализираните новороденчиња со тежина од 701 до 1000 гр., 15 % се јавува кај хоспитализираните новороденчиња со тежина од 1001 до 1250 гр. и 7 % случаи на интрахоспитална сепса се јавува кај хоспитализираните новороденчиња со тежина од 1251 до 1500 гр.

Стапката за појавување на интрахоспитална сепса е со инциденца од 11,4 на 1000 новороденчињата кои завршуваат на респиратор и се со тежина помала од 1000 грама, а додека инциденцата на појавување на интрахоспитална сепса е 3,8 на 1000 новороденчиња кои завршуваат на респиратор и се со тежина поголема од 2500 гр. [24] [29] [30]

Широката употреба на антибиотици ја попречува колонизацијата со нормална флора, овозможувајќи колонизација со вирулентни патогени. Појавата на големата стапка на резистенција на патогените бактерии кон антибиотици е загрижувачи фактор. Инфективните патогени ја зголемуваат хоспитализацијата и морталитетот на новороденчињата во одделите на интензивна нега и терапија, при што е неопходен соодветен нивен мониторинг. [24] [31] [32]

Клинички карактеристики – Новороденчињата со бактериска сепса може да имаат неспецифични клинички знаци и симптоми или фокални знаци на инфекција.

Клиничките манифестации на инфекцијата зависат од вирулентноста на инфективниот организам и инфламаторната реакција на телото.

Неспецифичните клиничките симптоми може да бидат нестабилност на телесната температура, хипотензија, слаба перфузија со појава на бледило и ишарана кожа, метаболна ацидоза, тахикардија или брадикардија, апнеја, респираторен дистрес, цијаноза, раздразливост, летаргија, конвулзивни пристапи, интолеранција на храна, абдоминална дистензија, жолтица, петехии, црвенило и крварење.

На почетокот се манифестира само со ограничена симптоматологија на само еден систем, а подоцна може да доведе до појава на акутна тешка манифестација со дисфункција на повеќе органи.

Почетните симптоми на инфекцијата на гастроинтестиналниот тракт може да се абдоминална дистензија, повраќање, дијареја, хепатомегалија.

Симптоми од респираторниот систем може да се апнеја, диспнеја, тахипнеја, ирегуларно дишење, ширење на носници, стенкање, цијаноза.

Симптом од реналниот систем е олигоанурија.

Симптоми од кардиоваскуларниот систем бледило, ишарана-влажна кожа, тахикардија, хипотензија, брадикардија, пулмонална хипертензија.

Симптоми од централниот нервен систем раздразливост, летаргија, тремор, конвулзивни напади, хипорефлексија, хипотонија, абнормален моро рефлекс, врескав плач, набабрена фонтанела, кома, централна апнеја, испади во кранијалните нерви.

Клинички симптоми кои потекнуваат од хематолошкиот систем можат да се манифестираат со жолтица, спленомегалија, бледило, петехии, крварење, црвенило.

Доцни компликации од бактериската сепса се респираторна инсуфициенција, пулмонална хипертензија, срцева инсуфициенција, шок, ренална инсуфициенција, церебрален едем или тромбоза, адренално крварење или инсуфициенција, дисфункција на коскената срцевина (неутропенија, анемија, тромбоцитопенија) и интраваскуларна коагулопатија. [5] [24] [33] [34] [35]

Терминот синдром на системска инфламаторна реакција (SIRS) е процес на инфекција со последователна системска реакција. Освен како резултат на инфекцијата, SIRS може да се јави и како резултат на повреда, хеморагичен шок и други причини за исхемија и панкреатитис. Кај новороденчињата синдромот на системска инфламаторна реакција се манифестира со температурна нестабилност, респираторна инсуфициенција, срцева дисфункција и абнормалности во перфузијата. [24] [36] [37]

Дијагностика – Анамнезата од мајката може да обезбеди важни информации во врска со нејзината изложеност кон инфекции за време на бременоста, нејзиниот имунитет, нејзината колонизација и акушерските фактори на ризик (раѓањето пред термин, пролонгираната руптура на мембраните, хориамнитисот кај мајката).

Кај новороденчката сепса значаен дијагностички критериум кој треба да биде задоволен е идентификација на микроорганизам во хемокултурата, но според податоците добиени од големиот број студии, важно е да се забележи дека само околу една третина од испитуваните новороденчиња со бактериска сепса имаат позитивна хемокултура, а останатите две третини од испитуваните новороденчиња имаат негативна хемокултура и се потребни други лабораториски

методи за идентификација на сепсата. Причината за ваквиот висок процент на добиена негативна хемокултура може да биде употребата на антибиотска терапија кај родилката за време на бременоста, неправилно земање на хемокултура од страна на медицинскиот персонал или раното ординирање на антибиотска терапија на новороденчето.

Вкупниот и диференцијалниот број на неутрофилите имаат ограничена чувствителност и специфичност во дијагностицирањето на сепсата, а додека кај тешка сепса може да се јави и неутропенија.

Тромбоцитопенијата е неспецифичен индикатор за сепса.

Тестови за демонстрација на воспалителен одговор се одредување на нивоата на прокалцитонинот, Ц-реактивниот протеин, фибриноген, воспалителни цитокини (интерлеукин 6, 8 и тумор некрозис фактор-а) и површински клеточни маркери. [38] [39] [40] [41] [42]

Третман – Третманот на неонаталната сепса се определува според степенот на тежината на сепсата и присуството на патогените микроорганизми во хемокултурите.

Парентералната емпирииска антибиотска терапија која се користи за третман на сепса кај новороденчиња најчесто започнува со двојна терапија со бета-лактамски препарати, како што се пеницилинските или цефалоспоринските препарати и аминокликозиден антибиотик. Антибиотската терапија подоцна може да се модифицира во зависност од идентификуваната бактерија, степенот на тежината на сепсата или вредностите на инфламаторните маркери како што е прокалцитонинот. Може да се вклучи бета лактамски антибиотик со продолжен спектар како што се пиперацилин – тазобактам или меропенемот и антибиотик гликопептик – ванкомицин.

Бета лактамите се бактерицидни агенси кои ја инхибираат синтезата на пептогликанскиот слој на бактерискиот клеточен ѕид. Ванкомицинон е бактерициден за грам позитивните бактерии кои во голем процент се осетливи на него и тој делува врз инхибицијата на инкорпацијата на пептидни структури во клеточниот ѕид на бактериите. Аминокликозидите се врзуваат за бактериската рибозомална 30ц подединица со што се инхибира синтезата на протеини во бактериите, вршејќи бактерицидно или бактериостатско дејство. [43] [44].

Последниве години сè почест е бројот на инфективни патогени микроорганизми присутни низ болничките одделенија кои го продуцираат ензимот бета лактамаза правејќи резистенција кон бета лактамските антибиотици. Аминокликозидните антибиотици се покажаа доста успешни во лечењето на овие бактерии. [44] [45] Поради зголемената употреба на антибиотици од страна на мајката за време на бременоста за лекувањето на инфекции предизвикана од бета хемолитички стрептокок, последниве години како причина за појава на

неонаталната сепса со ран почеток се во поголем број грам позитивните бактерии. [46] Кај прематурните новороденчиња изложени на антибиотска терапија, може да постои мукозна инвазија со *Candida* и се изложени на висок ризик од потешко заболување, па потребно е да се вклучи антимикотична терапија. [47]

Новороденчињата реагираат на ефективен третман во првите 24 – 48 часа, во рок од 72 часа почнуваат да се нормализираат инфламаторните маркери – прокалцитонинот, леукоцити, С-реактивен протеин. Времетраењето на употребата на антибиотската терапија при неонаталната сепса се движи помеѓу 10 – 14 дена, а во некои случаи може да се продолжи и до 21 ден. Антибиотската терапија може да се продолжи доколку се јават дополнителни сериозни клинички компликации како што се мозочен апцес, остеомиелитис и ендокардитис.

Времетраење на антибиотската терапија зависи од регресијата на симптомите и клиничката слика и од нормализирање на инфламаторните маркери, а во поново време спрема вредностите на прокалцитонинот како понов и најран инфламаторен маркер. Сепак треба да се балансира ризикот од морбидитет и морталитет од нелекуваната инфекција, наспроти краткотрајниот и долгорочен негативен ефект на изложеноста на антибиотици. Ризиците од прекумерна употреба на антибиотици се добро опишани во ерата на резистентност на антибиотици, а негативните ефекти од нивната прекумерна примена вклучуваат зголемена стапка на сериозни компликации, како што е некротизирачкиот ентероколитис и зголемувањето на стапката на смртност од прекумерната изложеност на антибиотици. [48] [49] [50] [51]

Кај ризичните новороденчиња со сепса настанува акутна физиолошка декомпензација и хипотензија, при што ургентно е потребно да се започне третман со супоративна и инотропна поддршка. Кај прематурните новороденчиња често настанува и респираторен дистрес синдром, при што е потребна дополнителна респираторна поддршка за постигнување на добра оксигенација, преку примената на неинвазивна механичка вентилација преку нос, а доколку состојбата се влоши, потребна е интубација и апликација на сурфактант. Кај нив може да настане хипо или хипергликемија, тромбоцитопенија, анемија во хемограмот, дисеминирана интраваскуларна коагулација, па потребен е соодветен мониторинг на основните витални параметри, соодветниот внес на течности, ординирањето на супоративната терапија – давањето на плазми, крв и крвни деривати, корегирање на внатрешната средина. Со ваквиот третман покрај соодветната антибиотска терапија во третманот на сепса се обезбедува и соодветна респираторна, циркулаторна, метаболна поддршка, како и корекција на гликемијата и одржување на соодветна температура на телото. [24] [52] [53].

Прогноза и компликации – Ризикот за зголемен морталитет од новороденечка сепса зависи од степенот на прематуритет и придружните коморбидитети. Прематурните новороденчиња со сепса имаат три пати поголема стапка на

смртност, од новородените во термин, а преживеаните прематурчиња во голем број развиваат бронхопулмонална дисплазија или невноразвојно оштетување. [54] [55] [56]

Прематурчињата со неонатална сепса со ран почеток имаат поголема стапка на смртност во однос на прематурчињата со неонатална сепса со доцен почеток (40 % спрема 5 %), $p=0,01$. Голем процент од новороденчињата со сепса со ран почеток предизвикана од грам негативни бактерии умираат во првите 72 часа, смртноста кај овие новороденчиња се движи од 26 до 37 %. Кај новороденчиња породени во термин, со сепса предизвикана од GBS, забележана е појава на невролошки пореметувања, слепило, значително губење на слухот и когнитивни пречки во развојот на говор. Затоа е битно пренатална дијагностика кај мајката помеѓу 35 – 37 ГН за изолација на бета хемолитичниот стрептокок и негов соодветен третман. [46]

Сепса кај хемато-онколошки пациенти со фебрилна неутропенија – Општи карактеристики, етиологијата за нејзиното појавување, дијагноза, клинички карактеристики и поделба, третман и прогноза

Општи карактеристики – Сепса со фебрилна неутропенија е главната причина за морбидитет и смртност кај пациенти со малигни болести во детството. Се дефинира како сепса кај онколошките пациенти со број на неутрофили помалку од 500 клетки/mm^3 ($<0,5 \times 10^9 / \text{L}$) и измерена температура $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ степени, повеќе од два пати во тек на два часа. Последниве години поставени се соодветни протоколи во дијагнозата и третманот на сепсата со фебрилна неутропенија, септичниот шок и дисфункцијата на повеќе органи кај децата со онколошки заболувања. [57] [58] Епидемиолошките студии демонстрираат висока преваленца, од 12,8 % случаи на сепса кај деца со малигни болести на возраст од 1 до 9 години, и преваленца од 17,8 % случаи на сепса кај деца со малигни болести на возраст од 10 до 18 години. Од нив 0,9 – 11 % од случаите завршуваат во педијатриската интензивна нега, а кај 0,2 - 3 % од случаите има фатален исход. Смртноста е зголемена последниве години на 2 – 21 % случаи поради појавата на резистентни Грам негативни бактерии и поради несоодветно лекуваната фебрилна неутропенија. [58] [59] [60]

Имуниот систем кај децата со малигни заболувања е компромитиран од ординираната хемотерапија и од малигната болест. Видот, интензитетот и времетраењето на хемотерапијата и понатаму се главниот ризик фактор за развој на инфекции кај овие деца. Ризикот за развој на инфекција кај овие деца уште повеќе се зголемува поради присуството на рани и лезии на кожата и слузокожата, присуство на трајни катетери преку кои се спроведува терапијата, малнутриција, подолгата изложеност на антибиотици и поради честите хоспитализации. [61]

Иако може да зафати повеќе делови од имуниот систем, сепак главниот симптом кај овие онколошки пациенти со сепса е присуството на неутропенијата во лабораториските анализи. Степенот и времетраењето на неутропенијата претставуваат прогностички маркер за ризикот од појава на инфекции кај онколошки пациенти. Пациентите се изложени на зголемен ризик од појава на бактериски инфекции доколку апсолутниот број неутрофили се намали под 500 клетки/ mm^3 ($<0,5 \times 10^9 / \text{L}$). Недостатокот на неутрофили доведува до намалување или губење на воспалителниот одговор на организмот при инфекцијата, а покачената температура кај ваквите пациенти може да биде единствената клиничка манифестација на инфекцијата. [59] [61]

Кај афебрилните онколошки пациенти, не треба се да исклучи бактериска инфекција, бидејќи воспалителниот одговор при инфект може да се замаскира, па онколошките пациенти со неутропенија, имаат нормална телесна температура и покрај утврдената инфекција. Ваква состојба може да има кај пациенти кои примаат високи дози на кортикостероиди, а причината е супресијата на имуниот систем. Ако неутропенијата перзистира повеќе време, може да дојде до оштетување на клеточниот и хуморалниот имунитет. [59] [62]

Етиологија на фебрилната неутропенија – Причините за појавување на фебрилната неутропенија се мултифакториелни. Може да се должат како резултат на панцитопенија, трансплантација на коскена срцевина, квалитативни дефекти на хуморалниот и клеточниот имунитет, мукозитисот, инфекција на централниот венски катетер. [61]

Хемотерапијата предизвика мукозитис, уништувајќи ги мукозните бариери на гастроинтестиналниот тракт, овозможувајќи инвазија на грам негативните бактерии и габите директно во крвотокот и претставува еден од главните фактори за настанувањето на фебрилна неутропенија. [62] Постапувањето на централниот венски катетер може да доведе до инвазија во крвотокот на бактерии од кожата. Лошата хигиена на централниот венски катетер може да биде причина за инфекции со грам негативни бактерии. [63] Фебрилната неутропенија е најчеста кај децата со акутна лимфобластна и мислоидна леукемија, кои примаат соодветна хемотерапија, кога првично се дијагностицира оваа болест или кога се јавува нејзин релапс. Фебрилна неутропенија може да настане и кај деца со солидни тумори како што се неуробластом со висок ризик, јуинг сарком или тумори на мозокот кај кои се

користат повисоки и поинтензивни дози на цитостатици. [64] Автологната и алогената трансплантација на матичните клетки од хематопоеетско потекло на коскената срцевина може да доведат до зголемен ризик за фебрилна неутропенија. [65]

Бактериите се најчестиот причинител на сепсата, а габите можат да бидат причина кога имаме пролонгирано времетраење на фебрилната неутропенија.

Грам позитивните коки се најчестиот патоген што се изолира кај онколошките пациенти со сепса и фебрилна неутропенија. Тоа се бактериите кои нормално ги има во кожата, а предизвикуваат контаминација по поставувањето на централни венски катетери или при прекумерната употреба на профилактички антибиотици. Коагулаза негативните стафилококи (особено *Staphylococcus epidermidis*), *Staphylococcus aureus* и стрептококните видови се најчесто идентификуваните причинители на сепсата во 50 – 67 % од случаи на сепсата кај онколошките пациенти со фебрилна неутропенија.

Грам негативните бактерии се поретко изолирани како причинители на сепса со фебрилна неутропенија, но тие се причина за развој на фулминантен клинички тек кај ваквите пациенти, како резултатот на ендотоксините и зголемената вирулентност. Такви грам негативни бактерии се *Pseudomonas aeruginosa*, *Eschericia coli*, видовите на *Klebsiella*, *Acinetobacter*. [69] [70]

Дијагноза – Дијагнозата на сепса кај хемато-онколошките пациенти со фебрилната неутропенија се поставува преку клиничката состојба на пациентот, лабораториските анализи, видот и типот на хемотерапијата што се користи.

Секој хемато-онколошки пациент кој примал цитостатска терапија во времетраење повеќе од 6 недели е со зголемен ризик за појава на фебрилна неутропенија. [66] Деталниот физикален преглед со посебно внимание на орофарингсот, белите дробови, перинеумот и анусот, кожата, ноктите и местата околу интраваскуларниот катетер е значаен при дијагностицирањето на сепсата. [67] [68]

Хемокултурите секогаш треба да се земаат од периферната крв и од црвениот и белиот влез на централниот венски катетер. Инфективниот агенс е идентификуван во хемокултурите кај 10 – 40 % од хемато-онколошките пациенти со сепса и епизоди на фебрилна неутропенија. [69]

Дополнителни лабораториски испитувања се крвната слика со диференцијалната леукоцитна формула, седиментацијата, инфламаторните маркери како што се Ц-реактивниот протеин и Прокалцитонинот, деградациони продукти за црндробната и бубрежната функција, гасните анализи.

Како дијагностички методи се користат и радиолошките испитувања како што се рендген и компјутеризирана томографија на белите дробови, радиографско испитување на синусите, ултразвучно испитување и компјутеризирана томографија на абдоменот.

Се прават и додатни микробиолошки иследувања како што се уринокултура, копрокултура, фецес за *Clostridium difficile* и фецес за рота вирус, трахеален аспират, брис од нос и грло, биопсии и брисеви од кожата при постоењето на кожни лезии. [67] [68]

Клинички карактеристики и поделба на пациентите – Кај онколошките пациенти со фебрилна неутропенија може да настане панцитопенија со наод на анемија, тромбоцитопенија и неутропенија.

Анемија се карактеризира со клинички симптоми на омалаксаност, чувство на студ, вртоглавица, отежнато дишење, бледа кожа.

Тромбоцитопенија се карактеризира со клинички симптоми на крвни подливи по кожата, петехии, ехимози, хематоми, крварења од носот или непцата.

Како резултат на неутропенијата, често пати пациентите се изложени на повторувачки инфекции, со фебрилност и треска.

Останати клинички симптоми може да се мукозитис, гингивитис, стоматитис, зголемени лимфни јазли, кашлица, конвулзивни напади, повраќање, дифузно црвенило и симетрична периферна гангрена по кожата.

Анемијата и тромбоцитопенијата може да се коригираат со трансфузија на соодветните крвни деривати, но неутропенијата претставува значителна опасност за пациентот. [61] [62]

Пациентите со фебрилна неутропенија може да се поделат во две групи:

1. Онколошки пациенти со низок ризик;
2. Онколошки пациенти со висок ризик.

Фактори кои влијаат врз класификација на ризикот на онколошките пациенти се: општата состојба на пациентот, основната малигна болест, интензитетот на хемотерапијата, времетраење на неутропенијата, бубрежната и хепаталната

инсуфициенција, локализираните симптоми од страна на централниот нервен систем, белите дробови или гастроинтестиналниот тракт. [72]

Сите онколошки пациенти со висок ризик и фебрилна неутропенија се третираат во болница. Онколошките пациенти со низок ризик со фебрилна неутропенија и без придружни коморбидитети се третираат амбулантски. [73]

Третман – Емпириската двојна антибиотска терапија зависи од клиничката состојба, инфламаторни маркери и сензитивноста кон соодветниот антибиотик.

Прокалцитонинот како понов инфламаторен маркер во последниве години се користи како водич во започнувањето на антибиотската терапија, времетраење, модификација и нејзиното прекинување.

Првата линија на третман на фебрилната неутропенија опфаќа примена на антибиотици со широк спектар на кои сензитивни грам позитивните и грам негативните бактерии. Загрижувачки е фактот за зголемата резистентност на грам негативни бактерии кон антибиотиците од првата линија.

Монотерапијата со антибиотик со широк спектар ја намалува смртноста и има помалку несакани ефекти отколку употребата на два или три антибиотици. Бета лактамските антибиотици како монотерапија се препорачуваат како прва линија на третман. [74] [75]

Аминогликозидитните антибиотици може да се додадат во протоколите на лекување на септичните пациенти со лоша клиничка слика, за да се покријат резистентните соеви на грам негативните бактерии. [75]

При апликација на централниот венски катетер често пати доаѓа со колонизација на крвта со доста патогената бактерија *Staphylococcus aureus* methicillin resistant (MRSA), високо осетлива на гликопептидниот антибиотик ванкомицин или теикопланин. Потребно е и отстранување на централниот венски катетер доколку бактеријата перзистира повеќе од 48 часа, од отпочнувањето на интравенската антибиотска терапија. [75]

Кога кај овие пациенти се јавува бронхопневмонија, прв лек на избор ни е антибиотик од групата на макролиди за покривање на атипични микроорганизми како што е *Mycoplasma pneumoniae* или *Legionella*.

Онколошките пациенти со потврдена инфекција и добиена позитивна хемокултура треба да продолжат со модифицирана антибиотска терапија според добиен антибиограм.

Кај поголем број пациенти клиничката состојба се подобрува во рок од 24 до 48 часа од започнувањето на антибиотскиот третман. Во зависност од изолираниот причинител и нормализирањето на бројот на нјутрофилите, времетраењето на антибиотската терапија се движи од 7 до 14 дена, а времетраењето на ординирањето на антибиотска терапија е подолга доколку е идентифицирана бактерија од групата на грам негативни бактерии. Рекомбинантниот фактор во стимулација на неутрофилите се користи кај мал дел од пациентите со неутропенија, кај оние со клиничка слика на тешка сепса и тешка неутропенија. Употребата на хемапоетските фактори на раст го скратува времетраењето на неутропенијата, но не е докажано дека ги намалува морбидитетот и морталитетот. [75]

Прогноза – Прогнозата на пациентите со фебрилна неутропенија зависи од повеќе фактори. Пациентите со потешка клиничка слика имаат зголемена потреба од хоспитализација на одделите за интензивна нега, може да дојде до нивна интубација и до механичка потпора на дишењето, а кај нив се даваат и лекови за инотропна поддршка.

Изолирањето на грам негативни бактерии од хемокултурите, присуство на габични инфекции, поинвазивната малигност на основната болест и продолжената неутропенија обично се соочуваат со поголеми компликации од инфекцијата и летален исход.

Смртноста кај хоспитализираните хемато-онколошки пациенти со сепса и фебрилна неутропенија се движи до 10 %, таа изнесува околу 5 % кај оние со изолирана грам позитивна бактерија и околу 18 % кај оние со изолирана грам негативна бактерија. Смртноста од габичните инфекции е поголема. Сепак големиот број пациенти закрепнуваат од фебрилната неутропенија без компликации со трајни последици. [77] [78] [79]

Се покажа дека употребата на стерилна опрема и стерилните услови на работа при поставувањето на венските линии ја намалуваат инвазијата на бактерии во крвотокот. Гингивитисот и компликациите од орален мукозитисот можат да се избегнат со добра нега на устата. Спречувањето од појавата на резистенција на грам негативните бактерии кон антибиотската терапија, поради прекумерната и несоодветна нивна употреба, може да се постигне преку примена на соодветни стратегии за превенција и менаџирање со антимицробната терапија. [66] [67]

Сепса кај педијатриски пациенти – Општи карактеристики и дијагностика

Општи карактеристики – Синдром на системски воспалителен одговор (SIRS) е воспалителен одговор на организмот на инфекцијата предизвикана од бактерии, рикеции, вируси, габи и протозои. Овој воспалителен одговор се јавува кога одбранбениот систем на домаќинот не може да ја препознае инфекцијата. SIRS може да се јави и како последица од голем број неинфективни причинители. [80]

Според меѓународни договорени стандарди за дефиниција за сепса, пациентот има SIRS ако исполнува 2 од 4 критериуми, од кои еден мора да е висока температура или покачен или намален број леукоцити.

Критериуми за SIRS:

1. Покачена телесна температура над $38,5^{\circ}\text{C}$;
2. Тахикардија или брадикардија на срцевата фреквенција, фреквенција >90 во мин. или <60 во мин.;
3. Респирации: >20 во минута или $p\text{CO}_2 < 4.3$ kPa при спонтано дишење;
4. Леукоцитоза $>12 \times 10^9/\text{л}$ или $> 10\%$ незрели неутрофили или Леукопенија $<3,5 \times 10^9/\text{л}$. [80] [81];

Критериуми за сепса: (SIRS + докажана инфекција) со позитивна или негативна хемокултура. [81] [82]

Тешка сепса: Сепса плус една од следниве клинички состојби: кардиоваскуларна инсуфициенција – хипотензија или хипоперфузија, хепатална или бубрежна инсуфициенција, акутен респираторен дистрес синдром [82]

Септичен шок: Сепса плус синдром на нарушена функција на повеќе органи: срце, хепар, бубрези, мозок. [82]

Сепсата се дефинира како SIRS од претпоставена или докажана инфекција. Може да почне и како локализираната инфекција менингитис, пневмонија, пиелонефритис кои напредуваат до сепса, тешка сепса и септичен шок, сè до појава

на инсуфициенција на повеќе органи и појава на смрт. Ова е сложен клинички проблем кој ако се препознае и лекува рано, има голема веројатност да добие поволен исход. [81] [82]

Шок е состојба на циркулаторна дисфункција што настанува поради намалениот срцев минутен волумен или лошата прераспределба на крвта по органи. Септичниот шок е комбинација од трите класични вида шок: хиповолемиски, кардиоген и дистрибутивен. Хиповолемија е намалување на интраваскуларната течност која настанува со празнење преку капиларите. Кардиоген шок е последица од депресивниот ефект на сепсата врз миокардот. Дистрибутивен шок е одраз на намалениот системски васкуларен отпор. [83] [84]

Имуниот систем на домаќинот преку дејствувањето на клеточниот и хуморалниот имунитет и ретикулоендотелниот систем, го штити организмот од развој на сепса. Имуниот систем е двигател на воспалителна реакција во организмот и појавата на високо токсични посредници – хормони, цитокини и ензими. Доколку овој воспалителен тек остане надвор од контрола, настанува SIRS со последователно попуштање на органите и клетките поради нарушување во микроциркулаторниот систем.

Со макрофагите се врзуваат ендотоксини и гликопротеински состојки од клеточниот ѕид на грам негативните бактерии или габите и започнува експресија на воспалението. Суперантигени или токсини поврзани со грам позитивните бактерии и вирусите ги активираат циркулирачките лимфоцити и почнуваат каскада на активација на воспалението со помош на воспалителни посредници. [85] Последиците од воспалителната низа на реакции се: хиповолемија, срцева слабост, зголемена пропустливост на крвните садови, акутен респираторен дистрес, намалената синтеза на кортикостероиди, дисеминираната интраваскуларна коагулација.

Почетни клинички симптоми и знаци на сепсата се нарушена регулација на температурата (хипертермија или хипотермија), тахикардија или тахипнеја. Во раната фаза на сепсата (хипердинамична фаза) се зголемува минутниот волумен на срцето, како резултат на компензаторниот механизам за да се задоволат зголемените потреби на ткивата за кислород, во понапредниот стадиум минутниот волумен на срцето не успева да ги задоволи потребите на ткивата, доаѓа до намалено полнење на капиларите, ослабен периферен и централен пулс, ладни екстремитети и олигоанурија. Промените во состојбата на свеста (збунетост, вознемиреност, летаргија, анксиозност, сомнолентност и кома) може да бидат клинички симптоми на намален минутен волумен на срцето. Кај децата афектирани со сепса потребно е цело време мониторирање со следење на виталните параметри. [86] [87] [88]

Дијагностика – Инфективниот патоген предизвикувач сепса се идентификува со засејување на соодветни клинички примероци земени од телесните течности (крв, урина, ликвор, апцеси или перитонеална течност). Културите секогаш не мора да се позитивни.

Дополнителни ивентигации за утврдување се наодите од физикалниот преглед, постоењето на осипи по кожата петехии или пурпури, рендгенската снимка на белите дробови, присуството на леукоцити во стерилните течности.

Лабораториските анализи со испитување на инфламаторните маркери: бројот на леукоцити, нивото на Ц-реактивниот протеин и нивото на прокалцитонин, деградационите продукти, испитување на внатрешната средина, хемостазата со коагулационите фактори, д-димери и фибриноген.

За време на инфекцијата доаѓа до покачување на вкупниот број на неутрофилите, а додека пак, намалувањето на апсолутниот број на неутрофилите – неутропенија е лош прогностичен знак на тешка сепса. Други отстапувања од лабораторијата при сепсата може да се: хипергликемија или хипогликемија, хипокалемија, хипоалбуминемија, метаболна ацидоза, намален серумски бикарбонат и лактоацидоза. Доколку има хепатална или бубрежна инсуфициенција, може да има зголемени количини хепатални трансминази или деградациони продукти. [89] [90]

Прокалцитонин ран инфламаторен маркер, карактеристики

Прокалцитонин (PCT) е ран инфламаторен биомаркер со поголема специфичност и сензитивност во однос на другите инфламаторни маркери при идентификување на сепсата кај педијатриските пациенти. Се користи при дијагностицирањето на бактериските инфекции. Нивоата на прокалцитонинот во крвта остануваат нормални при вирусните и габичните инфекции. [91] [92]

Прокалцитонинот (PCT) е прекурсор на хормонот калцитонин (КТ), хормон која се синтетизира во парафоликуларните Ц-клетки во тироидната жлезда, и е вклучен во хомеостазата на калциум, а прокалцитонинот е без никаква хормонска активност. Неговата примена како инфламаторен маркер во дијагностиката на сепса започна во 1993 година и има голема дијагностичка примена до денес. Тоа е пептид од 116 аминокиселини со приближна молекуларна тежина од 14,5 kDa. Структурата на прокалцитонинот може да се подели на три дела: аминокиселини завршеток (57 аминокиселини), незрел калцитонин (33 аминокиселини), бидејќи кристалната структура на прокалцитонин сè уште не е достапна), и калцитонин карбоксил-

терминалниот пептид¹ (CCP-1) исто така познат како катакалцин (21 аминокиселини). Неговата продукција е регулирана со калцитонин 1 ген (CALC-1) на хромозомот 11. Продукцијата од овој ген, prePCT, подлежи на протеолитичко расцепување кое продуцира PCT, кое дополнително се обработува кај зрелите калцитонински молекули. [93] [94]

Транскрипцијата и преведувањето на генот CALC-1 нормално е ограничена на тироидните Ц-клетки, а во помала мера и во други невроендокрини клетки во белите дробови и цревата. Сепак, продукцијата е активирана во сите паренхимални ткива како одговор на ендоксини произведени од бактериска инфекција, посредувана од цитокини интерлеукин-6 (IL-6), тумор некроза фактор- α (TNF- α) и интерлеукин- 1β (IL- β) и се ослободува како реактант во акутната фаза како одговор на воспалението, предизвикано од бактериската инфекција. Овие други ткива немаат способност да го прилепуваат PCT до неговата зрела форма, калцитонин, што доведува до акумулација на PCT. Прокалцитонинот ослободен како реактант во акутната фаза не резултира со зголемени нивоа на калцитонинот во серумот. [93] [94] Спротивно на тоа, производството на PCT е атенуирано од интерферон- γ примарно секретирано како одговор на вирусна инфекција. Оваа карактеристика го прави PCT поспецифичен маркер за бактериска инфекција. [93]

Кај здрави поединци нивото на PCT е под 0,05 ng/ml. Концентрациите на прокалцитонин во крвта се зголемуваат при системско воспаление, особено кога тоа е предизвикано од бактериска инфекција. [95] Ризикот од локална бактериска инфекција се јавува кога вредноста на прокалцитонинот надминува 0,2 ng/ml. Ризикот од системска бактериска инфекција се јавува кога вредноста на прокалцитонинот надминува 0,5 ng/ml, а повисоки вредности на прокалцитонин се поврзани со поголем ризик за развој на тешка сепса и септичен шок, влошувајќи ја прогнозата за преживување. [95] [96]

Се покажа дека бактерискиот липополисахарид (LPS) е моќен индуктор на ослободување на прокалцитонин во системска циркулација. Прокалцитонинот се детектира во организмот само 3 до 4 часа по инфекција, пикот го достигнува по 6 часа, а потоа настанува плато до 24 часа.

Спротивно на тоа, нивото на Ц-реактивен протеин (ЦРП) се зголемува помеѓу 12 и 36 часа по бактериска инфекција.

Во крвта, прокалцитонинот има полуживот помеѓу 25 и 30 часа. Нема ензими во плазмата кои го распаѓаат прокалцитонинот, затоа ако влезе во циркулацијата, тој останува непроменет, со полуживот од околу 30 часа и тој не се врзува за клеточните рецептори на калцитонинот или било кои други специфични рецептори за прокалцитонинот. [96]

Прокалцитонинот (PCT), е ран маркер за дијагноза на сепса кај педијатриски пациенти. Според студијата на Bassetti и соработниците се дојде до заклучок дека нивоата на прокалцитонинот во крвта можат да помогнат во рана детекција на

етиологијата на бактериската инфекција. Истражувачите објавија дека нивоата на прокалцитонинот се повисоки кај педијатриските пациенти со сепса кај кои се идентифицира бактерија од групата на грам негативни бактерии, во однос на педијатриските пациенти со бактериска сепса кај кои е идентификувана грам позитивна бактерија. Средните измерени вредности на Ц-реактивниот протеин сепак не покажаа такви вредности во мерењата и таква детекција на етиологијата на бактериската инфекција. [97]

Нивоата на концентрациите на прокалцитонин во крвта се намалуваат, по успешно спроведениот антибиотски третман на тешката бактериска инфекција. Повторното покачување на концентрацијата на прокалцитонинот предизвикува сомневање за секундарна бактериска инфекција. Нивоата на прокалцитонинот во крвта имат голема прогностичка вредност во дифенцирањето на случаите со тешка сепса и септичен шок кои доведуваат до фатални исходи.

Динамиката во концентрацијата на прокалцитонинот го определува изборот на соодветната антибиотска терапија при третманот на бактериската сепса кај педијатриските пациенти, го определува времетраењето на антибиотската терапија или нејзината модификација, а има улога и во прекинување на антибиотската терапија, при што има голема улога во намалување на временскиот период на пролонгираната и непотребна употреба на антибиотска терапија, која доведува до стварање на резистенција на голем број соеви на бактерии спрема одредени антибиотици. Голем е бројот од несаканите последици предизвикани од неконтролираната и прекувремена употреба на антибиотици. Ваквата скратена употреба на антибиотици доведува до поголем финансиски бенефит. [98]

МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ТРУДОТ

Мотивот за изработка на трудот произлегува од потребата за воведување на ран инфламаторен биохемиски маркер – прокалцитонин, како нова дијагностичка метода со најголема сензитивност и специфичност, која ќе ни овозможи рана дијагноза на сепса кај педијатриските пациенти, нејзина прогноза, следењето на текот на болеста, за да не дојде до развој на тешка сепса и септичен шок.

Прокалцитонинот има зголемени концентрации во крвта на педијатриските пациенти со сепса во првите часови од приемот, со што ќе има голема улога во раната дијагноза на сепса, а неговата зголемена концентрација во крвта директно и правопрпорционално ќе зависи од бактериската инфекција, додека пак вредностите на неговата концентрација во крвта при вирусна или габична инфекција остануваат во границите на нормалата.

Прокалцитонинот се карактеризира со многу голема сензитивност и специфичност во дијагностицирањето на бактериската сепса кај педијатриските пациенти, во однос на останатите маркери на инфламација, како што се Ц-реактивниот протеин, леукоцитите и хемокултурата.

Нивоата на концентрацијата на прокалцитонинот во крвта ќе имат голема прогностичка вредност во дифенцирањето на педијатриските пациенти со тешка сепса и септичен шок, состојби кои доведуваат до тешки клинички кондиции, а во голем број случаи доведуваат и до фатални исходи.

Вредностите на концентрацијата на прокалцитонинот во крвта ни овозможуваат избор на соодветен антибиотски третман, уште во првите часови од приемот, а неговите концентрации во крвта ќе ни претставуваат водич во изборот на соодветната антибиотска терапија.

Прокалцитонинот наоѓа голема примена и при модификација на антибиотската терапија, која што во голем степен е зависна од неговата концентрација во крвта. Концентрациите на прокалцитонинот имаат улога при мониторирањето на времетраењето на одговорот на бактериската сепса кон антибиотската терапија кај педијатриските пациенти, како и рационалното користење на антибиотиците според степенот на тежината на сепсата.

Според вредностите на концентрациите во крвта на прокалцитонинот се раководиме и за намалувањето и прекинувањето на започнатата антибиотска терапија, со што се има доста голем финансиски бенефит од ваквото менаџирање со соодветниот антибиотски третман, а исто така се скратуваат и деновите на хоспиталниот престој во болнички услови на педијатриските пациенти со сепса.

ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

Целите на трудот се:

1. Да се утврди улогата на прокалцитонин во утврдувањето на рана дијагноза на сепса кај ризичните новороденчиња.
2. Да се утврди сензитивноста и специфичноста на прокалцитонинот во корелацијата со останатите инфламаторни маркери во прв план Ц-реактивниот протеин, а потоа со леукоцитите и хемокултурата.
3. Да се утврди улогата на прокалцитонинот кај ризични новородени со цел да се процени прогностичката вредност на оваа дијагностичка метода.
4. Да се утврди улогата на прокалцитонинот во дијагностицирањето на бактериска сепса кај педијатриски хемато-онколошки пациенти со фебрилна неутропенија.
5. Да се утврди улогата на прокалцитонинот во изборот и времетраењето на антибиотската терапија за третман на сепса.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата е дизајнирана како проспективна, истата е изработена на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести – Скопје. Оваа студија беше изработена во периодот помеѓу март 2019 година до февруари 2021 година (период од 2 години).

Во студијата се вклучени 160 педијатриски пациенти поделени на испитувана и контролна група.

Испитувана група од 80 педијатриски пациенти на возраст од 0 до 14 години кај кои е дијагностицирана сепса според стандардните протоколи за дијагноза на болеста. Испитуваната група е поделена на две подгрупи:

1. подгрупа од 50 ризични новороденчиња со докажана бактериска сепса на одделот за интензивна нега и терапија;
2. подгрупа од 30 хемато-онколошки педијатриски пациенти со докажана бактериска сепса со фебрилна неутропенија.

Во подгрупата од 50 ризични новороденчиња со бактериска сепса на одделот за интензивна нега и терапија ги зедовме сите новороденчиња кои се примени на единицата на интензивна нега и терапија, чија индикација на хоспитализација е предвременитот пораѓај со развој на респираторен дистрес синдром и неонатална сепса или новороденчиња породени во термин, со компликации при породување при што се јавила асфиксија и неонатална сепса. Овие новороденчиња спаѓаат во ризичната група на пациенти кај кои е потребен интензивен мониторинг, со континуирано следење на виталните параметри. Кај дел од нив е потребна само респираторна поддршка со маска, а кај дел од нив потребна е респираторна поддршка со неинвазивен или инвазивен начин на механичка вентилација.

Во предвременно новородени новороденчиња според Светската здравствена организација спаѓаат сите новороденчиња кои се породени пред 37 гестациска недела (ГН) од првиот ден од последната менструација. Според гестациската недела новороденчињата породени меѓу 32 – 37 ГН се со лесен до среден прематуритет, новороденчињата помеѓу 28 – 32 ГН се со тежок прематуритет, а додека новороденчињата породени под 28 ГН се сметаат за новороденчиња со екстремно тежок прематуритет. [99] Најчеста компликација кај овие новородени претставува развојот на респираторниот дистрес синдром. Инциденцата на неговото појавување е обратно пропорционална на гестациската возраст и

родилната телесна тежина. Инциденцата е највисока кај машките новороденчиња. Респираторниот дистрес синдром се јавува кај 60 – 80 % од прематурните новородени породени пред 28 гестациска недела, 15 – 30 % се јавува кај новородените породени помеѓу 32 – 36 гестациска недела, а околу 5 %, кај новородените породени над 37 гестациска недела. [100] [101]

Националниот комитет за здравствена грижа за перинатален морбидитет во Австралија ја дефинирал перинаталната асфиксија како настан или состојба за време на перинаталниот живот кога силно е редуцирано доставувањето на кислород кон ткивата и органите, која води до ацидоза и слабост на функцијата на најмалку два органа (бели дробови, срце, црн дроб, мозок, бубрези и хематолошкиот систем). Најчесто настанува за време на породувањето, во поретки случаи настанува за време на бременоста, а многу ретко по породувањето. Инциденцата од перинатална асфиксија во високо развиените земји е 2 на 1.000 новородени, додека во слабо развиените земји е 15 – 20 % на 1.000 новороденчиња. [102]

Во подгрупата од 30 хемато-онколошки педијатриски пациенти со докажана бактериска сепса со фебрилна неутропенија, ги зедеме пациентите на возраст од 0 до 14 години, кои се хоспитализирани на одделот за хемато-онкологија на ЈЗУ Клиниката за детски болести. Хематоонколошките се со дијагноза леукемии, лимфоми или солидни малигни тумори. Кај сите овие хемато-онколошки пациенти може да се развие сепса при епизоди на фебрилна неутропенија.

Леукемиите се системски малигни болести со потекло од матичните хематопоетски клетки кои се карактеризираат со клонална пролиферација на миелоидни или на лимфоидни незрели клетки (леукемични бласти). Малигниот клон има значајно пореметен процес на диференцијација и созревање и тоа доведува до неможност за обновување на нормалните клетки на крвта и до пореметена функција на виталните органи. Ако болеста не се лекува завршува со смрт за неколку месеци.

Леукемиите се најчести малигни болести во детската возраст (25-30% од сите малигни болести кај децата). Според степенот на зрелост на клетките леукемиите се делат на акутни и хронични леукемии. Во Европа и САД повеќе од 75% од леукемиите се акутни лимфобластни леукемии (АЛЛ), 20% се акутни миелоични леукемии (АМЛ) и само околу 3-5% отпаѓаат на хроничната миелоична леукемија (ХМЛ). На 100000 деца годишно се откриваат 3-4 нови случаи на акутна леукемија, најголемата зачестеност е помеѓу 2 и 5 година. Етиологијата на болеста не е докрај разјаснета. Бројни фактори делуваат леукемогено: вируси, наследни и стекнати болести, зрачење и хемиски агенси. Присуство на било кој од наведените фактори значајно го зголемува ризикот за развој на леукемија.

Лимфомите се трета најчеста малигна болест во детската возраст - после леукемиите и туморите на мозокот. На нив отпаѓаат 13% од малигните болести во детската возраст. Се карактеризираат со неопластична пролиферација на клетки

кои што се хистогенетски слични на клетките кои нормално се наоѓаат во лимфните јазли. Се делат на Lymphoma Hodgkin и Lymphoma non Hodgkin. Почесто се јавува Lymphoma non Hodgkin. [105]

Туморите на мозокот се најчести солидни тумори во детската возраст. Според честотата на јавување на малигните болести кај децата се наоѓаат на второ место веднаш после леукемиите (20% од сите малигни болести кај децата). На 1000000 деца до 15 години годишно се дијагностицираат приближно 35 случаи на тумори на мозок. Најчесто се јавуваат меѓу 3 и 7 години. Повеќето потекнуваат од глиа клетките и не метастазираат надвор од централниот нервен систем (ЦНС). Повеќето се сместени инфратенторијално.

Останатите солидни малигни тумори по редослед на зачестеност се: мекоткивни саркоми, неуробластом, нефробластом, ретинобластом, тератом, Ewing сарком, гонадални тумори и останати поретки тумори. За разлика од малигните болести кај возрасните детските малигни болести во најголем број на случаи се излечиви со комбинација на хемотерапија, радиотерапија и хируршка терапија. Овие болести заради својата природа и еволуција бараат внимателна дијагностичка постапка, оптимален пристап на лекување и соработка на голем број на стручњаци во специјализирани центри за лекување на деца со онколошки заболувања.

Туморите се јавуваат како солидни структури со симптоми предизвикани од самиот тумор или со неспецифични т.н. паранеопластични симптоми како што се ненапредување во растот и развојот, губиток во телесна тежина, ноќно потење, покачена телесна. [106]

Контролна група ја сочинуваат 80 педијатриски пациенти на иста возраст со инфекции и знаци за инфламација без докажана сепса според стандардните протоколи за дијагноза на болеста.

Контролната група во нашата студија исто така ја поделивме во две подгрупи на 50 новороденчиња и 30 хемато-онколошки пациенти. Новороденчиња беа хоспитализирани на Клиниката за детски болести поради неонатална инфекција, идиректна билирубинемија, ниска родилна тежина и хипогликемија. Хемато-онколошките пациенти беа хоспитализирани поради примање на хемотерапија, локална инфекција, анемизирање во хемограмот или намален број на тромбоцити.

Дијагнозата на сепса кај педијатриските пациенти е дијагностицирана според стандардните протоколи за дијагноза на болеста.

Критериуми за системски инфламаторен одговор (SIRS): Телесна температура $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$, Тахикардија: >90 удари во минута, Респирации: >20 во минута или $p\text{CO}_2 < 4.3$ kPa при спонтано дишење, Леукоцитоза $>12 \times 10^9/\text{l}$ или $>10\%$ незрели неутрофили.

Критериуми за сепса: (SIRS + докажана инфекција) позитивна или негативна хемокултура.

Тешка сепса: хепатална и бубрежна инсуфициенција, хипотензија, хипоперфузија.

Септичен шок: Синдром на нарушена функција на повеќе органи: хепар, бубрези, мозок.

Прокалцитонинот (PCT и другите инфламаторни маркери (WBC, CRP) се работени во Клиничката лабораторија при ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести – Скопје

Хемокултура и Filmarray метода за идентификација на позитивна хемокултура исто така се работени во Клиничката лабораторија при ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести – Скопје.

Хемокултура е земена на прием пред отпочнување со антибиотска терапија, и со помош на Film array метод се идентифицира на причинителот на сепсата. Хемокултурата се повторуваше и во текот на антибиотскиот третман, доколку вредноста на прокалцитонинот на третото мерење растеше.

Прокалцитонинот се одредуваше со имунолошка метода: патентирана ELFA (Enzyme-linked fluorescent assay) технологија, автоматизиран имунолошки анализатор Vidas Biomerieux (ng/ml). Кај здрави поединци нивото на PCT е под 0,05 ng/ml. Сепса се јавува кога вредноста на прокалцитонинот надминува 0,5 ng/ml, високи вредности на прокалцитонин над 2 ng/ml има кај тешка сепса и септичен шок.

Прв примерок на прокалцитонин се одредуваше во текот на првите 24 часа од моментот на хоспитализација.

Втор примерок на прокалцитонин се одредуваше меѓу 3 от – 5 от ден, обично на 5 ден од започнатиот антибиотски третман.

Трет примерок на прокалцитонин се зема меѓу 6 от– 14 от ден, обично на 14 ден од започнатиот антибиотски третман.

Освен прокалцитонинот во примероците на крв се одредуваа вредностите и на останатите инфламаторни маркери како што се Ц-реактивниот протеин (CRP) и леукоцитите.

РЕЗУЛТАТИ

Во студијата беа вклучени 160 испитаници, педијатриски пациенти од ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје.

Пациентите се поделени во 2 групи: Испитувана група (ИГ) од 80 деца со сепса, поделена во две подгрупи (подгрупа од 50 ризични новороденчиња од Одделот за интензивна нега со докажана бактериска сепса, и подгрупа од 30 хемато-онколошки педијатриски пациенти со докажана бактериска сепса и фебрилна неутропенија); Контролна група (КГ) од 80 деца без сепса со инфекции, поделена исто така во две подгрупи (подгрупа од 50 новороденчиња (нов.) со инфекција или други коморбидитети без сепса, и подгрупа од 30 хемато-онколошки (онко) пациенти со инфекција или други коморбидитети без сепса (слика 1).

Слика 1.



1. Дескрипција на испитуваните групи

Во табела 1. прикажана е структурата на двете испитувани и двете контролни групи во однос на поставената дијагноза на болеста.

Табела 1.

дијагноза	групи			
	ИГ интензивна n (%)	ИГ онкологија n (%)	КГ новородени n (%)	КГ онкологија n (%)
Asphyxio	21 (42)		7 (14)	
RDS	29 (58)		3 (6)	
ALL		19 (63.33)		15 (50)
LMNH		1 (3.33)		1 (3.33)
Hepatoblastoma		3 (10)		2 (6.67)
Wilms tu.		3 (10)		3 (10)
Tu cerebri		1 (3.33)		2 (6.67)
ALM		1 (3.33)		3 (10)
Tu Ewing		2 (6.67)		
Infectio neonati			16 (32)	
icterus neonati			9 (18)	
SGA			5 (10)	
hypoglicemia prematurus			2 (4) 8 (16)	
Ewing Sarcoma				2 (6.67)
Neuroblastoma				2 (6.67)

Просечните вредности на лабораториските параметри во испитуваните групи добиени веднаш по прием се прикажани во табела 2.

Табела 2.

	Лабораториски параметри (mean ± SD)		
	PCT	CRP	Le
ИГ интензивна	23.99 ± 43.0	26.63 ± 41.2	14.29 ± 10.05
ИГ онко	9.91 ± 26.6	83.72 ± 62.3	1.65 ± 0.998
КГ новородени	0.13 ± 0.2	2.90 ± 5.1	10.18 ± 3.5
КГ онко	0.15 ± 0.15	7.11 ± 15.4	8.73 ± 3.5

Табела 3.

Антибиотик 1	n (%)
ИГ интензивна	
tolycar	15 (30)
meropenem	34 (68)
vankomycin	1 (2)
ИГ онко	
meropenem	20 (66.67)
vankomycin	7 (23.33)
tolycar	2 (6.67)
imipenem	1 (3.33)
КГ новородени	
tolycar	16 (32)
bez antibiotik	34 (68)
КГ онко	
bez antibiotik	23 (76.67)
Lendacin	6 (20)
tolycar	1 (3.33)

Табела 4.

Антибиотик 2	n (%)
ИГ интензивна	
amikacin	25 (50)
vancomycin	24 (48)
colistin	1 (2)
ИГ онко	
amikacin	27 (90)
vancomycin	2 (6.67)
meropenem	1 (3.33)
КГ интензивна	
amikacin	9 (18)
Missing	41 (82)

2. Компаративна анализа – ИГ наспроти КГ

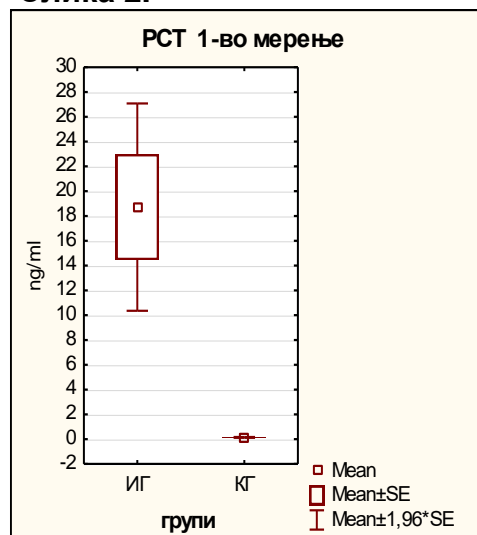
Согласно добиените резултати од статистичката анализа, серумските концентрации на прокалцитонинот измерени во првите 24 часа по хоспитализацијата беа сигнификантно различни кај испитаниците со и без сепса ($p < 0.0001$). При првото мерење, испитаниците со сепса имаа сигнификантно повисоки вредности на прокалцитонин споредено со испитаниците без сепса (median 4.47 vs 0.05). (табела 5, слика 2.)

Табела 5.

компаративна анализа – ИГ наспроти КГ			
групи	Дескриптивна статистика PCT (ng/ml) / 1-во мерење		p-level
	mean \pm SD	median (IQR)	
ИГ	18.72 \pm 38.1	4.47 (1.71 – 9.51)	Z=10.53
КГ	0.14 \pm 0.2	0.05 (0.05 – 0.2)	p=0.000000*** sig

ИГ(испитаници со сепса) Z(Mann-Whitney U Test); ***p<0.0001
КГ (испитаници без сепса)

Слика 2.



Вредностите на прокалцитонин ги анализиравме и во 4 категории (пониски од 0,5, од 0,5 до 2, од 2,1 до 10, и вредности повисоки од 10 ng/ml. Тестираната разлика во дистрибуцијата на овие 4 категории вредности на прокалцитонин меѓу испитаниците со и без сепса беше статистички сигнификантна, за $p < 0,0001$.

Вредности на PCT пониски од 0,5 ng/ml имаа само 7 (8,75 %) испитаници со сепса и 76 (95 %) без сепса, кај 20 (25 %) испитаници со сепса и 4 (5 %) без сепса вредностите на прокалцитонин се движеа меѓу 0,5 и 2 ng/ml. Кај 53 (66,25 %) пациенти со сепса беа измерени вредности повисоки од 2 ng/ml, што укажува на состојба на тешка сепса и септичен шок. (табела 6, слика 3.)

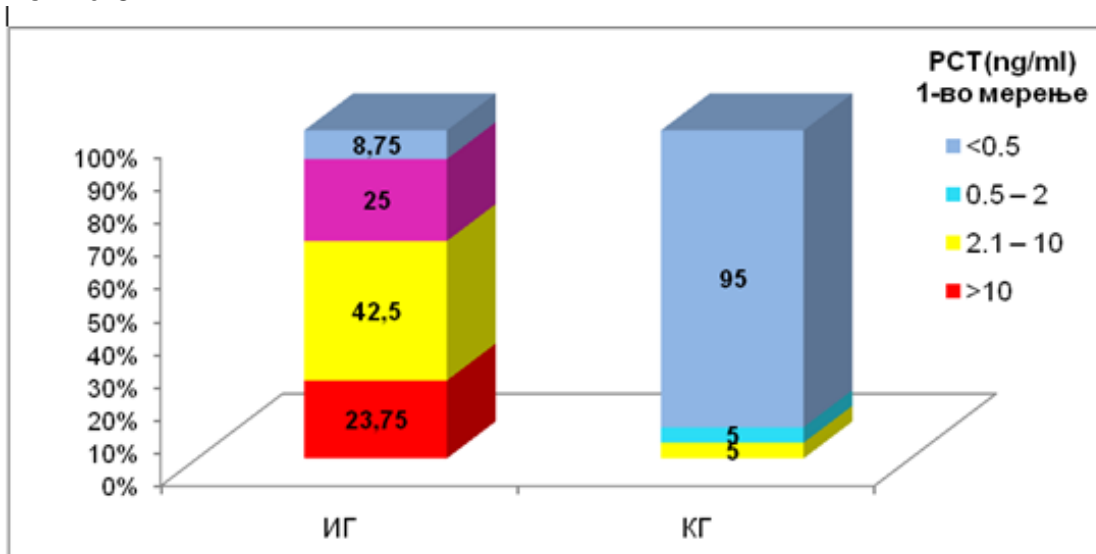
Табела 6.

PCT(ng/ml) 1-во мерење	компаративна анализа – ИГ наспроти КГ			p-level
	n	Групи		
		ИГ n (%)	КГ n (%)	
<0,5	83	7 (8,75)	76 (95)	$X^2=121.03$ $p=0.000000^{***}$ sig
0,5 – 2	24	20 (25)	4 (5)	
2,1 – 10	34	34 (42,5)	0	
>10	19	19 (23,75)	0	

ИГ (испитаници со сепса)
КГ (испитаници без сепса)

X^2 (Pearson Chi-square); $***p < 0.0001$

Слика 3.



Ц-реактивниот протеин имаше сигнификантно повисоки вредности во првото мерење кај пациентите со сепса (median 25.45 vs 0.65; $p < 0.0001$). (табела 7, слика 4.)

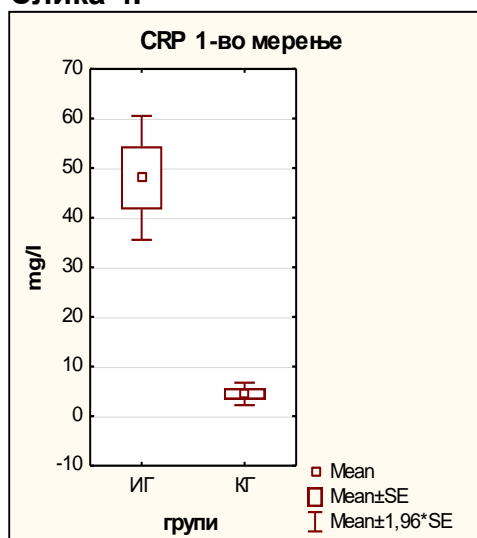
Табела 7.

групи	компаративна анализа – ИГ наспроти КГ		p-level
	Дескриптивна статистика		
	CRP (mg/l) / 1-во мерење		
	mean \pm SD	median (IQR)	
ИГ	48.04 \pm 57.0	25.45 (4.2 – 77.46)	Z=7.91
КГ	4.48 \pm 10.3	0.65 (0.2 – 4.45)	p=0.000000*** sig

ИГ(испитаници со сепса)
КГ (испитаници без сепса)

Z(Mann-Whitney U Test); *** $p < 0.0001$

Слика 4.



Зголемени вредности на CRP (повисоки од 5 mg/l), во првите 24 часа од приемот беа регистрирани кај 58 (72,5 %) пациенти со сепса и 19 (23,75 %) пациенти без сепса. За $p < 0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на испитаници со зголемени и нормални вредности на CRP, меѓу групите со и без сепса. (табела 8, слика 5.)

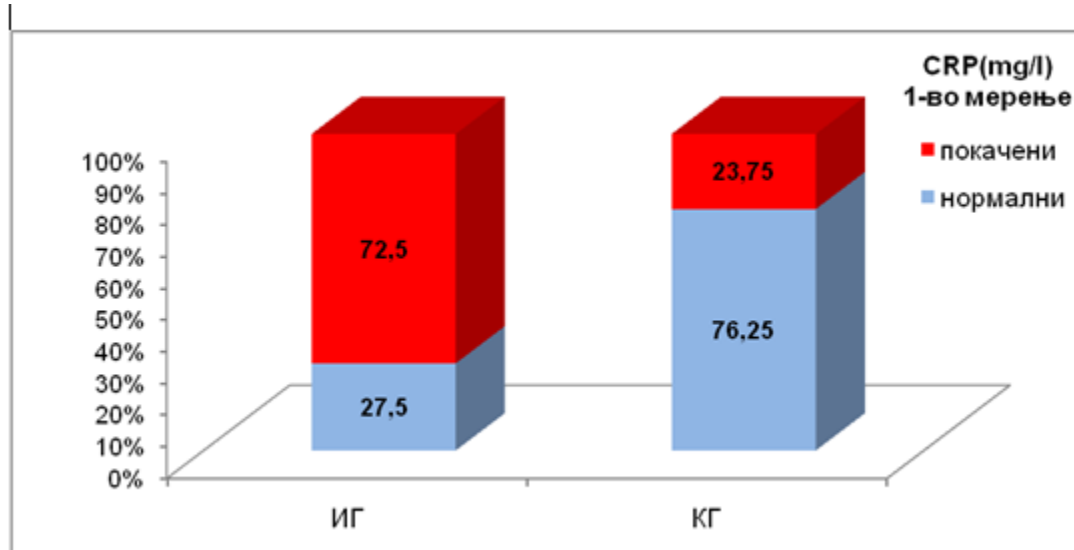
Табела 8.

компаративна анализа – ИГ наспроти КГ				
CRP (mg/l) 1-во мерење	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
нормални	83	22 (27,5)	61 (76,25)	X ² =38.08 p=0.000000*** sig
покачени	77	58 (72,5)	19 (23,75)	

ИГ(испитаници со сепса)
КГ (испитаници без сепса)

X²(Pearson Chi-square); ***p<0.0001

Слика 5.



Од резултатите презентирани во табела 9, се забележува дека во групата пациенти со сепса беа регистрирани сигнификантно пониски вредности на леукоцити во однос на групата пациенти без сепса (p=0.024). Медијалните вредности на леукоцити во испитуваната и контролна група изнесуваа 3.75 и 9.05, соодветно. (табела 9, слика 6.)

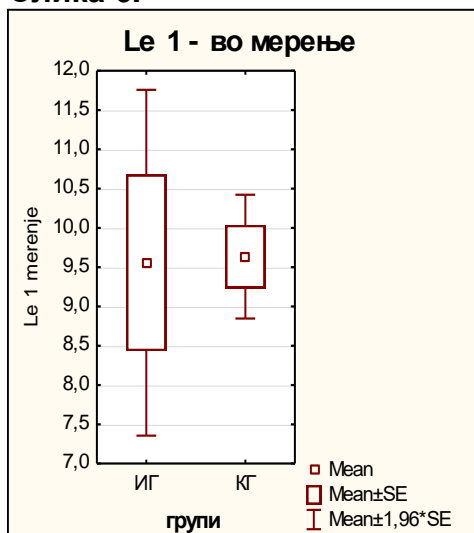
Табела 9.

компаративна анализа – ИГ наспроти КГ			
групи	Дескриптивна статистика		p-level
	Le / 1-во мерење		
	mean ± SD	median (IQR)	
ИГ	9.56 ± 10.1	3.75 (1.79 – 14.99)	Z=2.25 p=0.024* sig
КГ	9.63 ± 3.6	9.05 (6.9 – 12)	

ИГ(испитаници со сепса)
КГ (испитаници без сепса)

Z(Mann-Whitney U Test); *p<0.05

Слика 6.



При првото мерење, кај 33 (41,25 %) испитаници од ИГ и кај 31 (38,75 %) испитаници од КГ беа регистрирани покачени вредности на леукоцити. Во групата со сепса 42 (52,5 %) пациенти, а 2 (2,5 %) пациенти од групата без сепса, имаа намалени вредности на леукоцити. Тестираната разлика во дистрибуција на нормални, намалени и зголемени леукоцити меѓу групата пациенти со сепса и пациентите без сепса, статистички се потврди како сигнификантна ($p < 0.0001$). (табела 10, слика 7.)

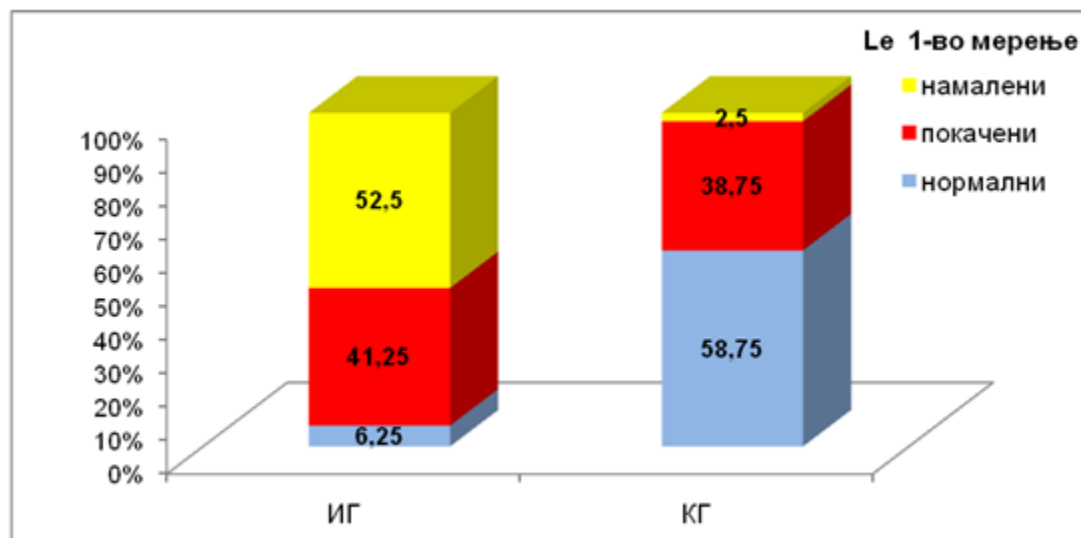
Табела 10.

компаративна анализа – ИГ наспроти КГ				
Le 1-во мерење	Групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
нормални	52	5 (6.25)	47 (58.75)	$X^2=70.35$ $p=0.000000^{***}$ sig
покачени	64	33 (41.25)	31 (38.75)	
намалени	44	42 (52.5)	2 (2.5)	

ИГ(испитаници со сепса)
КГ (испитаници без сепса)

X^2 (Pearson Chi-square); $***p < 0.0001$

Слика 7.



Позитивен наод на хемокултура беше детектиран само кај испитаниците од ИГ, односно кај пациентите со сепса, со зачестеност од 32,5 % (26 пациенти). Во однос на причинителот, најчесто беше изолирана MRSA – 8 (10 %). Во КГ, во првите 24 часа по прием хемокултура беше земена кај 27 (33,75 %) пациенти, и кај сите беше добиен негативен резултат. (табела 11.)

Табела 11.

Хемокултура периферија	компаративна анализа – ИГ наспроти КГ		
	n	групи	
		ИГ n (%)	КГ n (%)
негативна	81	54 (67.5)	27 (33.75)
позитивна	79	26 (32.5)	0
MRSA	8	8 (10)	0
GBS	3	3 (3.75)	0
Pseudomonas aeruginosa	1	1 (1.25)	0
Escherichia coli	2	2 (2.5)	0
Serratia marcescens	3	3 (3.75)	0
Acinetobacter	2	2 (2.5)	0
Klebsiella Pneumoniae	3	3 (3.75)	0
Francisella Tularensis	1	1 (1.25)	0
Staphylococcus epidermidis	1	1 (1.25)	0
Klebsiella pneumoniae	1	1 (1.25)	0
Enterobacter cloacea	1	1 (1.25)	0
не е земена	53	0	53 (66.25)

3. Компаративна анализа – ИГ интензивна наспроти КГ интензивна

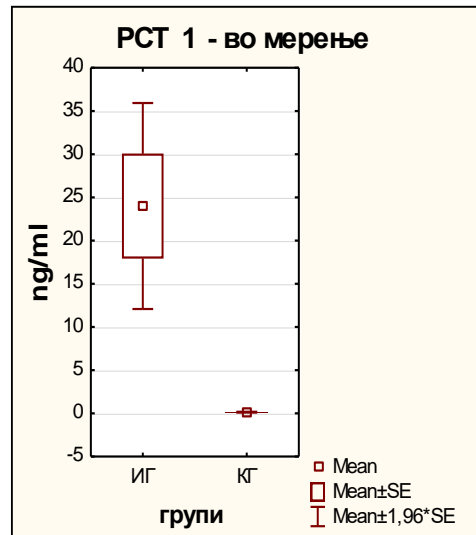
Новороденчињата од интензивна со и без сепса, имаа сигнификантно различни вредности на прокалцитонин во серум, измерени во првите 24 часа по прием ($p < 0.0001$). Значајно повисоки вредности на PCT беа регистрирани кај новороденчињата од интензивна со докажана бактериска сепса (median 4.79 vs 0.05). (табела 12, слика 8.)

Табела 12.

компаративна анализа – ИГ интензивна наспроти КГ новородени			
групи	Дескриптивна статистика PCT (ng/ml) / 1-во мерење		p-level
	mean \pm SD	median (IQR)	
ИГ	23.99 \pm 43.02	4.79 (1.76 – 29)	Z=8.28
КГ	0.13 \pm 0.2	0.05 (0.05 – 0.12)	p=0.000000*** sig

ИГ(интензивна со сепса) Z(Mann-Whitney U Test); ***p<0.0001
КГ (новороденчиња без сепса)

Слика 8.



За $p < 0.0001$ се потврди статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на вредности на прокалцитонин пониски од 0.5, од 0.5 до 2, од 2.1 до 10, и вредности повисоки од 10 ng/ml, кај новороденчињата од интензивна со и без сепса, за првите извршени мерења.

Вредности на PCT пониски од 0.5 ng/ml имаа само 5 (10 %) новороденчиња со сепса и 47 (94 %) без сепса, вредности од 0.5 до 2 ng/ml беа измерени кај 12 (24 %) новороденчиња со сепса и 3 (6 %) без сепса. Кај 17 (34 %) новороденчиња од интензивна со тешка сепса и септичен шок беа измерени вредности повисоки од 10 ng/ml. (табела 13, слика 9.)

Табела 13.

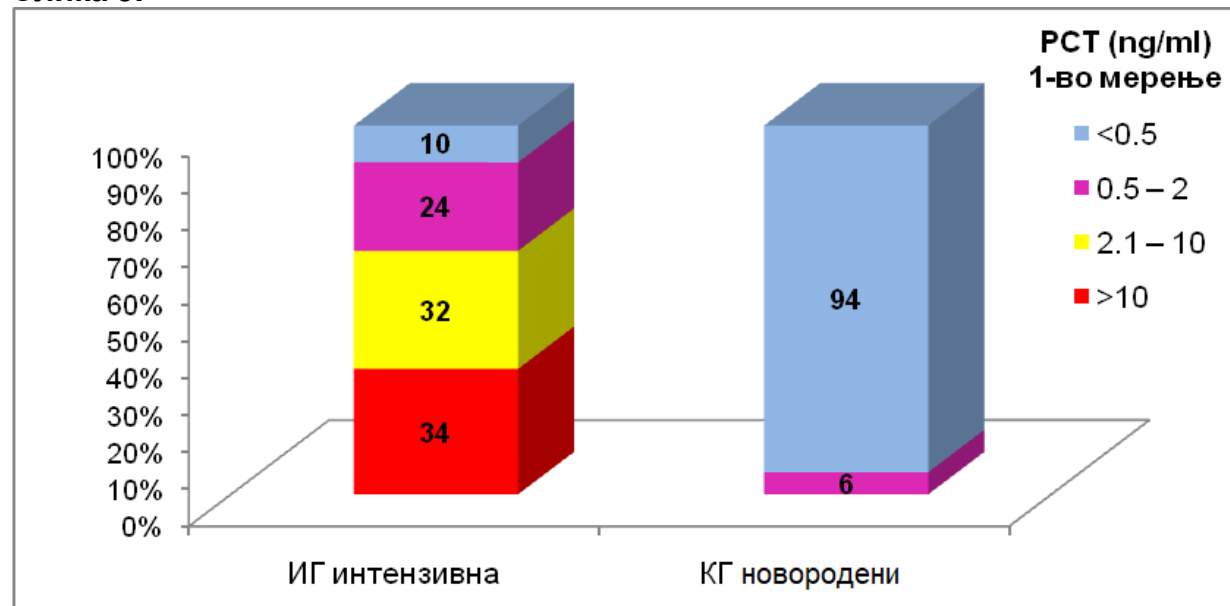
компаративна анализа – ИГ интензивна наспроти КГ интензивна				
PCT (ng/ml) 1-во мерење	групи (интензивна)			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<0.5	52	5 (10)	47 (94)	X ² =72.32 p=0.000000*** sig
0.5 – 2	15	12 (24)	3 (6)	
2.1 – 10	16	16 (32)	0	
>10	17	17 (34)	0	

ИГ(интензивна со сепса)

КГ(новороденчиња без сепса)

X²(Pearson Chi-square); ***p<0.0001

Слика 9.



Вредностите на Ц-реактивен протеин, измерени во тек на првите 24 часа од прием на ризичните новороденчиња на интензивна, беа сигнификантно повисоки кај оние со сепса (p<0.0001). Медијалните вредности на CRP во групите новороденчиња од интензивна со и новороденчиња без сепса изнесуваа 7.4 и 0.2 mg/l, соодветно. (табела 14, слика 10.)

Табела 14.

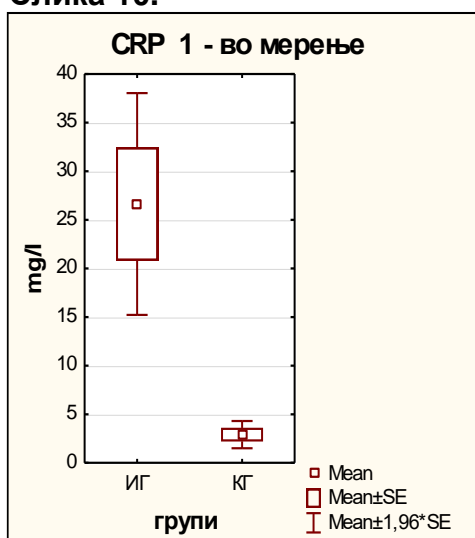
компаративна анализа – ИГ интензивна наспроти КГ новородени			
групи (интензивна)	Дескриптивна статистика CRP (mg/l) / 1-во мерење		p-level
	mean ± SD	median (IQR)	
ИГ	26.63 ± 41.2	7.4 (1.8 – 31.7)	Z=5.93
КГ	2.90 ± 5.1	0.2 (0.2 – 3.2)	p=0.000000*** sig

ИГ(интензивна со сепса)

КГ (новороденчиња без сепса)

Z(Mann-Whitney U Test); ***p<0.0001

Слика 10.



Покачени базични вредности на CRP, сигнификантно почесто имаа новороденчињата од интензивна со потврдена бактериска сепса, споредено со новороденчињата без сепса – 30 (60 %) наспроти 10 (20 %), $p=0.000045$. (табела 15, слика 11.)

Табела 15.

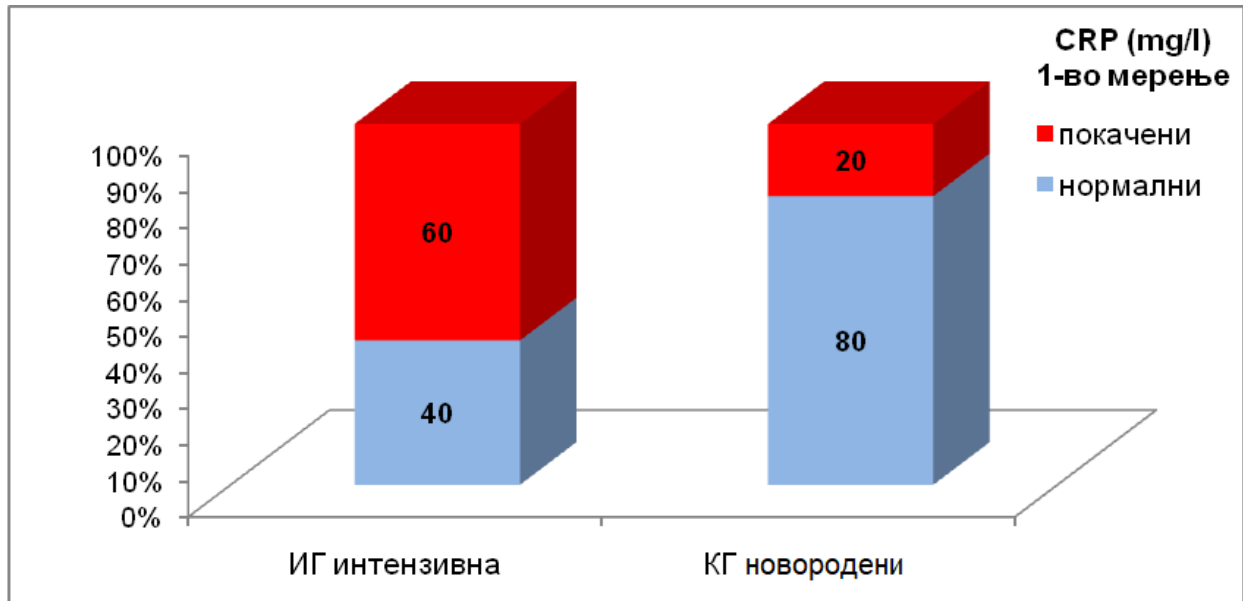
компаративна анализа – ИГ интензивна наспроти КГ новородени				
CRP (mg/l) 1-во мерење	групи (интензивна)			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
нормални	60	20 (40)	40 (80)	$X^2=16.67$
покачени	40	30 (60)	10 (20)	p=0.000045*** sig

ИГ(интензивна со сепса)

***p<0.0001КГ(новороденчиња без сепса)

X^2 (Pearson Chi-square);

Слика 11.



Во текот на првите 24 часа од прием на интензивна, сигнификантно повисоки леукоцити беа регистрирани во групата новороденчиња од интензивна со сепса, споредено со новороденчињата без сепса (median 13.35 vs 9.45, $p=0.046$). (табела 16, слика 12.)

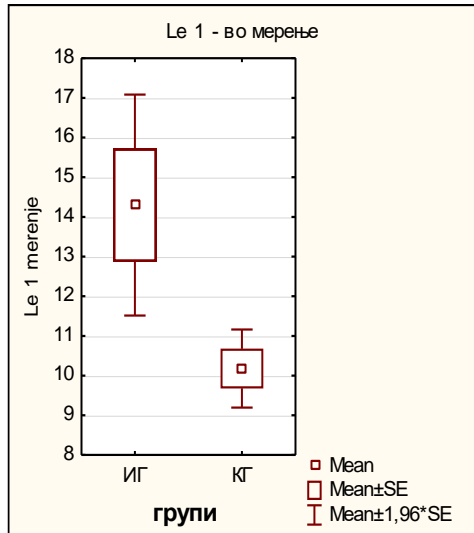
Табела 16.

компаративна анализа – ИГ интензивна наспроти КГ новородени			
групи	Дескриптивна статистика		p-level
	Le – 1-во мерење)		
	mean \pm SD	median (IQR)	
ИГ	14.29 \pm 10.1	13.35 (4 – 19)	Z=1.99
КГ	10.18 \pm 3.5	9.45 (7.4 – 12.3)	p=0.046* sig

ИГ(интензивна со сепса)
 КГ (новороденчиња без сепса)

Z(Mann-Whitney U Test); * $p<0.05$

Слика 12.



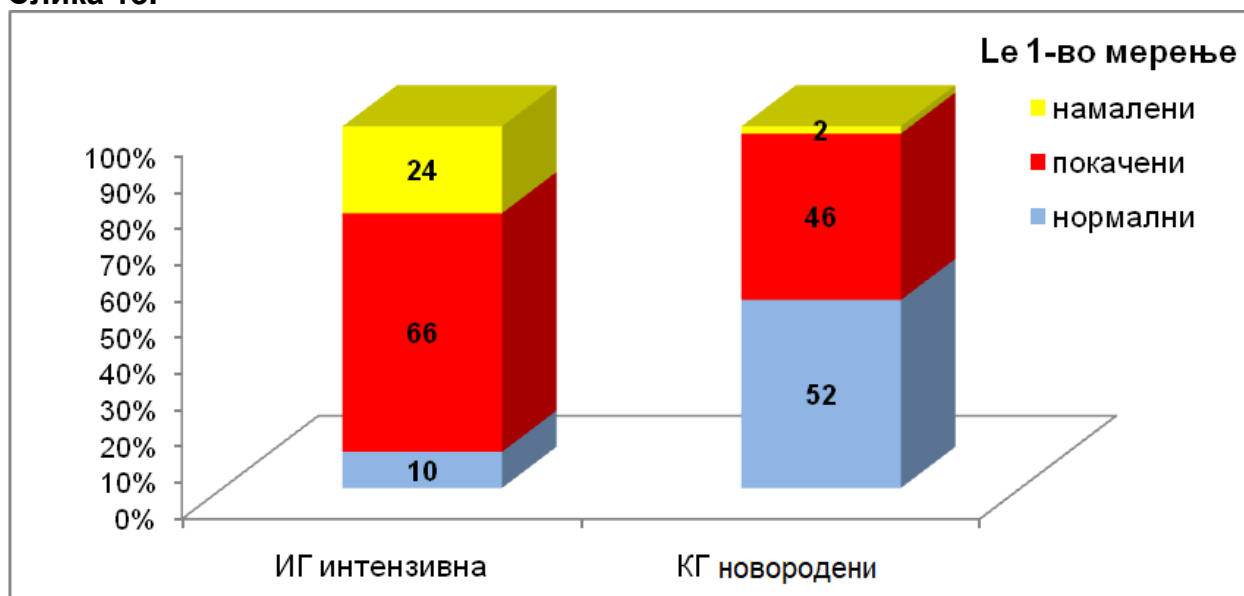
Покачени и намалени базични вредности на леукоцити регистриравме значајно почесто кај новороденчињата од интензивна со потврдена бактериска сепса споредено со новороденчињата без сепса – 33 (66 %) наспроти 23 (46 %), и 12 (24 %) наспроти 1 (2 %), соодветно, $p=0.000003$. (табела 17, слика 13.)

Табела 17.

компаративна анализа – ИГ интензивна наспроти КГ интензивна				
Le 1-во мерење	групи (интензивна)			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
нормални	31	5 (10)	26 (52)	$X^2=25.32$ $p=0.000003^{***}$ sig
покачени	56	33 (66)	23 (46)	
намалени	13	12 (24)	1 (2)	

ИГ(интензивна со сепса) X^2 (Pearson Chi-square);*** $p<0.0001$
 КГ (новородени без сепса)

Слика 13.

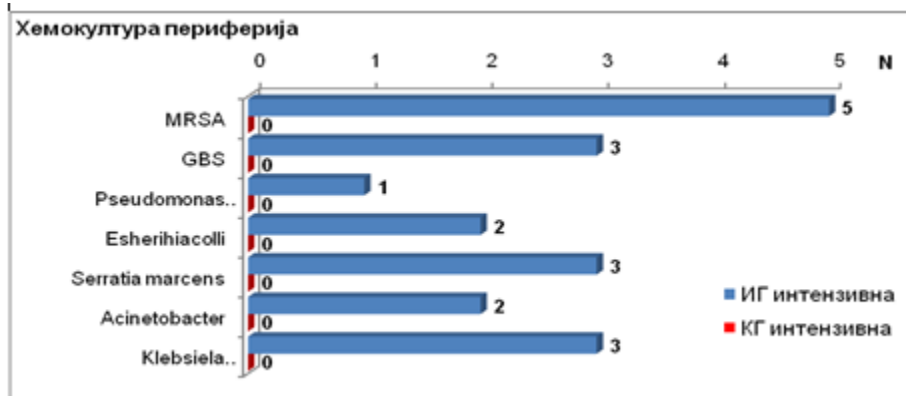


Позитивна хемокултура, земена првите 24 часа од прием, беше детектирана кај 19 (38 %) новороденчиња од интензивна со потврдена бактериска сепса. Во табела 18. се прикажани резултатите за честотата на изолирани патогени во хемокултурите од ИГ новороденчиња од интензивна. Во КГ новороденчиња од интензивна беа земени 18 (36 %) примероци за хемокултура, и сите негативни. (табела 18, слика 14.)

Табела 18.

компаративна анализа – ИГ интензивна наспроти КГ новородени			
Хемокултура периферија	групи (новородени)		
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)
негативни	49	31 (62)	19 (38)
позитивни	19	19 (38)	0
MRSA	5	5 (10)	0
GBS	3	3 (6)	0
Pseudomonas aeruginosa	1	1 (2)	0
Escherichia coli	2	2 (4)	0
Serratia marcescens	3	3 (6)	0
Acinetobacter	2	2 (4)	0
Klebsiella Pneumoniae	3	3 (6)	0
не е земена	31	0	31 (62)
ИГ(интензивна со сепса)		КГ (интензивна без сепса)	

Слика 14.



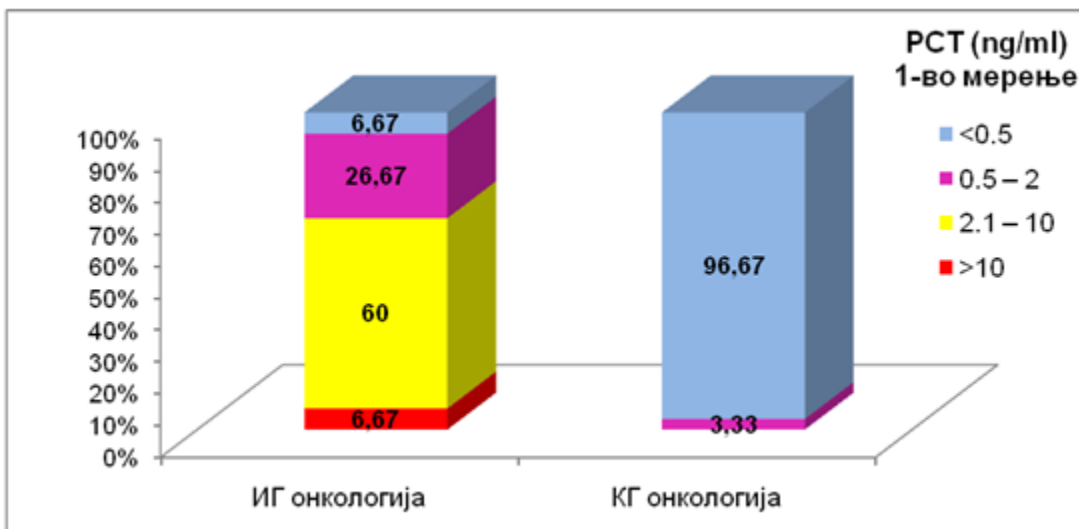
4. Компаративна анализа – ИГ онкологија наспроти КГ онкологија

Согласно резултати прикажани во табела 19., серумските концентрации на прокалцитонинот измерени во првите 24 часа по прием на онкологија, беа сигнификантно различни кај испитаниците со и без сепса ($p < 0.0001$). При првото мерење, хемато-онколошките пациенти со докажана бактериска сепса со фебрилна неутропенија, имаа сигнификантно повисоки вредности на прокалцитонин споредено со испитаниците без сепса (median 4.23 vs 0.08). (табела 19, слика 15.)

Табела 19.

компаративна анализа – ИГ онкологија наспроти КГ онкологија			
групи	Дескриптивна статистика		p-level
	PCT (ng/ml) / 1-во мерење		
	mean \pm SD	median (IQR)	
ИГ	9.91 \pm 26.6	4.23 (0.93 – 6.79)	Z=6.57
КГ	0.15 \pm 0.1	0.08 (0.05 – 0.2)	p=0.000000*** sig
ИГ(онкологија со сепса)		Z(Mann-Whitney U Test); ***p<0001	
КГ (онкологија без сепса)			

Слика 16.

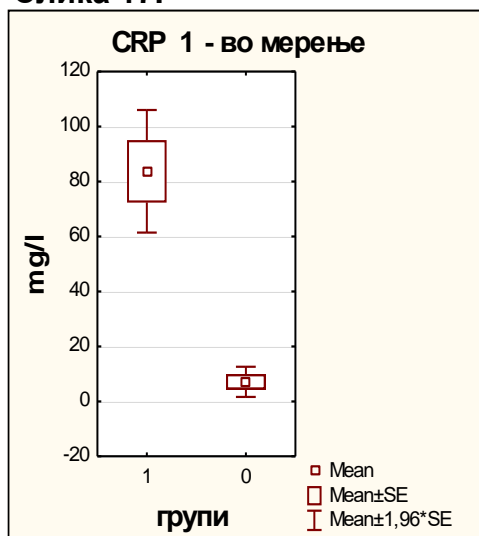


Ц-реактивниот протеин имаше сигнификантно повисоки вредности во првото мерење кај хемато-онколошките пациенти со сепса споредено со пациентите од онкологија без сепса (median 82.9 vs 2,3; $p < 0.0001$). (табела 21, слика 17.)

Табела 21.

компаративна анализа – ИГ онкологија наспроти КГ онкологија			
групи	Дескриптивна статистика		p-level
	CRP (mg/l) / 1-во мерење		
	mean ± SD	median (IQR)	
ИГ	83.72 ± 62.3	82.9 (26.8 – 129)	Z=5.79
КГ	7.11 ± 15.4	2.3 (0.2 – 7.8)	p=0.000000*** sig
ИГ(онкологија со сепса)		Z(Mann-Whitney U Test); ***p<0.0001	
КГ (онкологија без сепса)			

Слика 17.



Зголемени вредности на CRP (повисоки од 5 mg/l), во првите 24 часа од приемот на онкологија, беа регистрирани кај 28 (93,3%) пациенти со сепса и 9 (30%) пациенти без сепса. За $p < 0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на хемато-онколошки пациенти со зголемени и нормални вредности на CRP, меѓу групите со и без сепса. (табела 22, слика 18.)

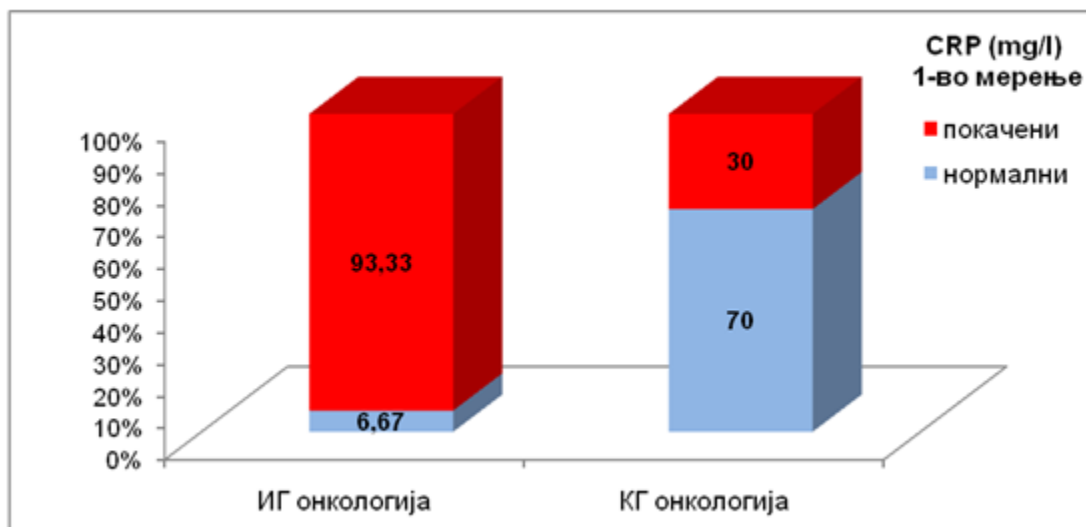
Табела 22.

компаративна анализа – ИГ онкологија наспроти КГ онкологија				
CRP (mg/l) 1-во мерење	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
нормални	23	2 (6.67)	21 (70)	$X^2=25.45$ $p=0.000000^{***}$ sig
покачени	37	28 (93.33)	9 (30)	

ИГ(онкологија со сепса)
КГ (онкологија без сепса)

X^2 (Pearson Chi-square); $^{***}p < 0.0001$

Слика 18.



Пациентите со докажана сепса со фебрилна неутропенија имаа сигнификантно пониски базични вредности на леукоцити во однос на групата пациенти од онкологија без сепса ($p < 0.0001$). Медијалните вредности на леукоцити во испитуваната и контролна група од онкологија изнесуваа 1.42 и 7.75, соодветно. (табела 23, слика 19.)

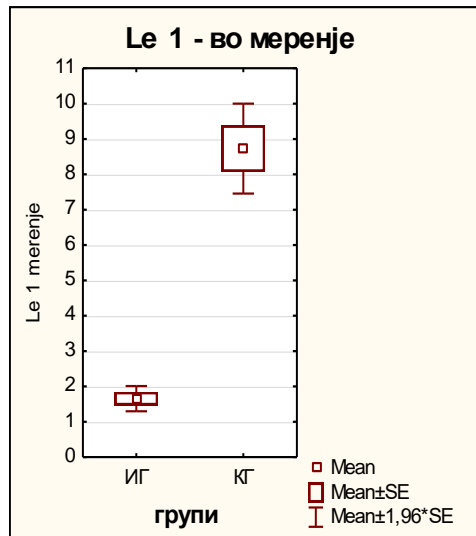
Табела 23.

компаративна анализа – ИГ онкологија наспроти КГ онкологија			
групи	Дескриптивна статистика		p-level
	Le / 1-во мерење		
	mean \pm SD	median (IQR)	
ИГ	1.65 \pm 0.998	1.42 (0.8 – 2.4)	Z=6.59
КГ	8.73 \pm 3.5	7.75 (6.5 – 11.2)	p=0.000000*** sig

ИГ(онкологија со сепса)
 КГ (онкологија без сепса)

X²(Pearson Chi-square); ***p<0.0001

Слика 19.



Во групата пациенти од онкологија со сепса немаше пациенти со нормални леукоцити, сите 30 пациенти од оваа група имаа намалени леукоцити. Во КГ од онкологија мнозинството пациенти имаа нормални леукоцити - 21 (70 %), кај 8 (26,7 %) леукоцитите беа покачени, намалени беа вредностите на леукоцитите само кај 1 пациент од оваа група.

Статистички сигнификантна беше разликата во дистрибуција на пациенти со нормални, покачени и намалени леукоцити, меѓу испитуваната и контролна група од онкологија ($p < 0.0001$). (табела 24, слика 20.)

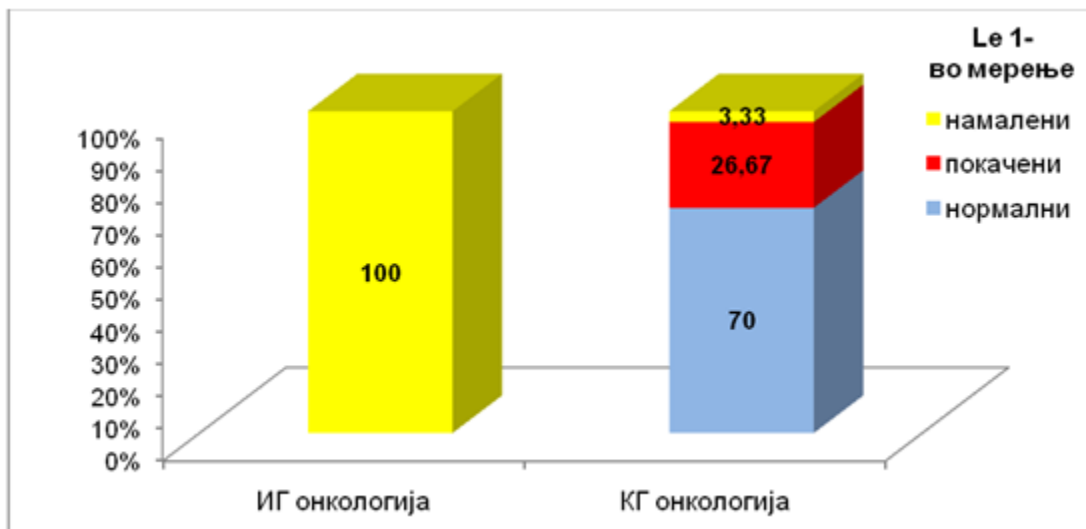
Табела 24.

компаративна анализа – ИГ онкологија наспроти КГ онкологија				
Le 1-во мерење	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
нормални	21	0	21 (70)	$X^2=56.13$ $p=0.000000^{***}$ sig
покачени	8	0	8 (26.67)	
намалени	31	30 (100)	1 (3.33)	

ИГ(онкологија со сепса)
КГ (онкологија без сепса)

X^2 (Pearson Chi-square);*** $p < 0.0001$

Слика 20.



Позитивен наод на хемокултура беше детектиран само кај хемато-онколошките пациенти од ИГ, односно кај пациентите со сепса, со зачестеност од 23,3 % (7 пациенти). Во однос на причинителот, најчесто беше изолирана MRSA - 3 (10 %). Во онколошката КГ, во првите 24 часа по прием хемокултура беше земена кај 8 (26,7 %) пациенти, и кај сите беше добиен негативен резултат. (табела 25, слика 21.)

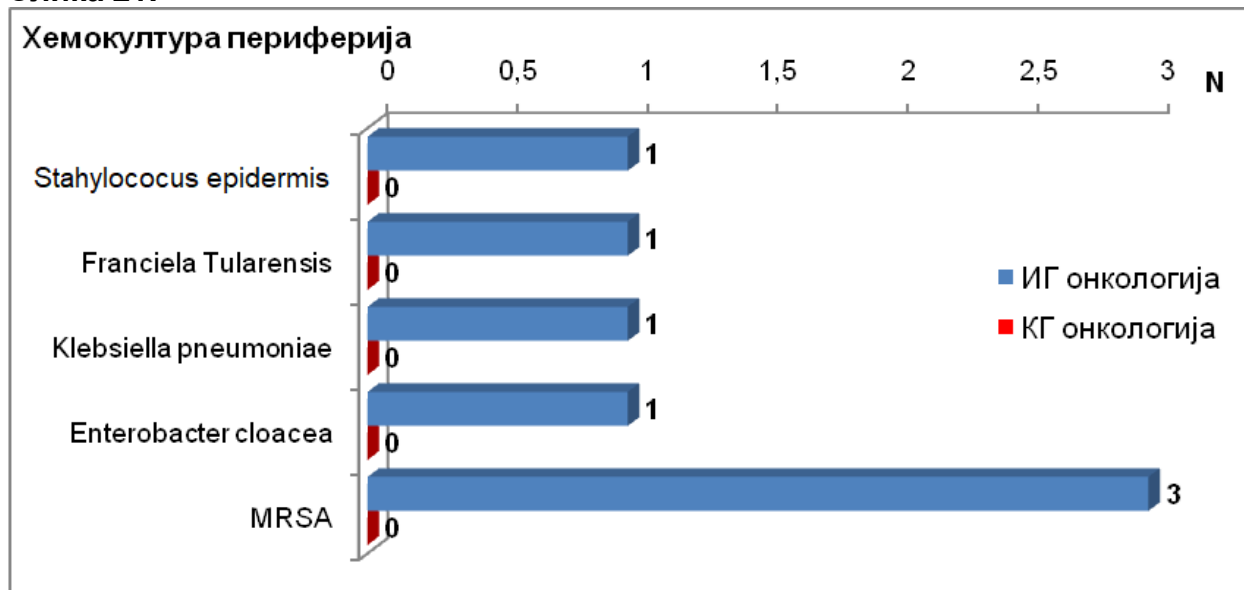
Табела 25.

компаративна анализа – ИГ онкологија наспроти КГ онкологија			
Хемокултура периферија	групи		
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)
негативна	31	23 (76.67)	8 (26.67)
позитивна	7	7 (23.33)	0
Staphylococcus epidermidis	1	1 (3.33)	0
Franciela Tularensis	1	1 (3.33)	0
Klebsiella pneumoniae	1	1 (3.33)	0
Enterobacter cloacea	1	1 (3.33)	0
MRSA	3	3 (10)	0
не е земена	22	0	22 (73.33)

ИГ(испитаници со сепса)

КГ (испитаници без сепса)

Слика 21.



5 . ИГ интензивна

Во групата ризични пациенти од одделот за интензивна со потврдена бактериска сепса партиципираа 50 новороденчиња, кои беа доминантно од машки пол – 32 (64 %) наспроти 18 (36 %) новороденчиња од женски пол. (табела 26.)

Табела 26.

ИГ интензивна	
пол	n (%)
машки	32 (64)
женски	18 (36)

Машките и женски новороденчиња од интензивна со сепса, имаа слична дистрибуција во однос на дијагнозата на прием на одделот за интензивна ($p=0.79$). И машките и женски новороденчиња од оваа група почесто имаа поставена дијагноза за RDS – 19 (59,4 %) машки и 10 (55,6 %) женски новороденчиња. (табела 27)

Табела 27.

дијагноза	ИГ интензивна			p-level
	N (%)	машки n (%)	женски n (%)	
Asphyxio	21(42%)	13 (40.63)	8 (44.44)	$\chi^2=0,69$
RDS	29(58%)	19 (59.38)	10 (55.56)	$p=0.79$ ns

χ^2 (Pearson Chi-square)

Во анализираните временски точки беа регистрирани сигнификантно различни серумски концентрации на прокалцитонин кај новороденчињата од интензивна со сепса ($p < 0.0001$). Post hoc анализата покажа дека разликите меѓу сите временски интервали беа статистички значајни, со сигнификантност од $p < 0.001$ за разликата меѓу прво и второ мерење, $p = 0.0002$ за разликата меѓу прво и трето мерење, и со сигнификантност од $p = 0.000196$ за разликата меѓу второ и трето мерење. На крајот на следењето, по две недели од приемот на интензивна, новороденчињата со сепса имаа сигнификантно пониски серумски концентрации на прокалцитонин споредено со концентрациите измерени во првите 24 часа по приемот и 5-тиот ден потоа, како и сигнификантно пониски вредности 5 дена по хоспитализацијата на интензивна споредено со базалните вредности.

Медијалните вредности на PCT изнесуваа 4.79, 0.34 и 0.115 ng/ml, соодветно во трите мерења. (табела 28, 28а, слика 22.)

Табела 28.

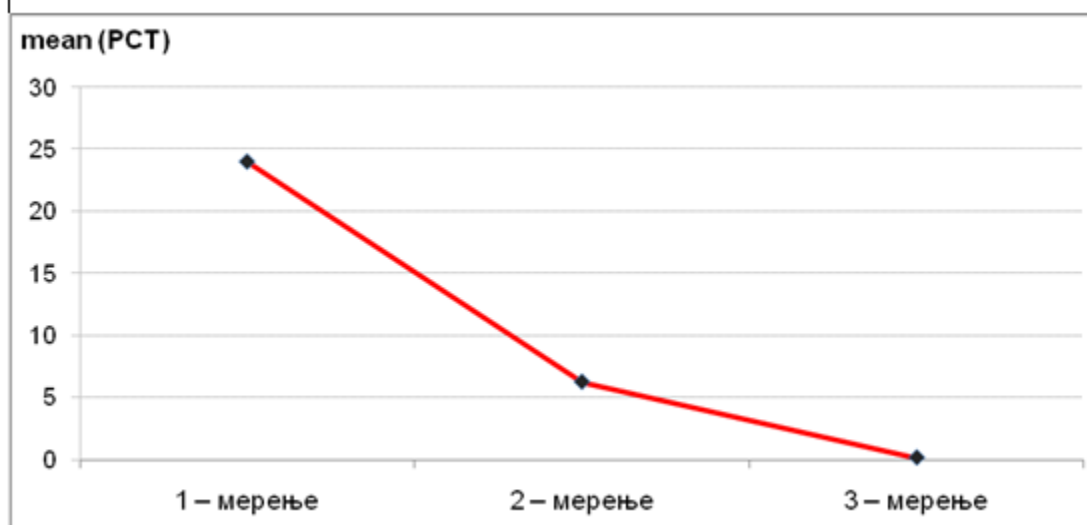
време	ИГ интензивна	
	Дескриптивна статистика PCT(ng/ml)	
	mean \pm SD	median (IQR)
1-во мерење	23.99 \pm 43.02	4.79 (1.76 – 29)
2-ро мерење	6.24 \pm 16.98	0.34 (0.14 – 2.3)
3-то мерење	0.14 \pm 0.09	0.115 (0.07 – 0.18)

Табела 28а.

Friedman ANOVA Sqr. (N=18, df=2) =25.4 p=0.000000***		
разлики за PCT меѓу временски интервали	Z	p value
1- во мерење & 2-ро мерење	5.5	0.000000***
1-во мерење & 3-то мерење	3.7	0.0002***
2-ро мерење & 3-то мерење	3.7	0.000196***

post hoc (Wilcoxon Matched Pairs Test); ***p<0.0001

Слика 22.



Во ИГ од интензивна, вредности на прокалцитонин пониски од 0.5 ng/ml беа регистрирани кај 5 (10 %) новороденчиња со сепса првите 24 часа од приемот, кај 27 (54 %) 5 дена по приемот, и кај сите 8 (36 %) пациенти кај кои по 14 дена по прием беше одреден прокалцитонин. Вредности на прокалцитонин повисоки од 10 ng/ml беа регистрирани кај 17 (34 %) пациенти во првото мерење, и кај 5 (10 %) во второто мерење. Кај 6 (12 %) пациенти настапи летален исход.

Кај 23 (52,2 %) пациенти не беше извршено 3-то мерење на прокалцитонин, бидејќи кај овие пациенти антибиотската терапија траеше 14 дена. (табела 29)

Табела 29.

PCT ng/ml	ИГ интензивна		
	временски интервали		
	1-во мерење n (%)	2-ро мерење n (%)	3-то мерење n (%)
<0.5	5 (10)	27 (54)	18 (36)
0.5 – 2	12 (24)	9 (18)	
2.1 – 10	16 (32)	8 (16)	
>10	17 (34)	5 (10)	
нема податок	0	1 (2)	32 (64)

Вредностите на CRP во групата новороденчиња од интензивна со сепса беа сигнификантно различни во различни временски интервали ($p=0.00062$). Post hoc анализата покажа дека во крајната временска точка, 14 дена по приемот на интензивна, вредностите на CRP беа сигнификантно пониски во споредба со првите анализи, направени во текот на 24 часа од приемот (median 1.2 vs 7.4, $p=0.0008$), и, сигнификантно пониски при второто мерење, односно 5 дена по приемот во споредба со првото мерење (median 11.2 vs 7.4, $p=0.0065$). Разликите во CRP вредностите во временскиот интервал прво/второ мерење не беа статистички сигнификантни ($p=0.6$). (табела 30, 30а, слика 23.)

Табела 30.

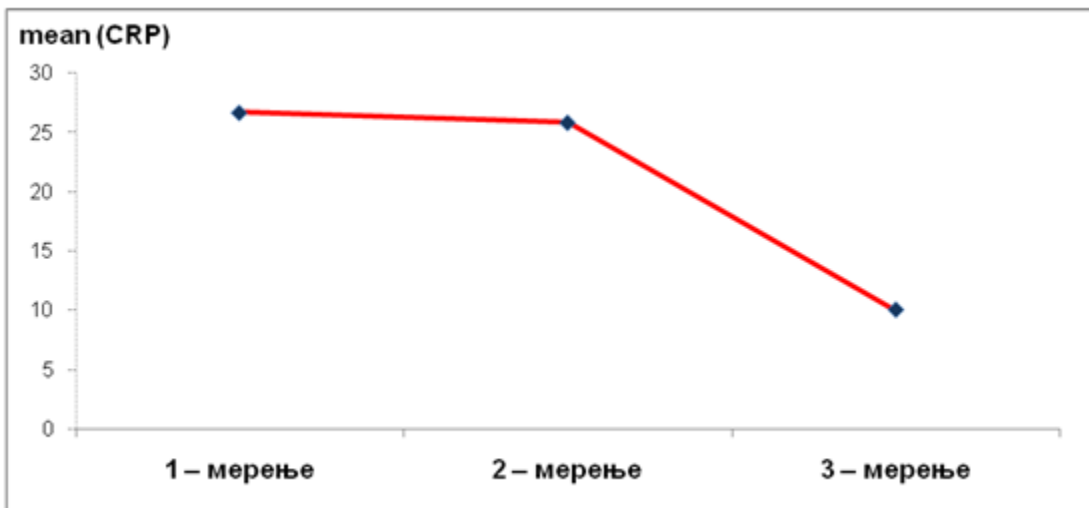
време	ИГ интензивна	
	Дескриптивна статистика CRP (mg/l)	
	mean \pm SD	median (IQR)
1-во мерење	26.63 \pm 41.2	7.4 (1.8 – 31.7)
2-ро мерење	25.79 \pm 52.9	11.2 (0.9 – 18)
3-то мерење	9.99 \pm 18.8	1.2 (0.7 – 6.7)

Табела 30а.

Friedman ANOVA Sqr. (N=18, df=2) =14.8 $p=0.00062^{***}$		
разлики за CRP меѓу временски интервали	Z	p value
1- во мерење & 2-ро мерење	0.522	0.6
1-во мерење & 3-то мерење	2.722	0.0065**
2-ро мерење & 3-то мерење	3.353	0.0008***

post hoc (Wilcoxon Matched Pairs Test); ** $p<0.01$ *** $p<0.0001$

Слика 23.



CRP вредности повисоки од 5 mg/l, односно повисоки од референтните беа регистрирани кај 30 (60 %) новороденчиња на првите и втори анализи, и кај 6 (12%) новороденчиња на последната анализа, по 14 дена од приемот на интензивна. (табела 31.)

Табела 31.

CRP (mg/l)	ИГ интензивна		
	временски интервали		
	1-во мерење n (%)	2-ро мерење n (%)	3-то мерење n (%)
нормални	20 (40)	19 (38)	12 (24)
покачени	30 (60)	30 (60)	6 (12)
нема податок		1 (2)	32 (64)

Вредностите на леукоцити во групата новороденчиња од интензивна со сепса, не се разликуваа сигнификантно во анализираниите временски точки, во тек на 24 часа од приемот, 5 и 14 дена по приемот ($p=0.28$). Медијалните вредности на

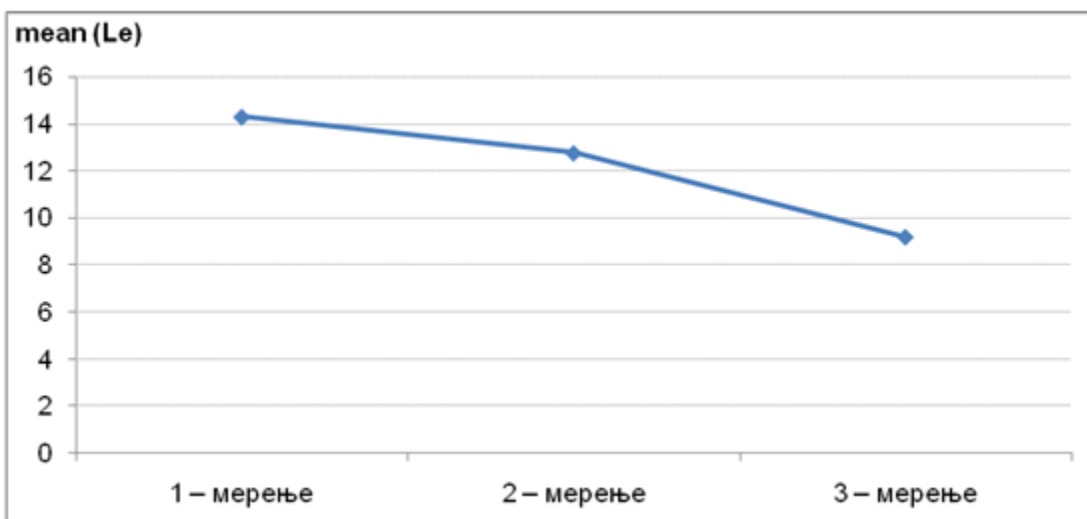
леукоцити изнесуваа 13.35, 11.53 и 8.95, соодветно при првото, второто и третото мерење. (табела 32, слика 24.)

Табела 32.

време	ИГ интензивна	
	Дескриптивна статистика (Le)	
	mean \pm SD	median (IQR)
1-во мерење	14.29 \pm 10.05	13.35 (4 – 19)
2-ро мерење	12.75 \pm 6.01	11.53 (8.7 – 14.7)
3-то мерење	9.17 \pm 2.0	8.95 (7.6 – 11)

Friedman ANOVA Sqr. (N=18, df=2) =2.56 p=0.278 ns

Слика 24.



Во анализираниот период, покачени леукоцити имаа 33 (66 %), 29 (58 %) и 7 (14 %) пациенти од ИГ од интензивна, соодветно во прво, второ и трето мерење. Намалени леукоцити беа регистрирани кај 12 (24 %) и 1 (2 %) пациенти од ИГ од интензивна, соодветно во прво и второ мерење. (табела 33.)

Табела 33.

Le	ИГ интензивна		
	временски интервали		
	1-во мерење n (%)	2-ро мерење n (%)	3-то мерење n (%)
нормални	5 (10)	18 (36)	11 (22)
покачени	33 (66)	29 (58)	7 (14)
намалени	12 (24)	1 (2)	0
нема податок	0	2 (4)	32 (64)

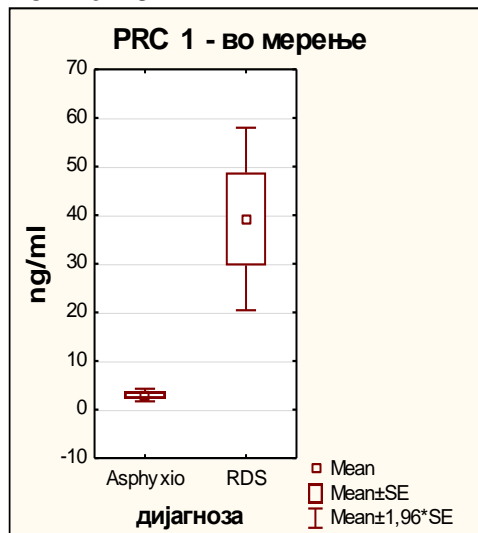
Резултатите од истражувањето покажаа дека вредностите на прокалцитонин сигнификантно зависеа од дијагнозата поставена кај новороденчињата од интензивна со сепса ($p=0.000022$). Значајно повисоки PCT вредности беа измерени кај пациентите со респираторен дистрес синдром, во споредба со пациентите со асфиксија (median 27.97 vs 1.67). (табела 34, слика 25.)

Табела 34.

дијагноза	ИГ интензивна		p-level
	Дескриптивна статистика		
	PCT(ng/ml) 1-во мерење		
	mean \pm SD	median (IQR)	
Asphyxio	2.99 \pm 3.03	1.67 (0.89 – 4.34)	Z=4,25
RDS	39.21 \pm 51.6	27.97 (2.5 – 34.4)	p=0.000022*** sig

Z (Mann-Whitney U Test); *** $p<0.0001$

Слика 25.



Вредности на прокалцитонин пониски од 0.5 ng/ml беа измерени само во групата новороденчиња од интензивна со сепса примени со дијагноза асфиксија – 5 (23,8 %); вредности меѓу 0.5 и 2 ng/ml беа измерени кај 8 (38,1 %) новороденчиња од оваа група со асфиксија и 4 (13,8 %) со RDS; 8 (38.1%) новороденчиња со асфиксија и 8 (27,6 %) со RDS имаа вредности на прокалцитонин меѓу 2.1 и 10 ng/ml; вредности на прокалцитонин повисоки од 10 ng/ml беа измерени кај 17 (58,6 %) сите со прием на дијагноза респираторен дистрес синдром.

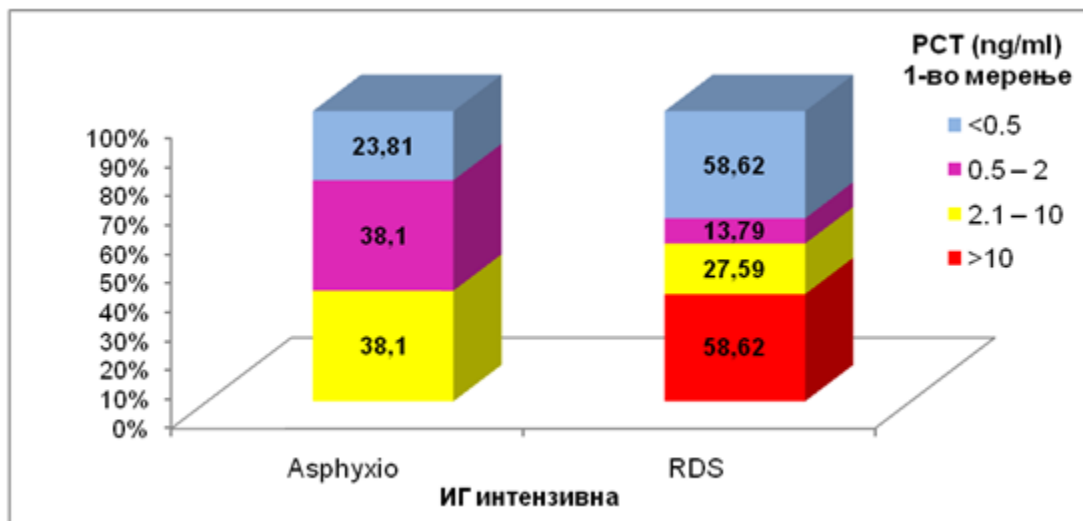
За $p < 0.0001$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на вредности на прокалцитонин пониски од 0.5, од 0.5 до 2, од 2.1 до 10, и вредности повисоки од 10 ng/ml, меѓу новороденчињата од интензивна со сепса, а во зависност од приемот на дијагноза. (табела 35, слика 26.)

Табела 35.

PCT (ng/ml) 1-во мерење	ИГ интензивна			p-level
	n	дијагноза		
		Asphyxio n (%)	RDS n (%)	
<0.5	5	5 (23.81)	0	p=0.0001*** sig
0.5 – 2	12	8 (38.1)	4 (13.79)	
2.1 – 10	16	8 (38.1)	8 (27.59)	
>10	17	0	17 (58.62)	

p (Fisher exact test)

Слика 26.



Позитивна хемокултура беше детектирана кај 9 (42,9 %) новороденчиња од ИГ со асфиксија и 10 (34,5%) новороденчиња со RDS, и без статистичка сигнификантност во однос на дијагнозата при прием во интензивна ($p=0.55$). Во табела 36, прикажани се изолираните причинители во двете групи новороденчиња, со асфиксија и RDS. (табела 36, табела 37, слика 27, слика 28)

Табела 36.

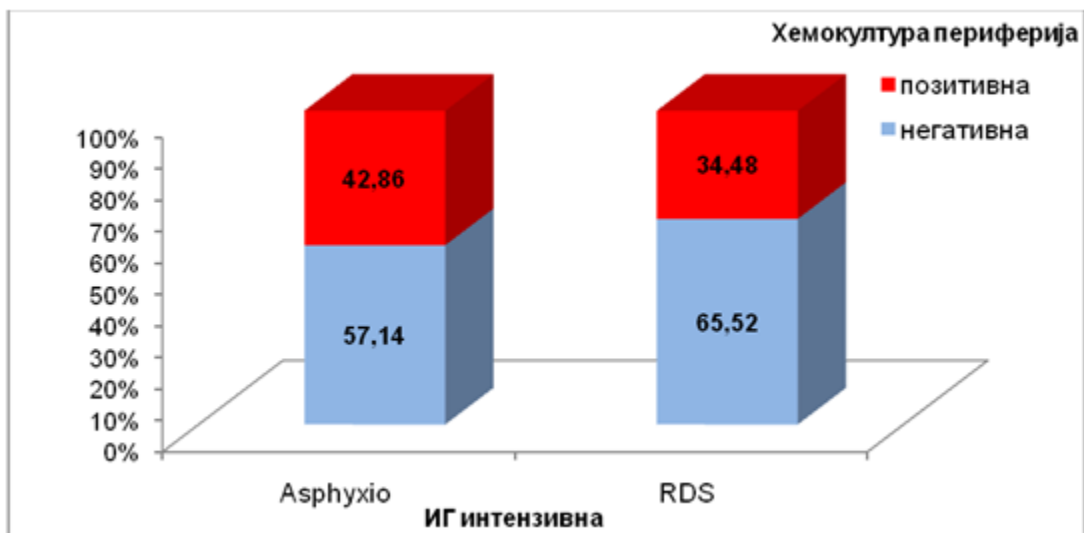
Хемокултура периферија	ИГ интензивна			p-level
	n	дијагноза		
		Asphyxio n (%)	RDS n (%)	
негативна	31	12 (57.14)	19 (65.52)	$X^2=0.36$
позитивна	19	9 (42.86)	10 (34.48)	$p=0.55$ ns

X^2 (Pearson Chi-square)

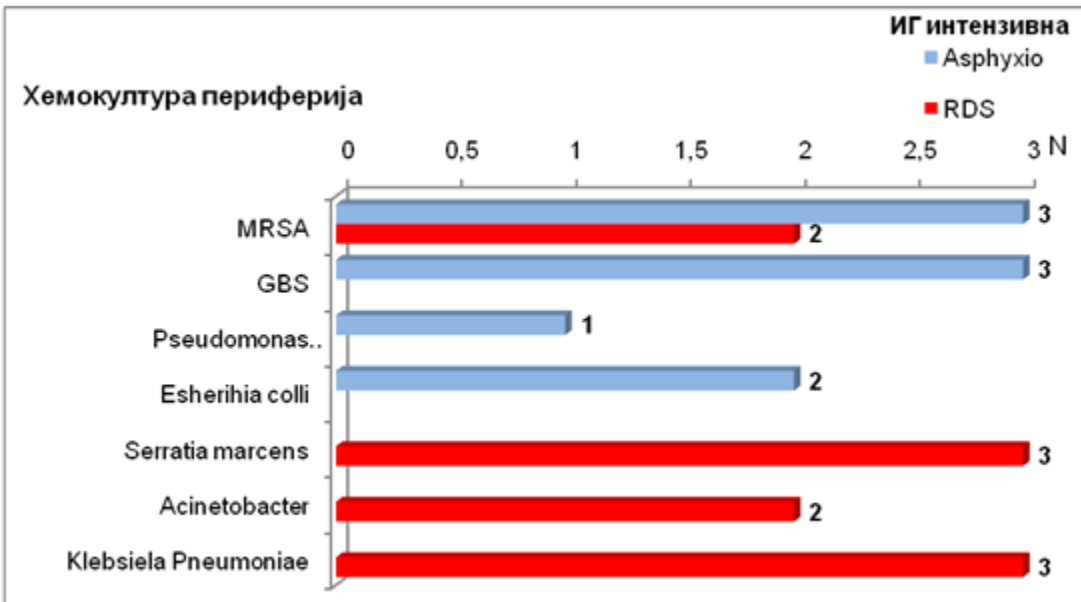
Табела 37.

Хемокултура периферија	ИГ интензивна		
	n	дијагноза	
		Asphyxio n	RDS n
негативна	31	12	19
позитивна	19	9	10
MRSA	5	3	2
GBS	3	3	0
Pseudomonas aeruginosa	1	1	0
Escherichia coli	2	2	0
Serratia marcescens	3	0	3
Acinetobacter	2	0	2
Klebsiella Pneumoniae	3	0	3

Слика 27.



Слика 28.



Табела 38 ја прикажува структурата на ординирана антибиотска терапија во групата ризични новороденчиња.

Табела 38.

ИГ интензивна	n (%)
Антибиотик 1	
tolycar	15 (30)
meropenem	34 (68)
vankomycin	1 (2)
Антибиотик 2	
amikacin	25 (50)
vancomycin	24 (48)
colistin	1 (2)

Анализирањето на корелацијата меѓу PCT и CRP на прием, како и во тек на хоспитализацијата, кај новороденчиња од интензивна со сепса, дојдовме до резултат дека постои умерена позитивна сигнификантна корелација меѓу овие два воспалителни маркери во првите 24 часа од прием ($R=0.382$, $p=0.006$), и 5 часа по

прием ($R=0.39$, $p=0.0055$). Овие статистички резултати покажуваат дека прокалцитонинот и Ц-реактивниот протеин кај ризични новороденчиња со докажана бактериска сепса имаа иста насока на промени, со зголемување на едниот параметар се зголемува и другиот, и обратното.

Не беше докажана сигнификантна поврзаност меѓу PCT и CRP на крајот на следењето, односно две недели по приемот на интензивна ($p=0.35$).

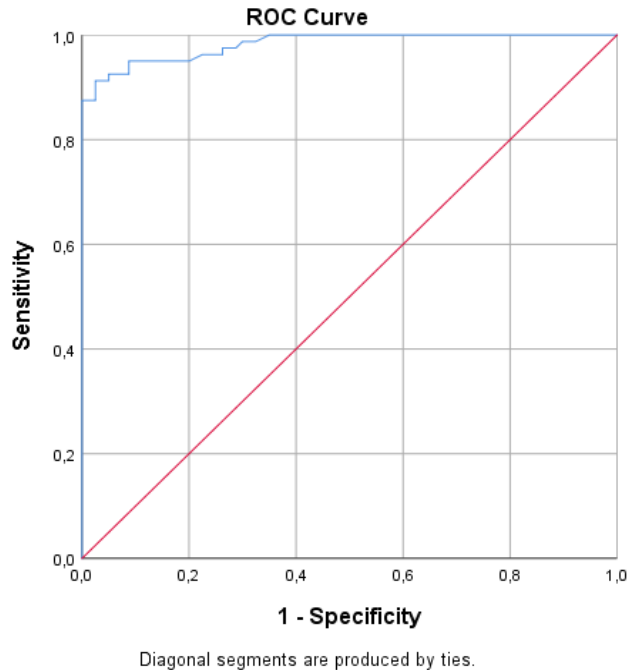
Табела 39.

ИГ интензивна		
Корелација	Spearman R	p-level
CRP & PRC 1-во мерење	0.382	0.0062 sig
CRP & PRC3 2-ро мерење	0.391	0.0055 sig
CRP . & PRC 3-то мерење	0.232	0.3546 ns

6 . ROC анализа

Во истражувањето беше направена ROC анализа за да се утврди дијагностичката корисност на PCT и CRP во поставување дијагноза на сепса кај педијатриски пациенти.

Со конструирање на ROC крива за прокалцитонин, ги добивме следните резултати. За $p<0.000$, површината под ROC кривата (AUC) за вредностите на прокалцитонин статистички сигнификантно се разликува од површината под дијагоналата, и изнесува 0.982, што сугерира на заклучок дека прокалцитонинот претставува одличен тест за поставување дијагноза на бактериска сепса кај педијатриски пациенти. Cut off вредноста за прокалцитонин изнесува 0.415 ng/ml, со сензитивност од 92,5 % и специфичност од 93,7 %. (слика 29)



Слика 29. ROC крива за предикција на сепса кај педијатриски пациенти со PCT

Табела 40.

Area Under the Curve (PCT)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.982	0.008	0.000	0.967	0.998

Со Логистичка регресиона анализа ги анализиравме вредностите на прокалцитонин како предиктор за бактериска сепса кај педијатриски пациенти, при што како cut off беа земени вредностите на прокалцитонин од 0.5 ng/ml. (слика 30)

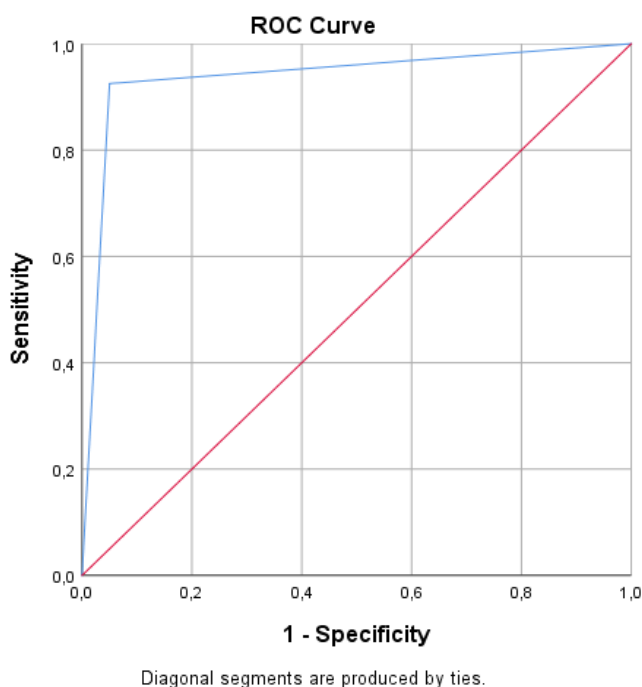
Дијагностички перформанси за валидност на PCT во дијагноза на сепса кај педијатриски пациенти:

Сензитивност = 92,5 %

Специфичност = 95 %

Позитивна предиктивна вредност = 94,9 %

Негативна предиктивна вредност = 92,7 %



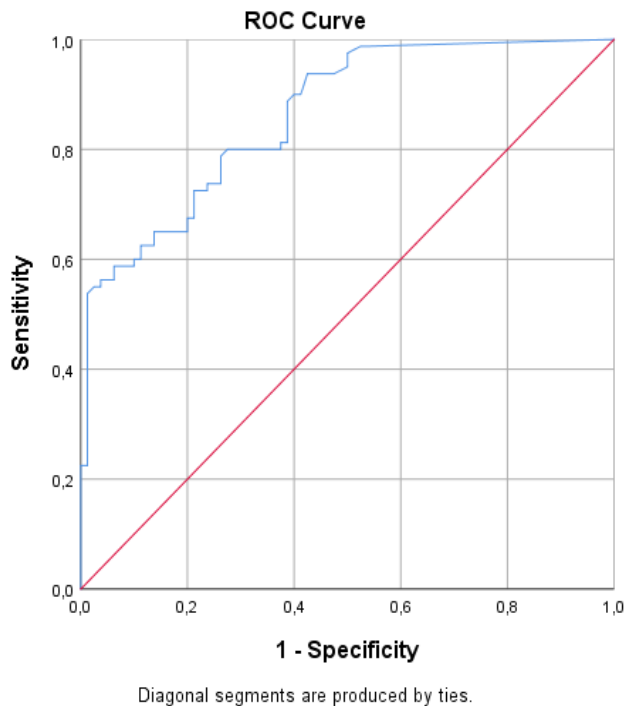
Слика 30. ROC крива за предикција на сепса кај педијатриски пациенти со PCT, cut off=0.5 ng/ml

Табела 41.

Area Under the Curve (PCT)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.938	0.022	0.000	0.894	0.981

ROC анализата за дијагностичката корисност на CRP, покажа дека за $p < 0.000$, површината под ROC кривата (AUC) за вредностите на CRP статистички сигнификантно се разликува од површината под дијагоналата, и изнесува 0.862, што сугерира на заклучок дека прокалцитонинот претставува добар тест за поставување дијагноза на бактериска сепса кај педијатриски пациенти. Cut off за

вредноста за CRP изнесува 4.65 mg/l, со сензитивност од 73,8 % и специфичност од 76,2 %. (слика 31)



Слика 31. ROC крива за предикција на сепса кај педијатриски пациенти со CRP

Табела 42.

Area Under the Curve (CRP)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.862	0.028	0.000	0.808	0.917

Со Логистичка регресиона анализа ги анализиравме вредностите на CRP како предиктор за бактериска сепса кај педијатриски пациенти, при што како cut off беа земени вредностите на CRP повисоки од 5 mg/l.(слика 32)

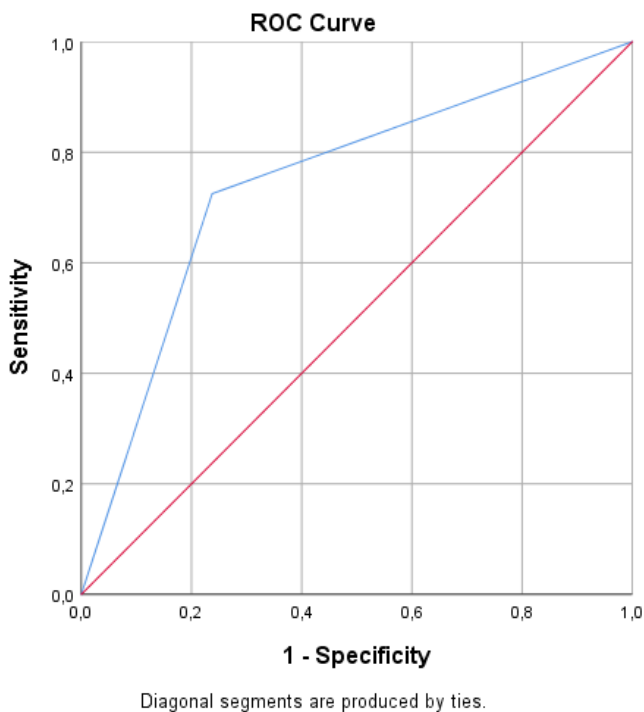
Дијагностички перформанси за валидност на CRP во дијагноза на сепса кај педијатриски пациенти:

Сензитивност = 72,5 %

Специфичност = 76,3 %

Позитивна предиктивна вредност = 75,3 %

Негативна предиктивна вредност = 73,5 %

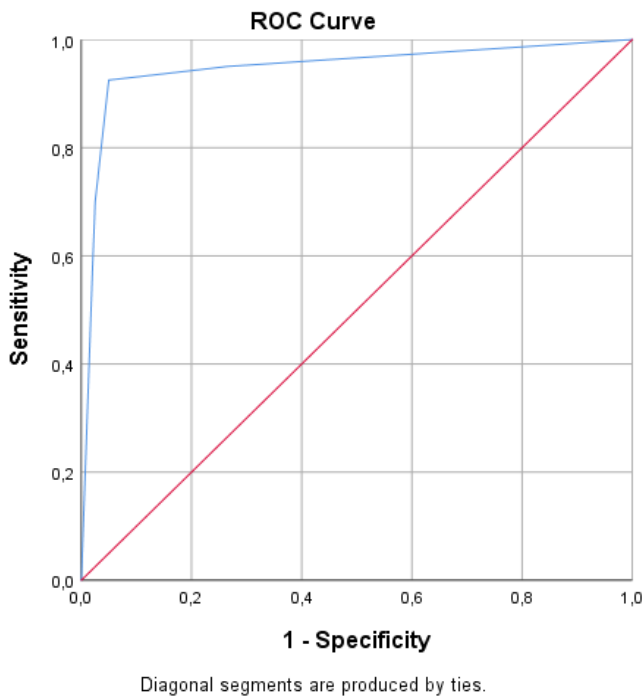


Слика 32. ROC крива за предикција на сепса кај педијатриски пациенти со PCT, cut off=5mg/l

Табела 43.

Area Under the Curve (PCT)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.744	0.040	0.000	0.665	0.822

ROC анализата ја употребивме за да ја видиме дискриминаторската способност на комбинација на двата теста, серумскиот PCT и CRP во дијагностицирање на педијатриски пациенти со бактериска сепса. Добиената површина под ROC кривата изнесува 0.947, сензитивноста е 92,5 %, специфичноста е 95 %, што покажува дека двата теста заедно аплицирани имаат поголема дијагностичка корисност во додијагностицирање на бактериска сепса кај педијатриски пациенти. (слика 33)



Слика 33. ROC крива за предикција на сепса кај педијатриски пациенти со PCT и CRP

Табела 44.

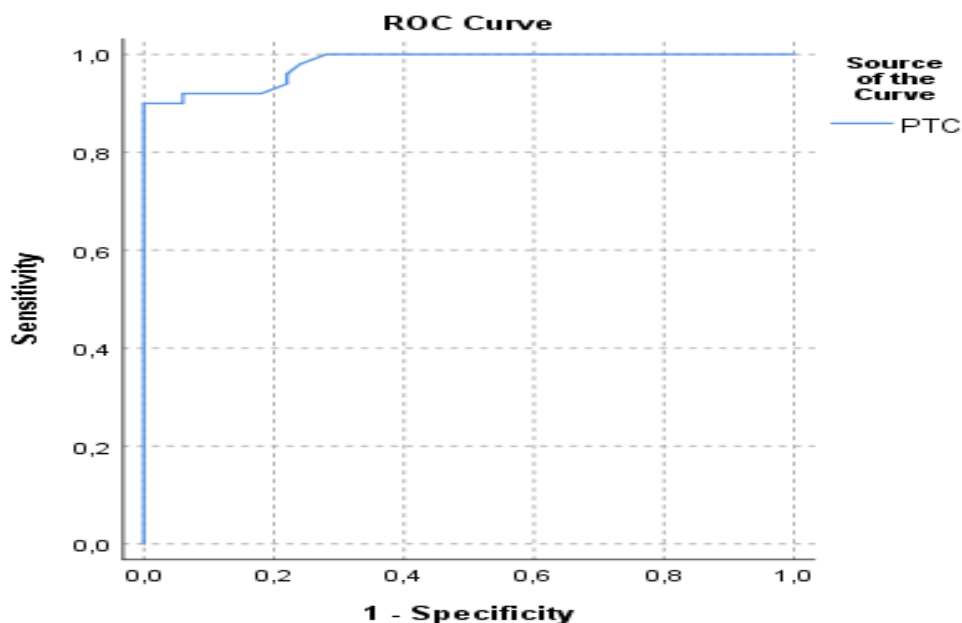
Area Under the Curve (PCT, CRP)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.947	0.020	0.000	0.908	0.987

Во табела 43 прикажани се дијагностичките перформанси на прокалцитонин, Ц-реактивен протеин, и нивна комбинација во дијагностицирање на сепса кај педијатриски пациенти.

Табела 45.

педијатриски пациенти			
тест	AUC	сензитивноста (%)	специфичност (%)
PCT	0.982	92.5	93.7
CRP	0.862	73.8	76.2
PCT и CRT	0.947	92.5	95

ROC анализата за предикција на сепса кај ризични новороденчиња со помош на PCT, покажа дека за $p < 0.0001$ големината на површината под ROC кривата статистички сигнификантно се разликува од површината под дијагоналата. Оваа површина има вредност од 0.981, што покажува дека прокалцитонинот има одлична дискриминаторска способност за предикција на сепса кај ризични новороденчиња со асфиксија и респираторен дистрес синдром. Cut off вредноста за прокалцитонин изнесува 0.33 ng/ml, со сензитивност од 92 % и специфичност од 94 %. (слика 34)



Слика 34. ROC крива за предикција на сепса кај ризични новороденчиња со PCT

Табела 46.

Area Under the Curve (PCT)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.981	0.010	0.000	0.960	1.001

Со Логистичка регресиона анализа ги анализиравме вредностите на прокалцитонин како предиктор за бактериска сепса кај ризични новороденчиња, при што како cut off беа земени вредностите на прокалцитонин од 0.5 ng/ml (слика 35).

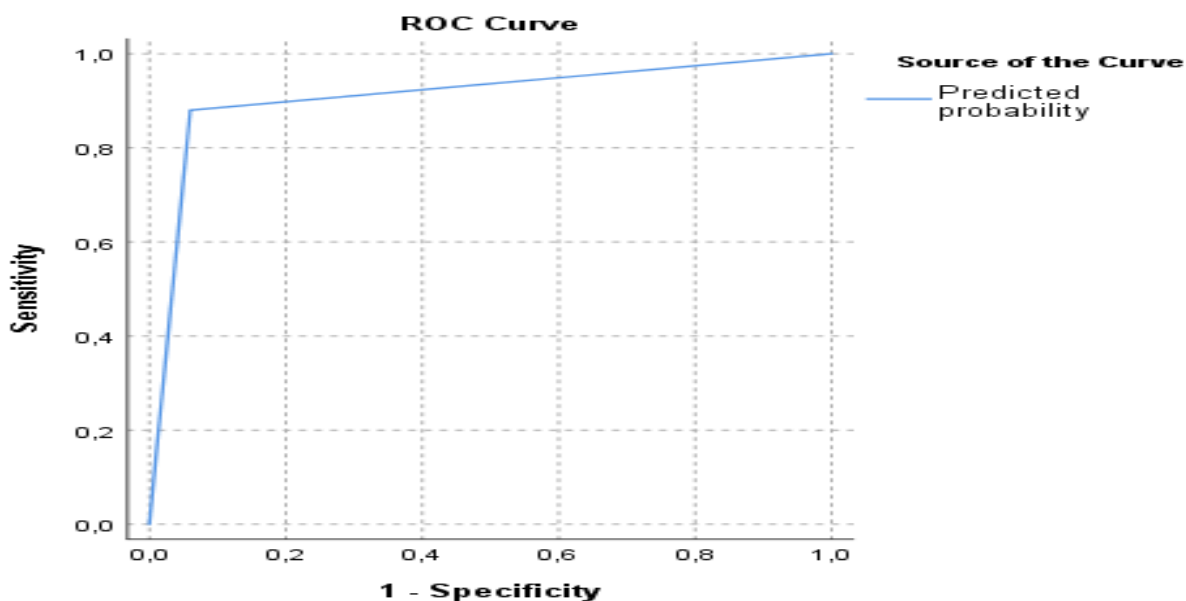
Дијагностички перформанси за валидност на PCT во дијагноза на сепса кај новороденчиња:

Сензитивност = 88 %

Специфичност = 94 %

Позитивна предиктивна вредност = 93,6 %

Негативна предиктивна вредност = 88,7 %

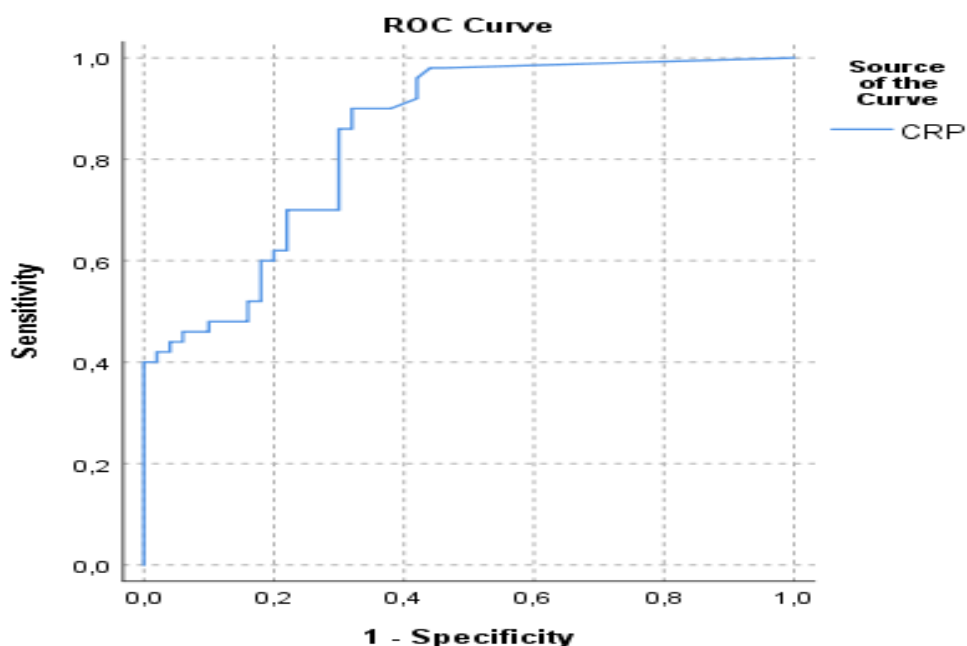


Слика 35. ROC крива за предикција на сепса кај ризични новороденчиња со PCT при cut off 0.5 ng/ml.

Табела 47.

Area Under the Curve (PCT)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.910	0.033	0.000	0.845	0.975

Со конструирање на ROC крива за анализирање на дијагностичката корисност на CRP кај новороденчиња од интензивна, ги добивме следните резултати. За $p < 0.000$, површината под ROC кривата (AUC) за вредностите на CRP статистички сигнификантно се разликува од површината под дијагоналата, и изнесува 0.844, што сугерира на заклучок дека овој воспалителен маркер претставува добар тест за поставување дијагноза на бактериска сепса кај ризични новороденчиња. Cut off вредноста изнесува 2.65 mg/l, со сензитивност од 70 % и специфичност од 72 %. (слика 36)



Слика 36. ROC крива за предикција на сепса кај ризични новороденчиња со CRP

Табела 48.

Area Under the Curve (CRP)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.844	0.038	0.000	0.770	0.919

Со Логистичка регресиона анализа ги анализираваме вредностите на CRP како предиктор за бактериска сепса кај ризични новороденчиња, при што како cut off беа земени вредностите на CRP повисоки од 5 mg/l. (слика 37)

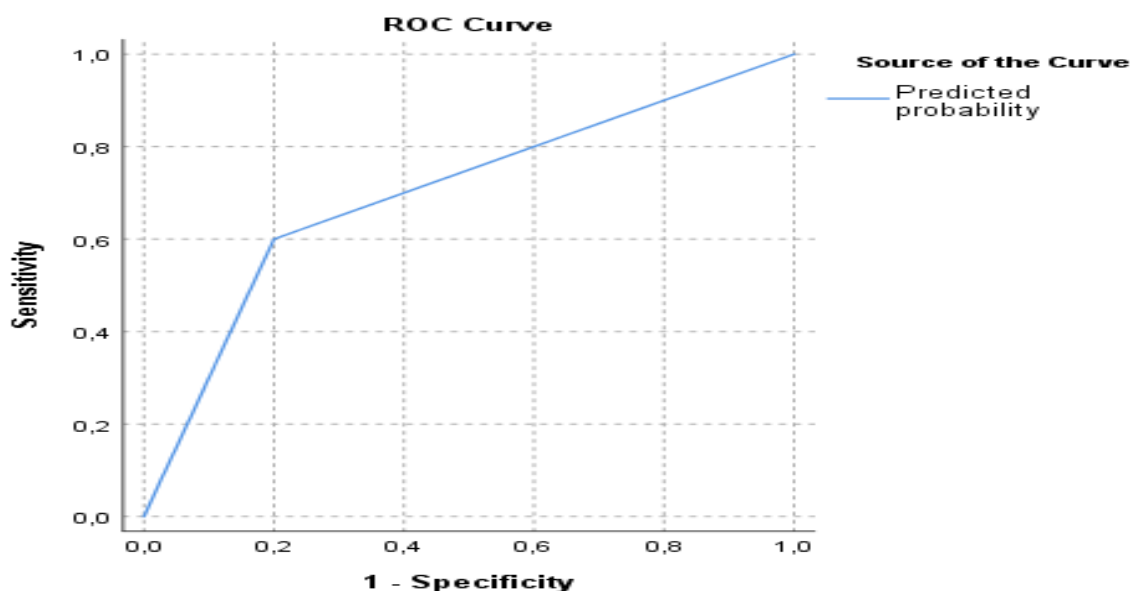
Дијагностички перформанси за валидност на CRP во дијагноза на сепса кај ризични новороденчиња:

Сензитивност = 60 %

Специфичност = 80 %

Позитивна предиктивна вредност = 75 %

Негативна предиктивна вредност = 66,7 %

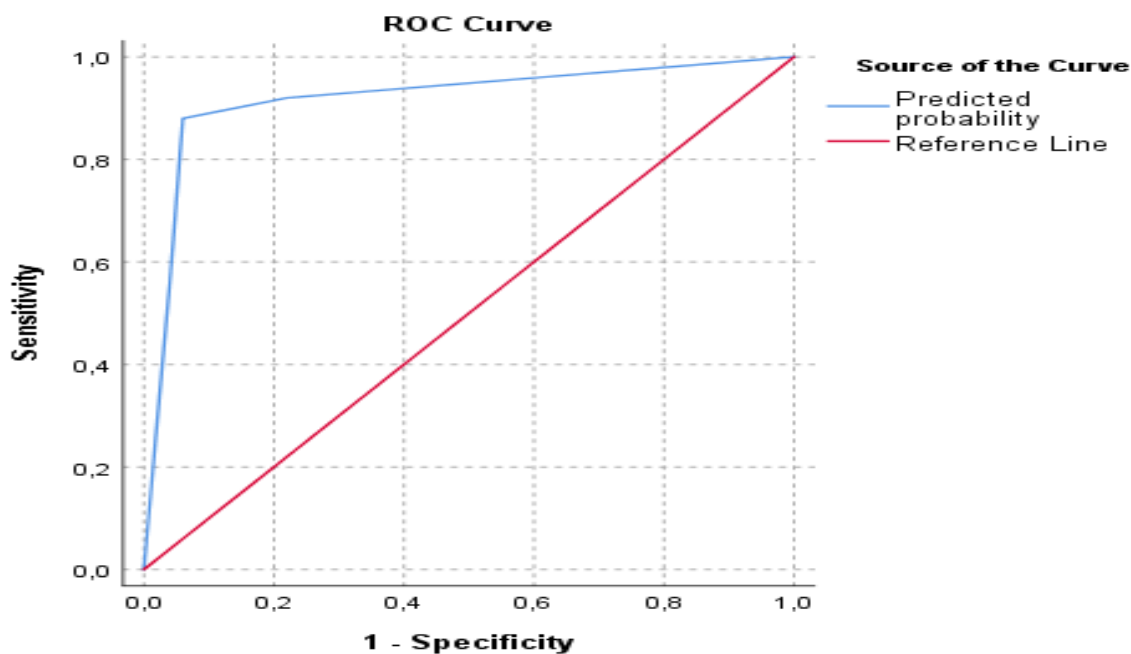


Слика 37. ROC крива за предикција на сепса кај ризични новороденчиња со CRP при cut off 5 mg/l

Табела 49.

Area Under the Curve (CRP)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.700	0.053	0.000	0.596	0.804

ROC анализата ја употребивме за да ја видиме дискриминаторската способност на комбинација на двата теста, серумскиот PCT и CRP во дијагностицирање на новороденчиња со асфиксија и RDS со бактериска сепса. Добиената површина под ROC кривата изнесува 0.918, сензитивноста е 88 %, специфичноста е 94 %, што покажува двата теста заедно аплицирани не ја зголемуваат дијагностичката корисност на употреба во однос на одредување на вредностите само на прокалцитонин (слика 38).



Слика 38. ROC крива за предикција на сепса кај ризични новороденчиња со PCT и CRP

Табела 50.

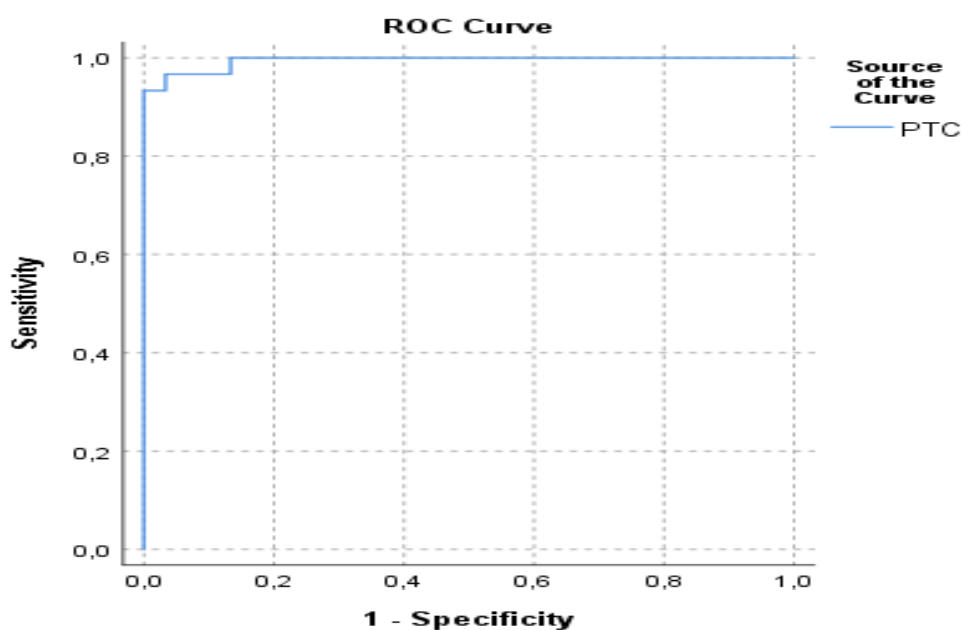
Area Under the Curve (PCT, CRP)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.918	0.032	0.000	0.857	0.980

Во табела 51 прикажани се дијагностичките перформанси на прокалцитонин и Ц-реактивен протеин во дијагностицирање на сепса кај ризични новороденчиња.

Табела 51.

тест	ризични новороденчиња		
	AUC	сензитивноста (%)	специфичност (%)
PCT	0.981	92	94
CRP	0.844	70	72
PCT и CRT	0.918	88	94

Со конструирање на ROC крива за прокалцитонин кај педијатриски онколошки пациенти, ги добивме следните резултати. За $p < 0.000$, површината под ROC кривата (AUC) за вредностите на прокалцитонин статистички сигнификантно се разликува од површината под дијагоналата, и изнесува 0.994, што сугерира на заклучок дека прокалцитонинот претставува одличен тест за поставување дијагноза на бактериска сепса кај педијатриски онколошки пациенти. Cut off вредноста за прокалцитонин изнесува 0.52 ng/ml, со сензитивност од 93,3 % и специфичност од 96,7 %. (слика 39).



Слика 39. ROC крива за предикција на сепса кај педијатриски онколошки пациенти со PCT

Табела 53.

Area Under the Curve (PCT)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.994	0.006	0.000	0.983	1.006

Со Логистичка регресиона анализа ги анализираме вредностите на прокалцитонин како предиктор за бактериска сепса кај ризични новороденчиња, при што како cut off беа земени вредностите на прокалцитонин од 0.5 ng/ml. (слика 40)

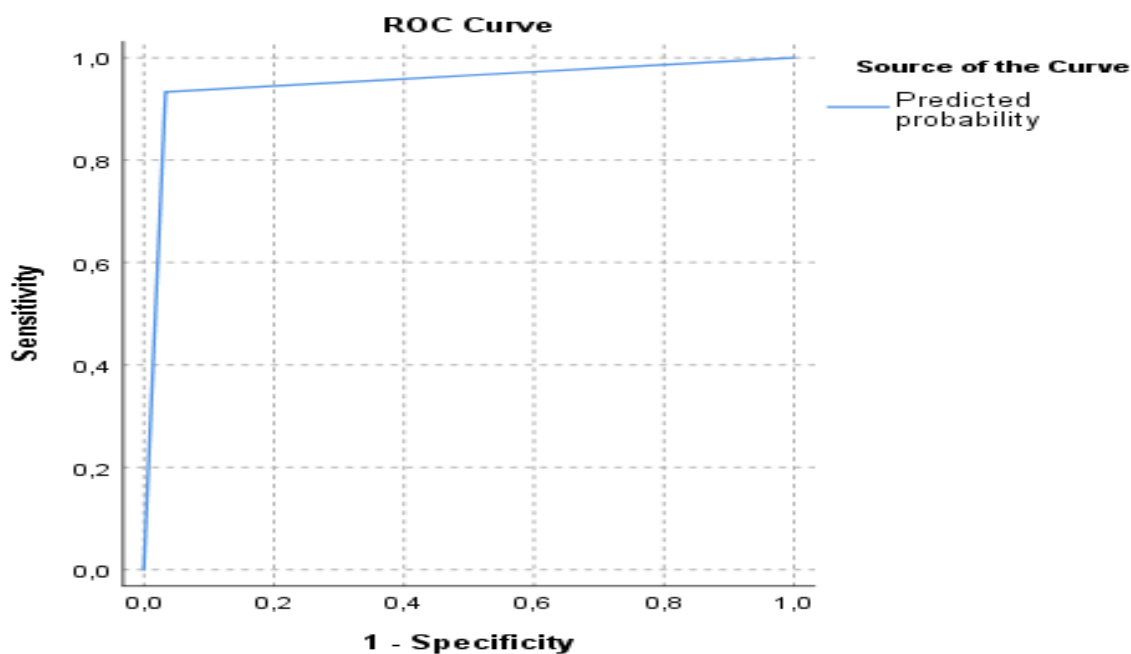
Дијагностички перформанси за валидност на PCT во дијагноза на сепса кај новороденчиња:

Сензитивност = 93,3 %

Специфичност = 96,7 %

Позитивна предиктивна вредност = 96,5 %

Негативна предиктивна вредност = 93,5 %

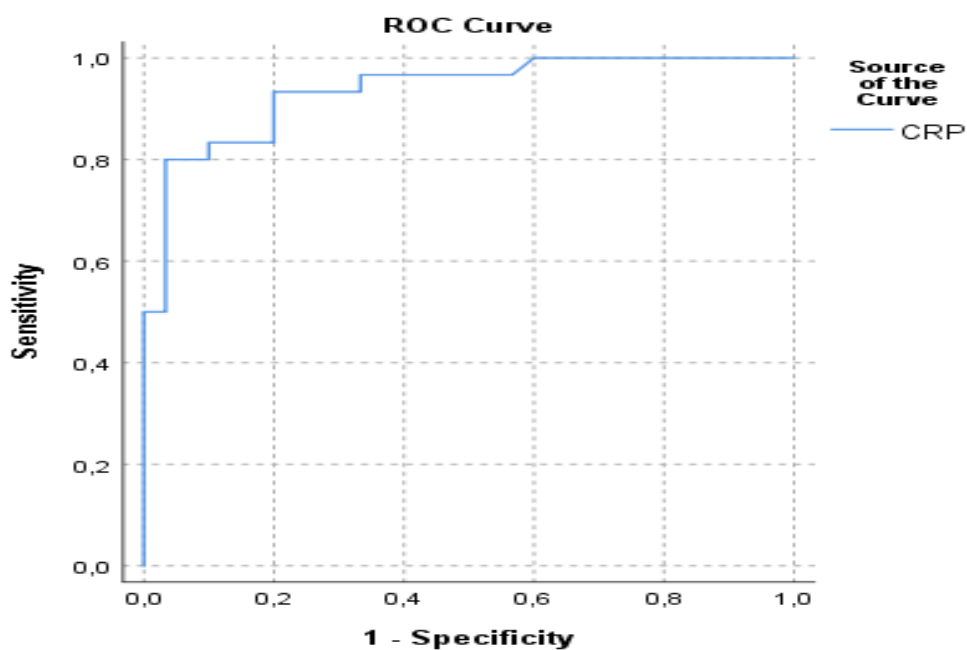


Слика 40. ROC крива за предикција на сепса кај педијатриски онколошки пациенти со PCT, cut off 0.5 ng/ml

Табела 53.

Area Under the Curve (PCT)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.950	0.033	0.000	0.886	1.014

ROC анализата за дијагностичката корисност на CRP, покажа дека за $p < 0.000$, површината под ROC кривата (AUC) за вредностите на овој маркер статистички сигнификантно се разликува од површината под дијагоналата, и изнесува 0.936, што сугерира на заклучок дека CRP претставува одличен тест за поставување дијагноза на бактериска сепса кај педијатриски онколошки пациенти. Cut off за вредноста за CRP изнесува 13.8 mg/l, со сензитивност од 83,3 % и специфичност од 86,7 % (слика 41).



Слика 41. ROC крива за предикција на сепса кај педијатриски онколошки пациенти со CRP

Табела 54.

Area Under the Curve (CRP)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.936	0.030	0.000	0.877	0.995

Со Логистичка регресиона анализа ги анализиравме вредностите на CRP како предиктор за бактериска сепса кај онколошки педијатриски пациенти, при што како cut off беа земени вредностите на CRP повисоки од 5 mg/l. (слика 42)

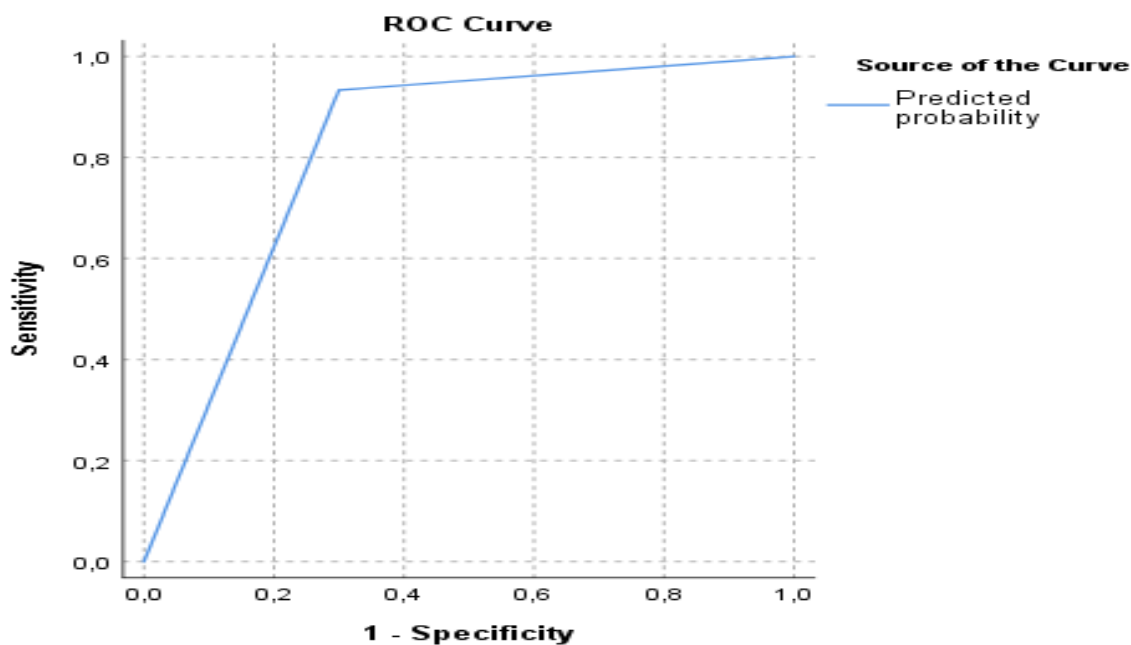
Дијагностички перформанси за валидност на CRP во дијагноза на сепса кај онколошки пациенти:

Сензитивност = 93,3 %

Специфичност = 70 %

Позитивна предиктивна вредност (ППВ)= 75,7 %

Негативна предиктивна вредност (НПВ) = 91,3 %

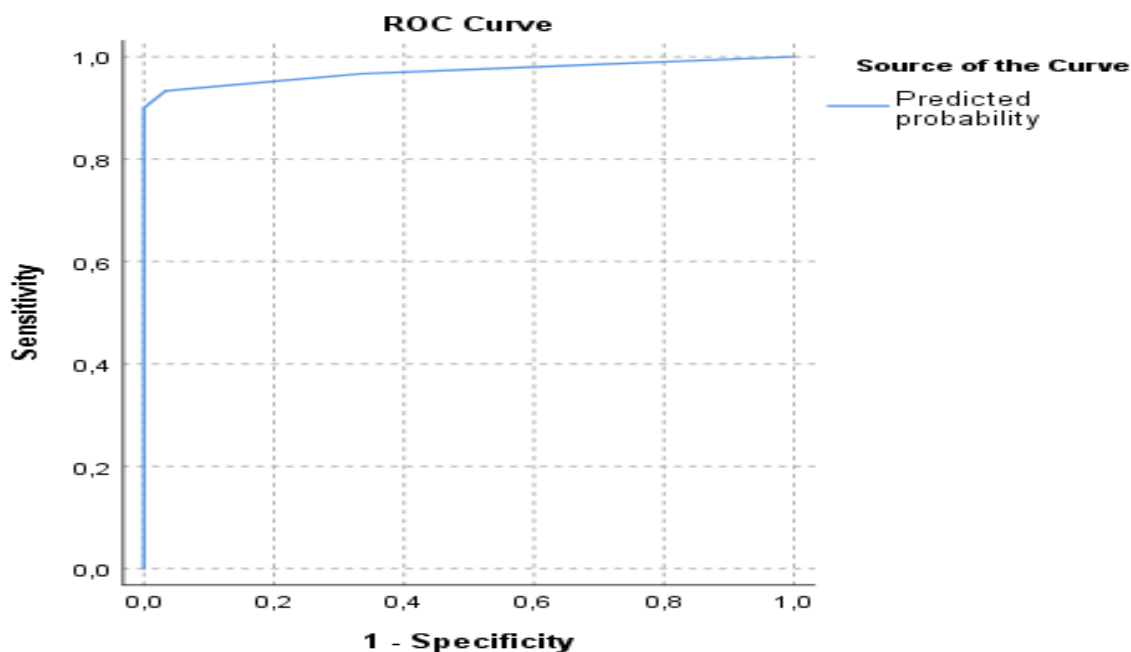


Слика 42. ROC крива за предикција на сепса кај педијатриски онколошки пациенти со CRP, cut off 5mg/l

Табела 55.

Area Under the Curve (CRP)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.817	0.058	0.000	0.703	0.931

ROC анализата ја употребивме за да ја видиме дискриминаторската способност на комбинација на двата теста, серумскиот PCT и CRP во дијагностицирање на педијатриски онколошки пациенти со бактериска сепса. Добиената површина под ROC кривата изнесува 0.971, сензитивноста е 93,3 %, специфичноста е 96,7 %, што покажува дека двата теста заедно аплицирани не ја зголемуваат дијагностичката корисност на употреба во однос на одредување на вредностите само на прокалцитонин. (слика 43)



Слика 43. ROC крива за предикција на сепса кај педијатриски онколошки пациенти со PCT и CRP

Табела 56.

Area Under the Curve (PCT , CRP)				
Area	Std.Error	Asymptotic Sig	Asymptotic 95% Confidence interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.971	0.024	0.000	0.924	1.018

Во табела 57 прикажани се дијагностичките перформанси на прокалцитонин, Ц-реактивен протеин, и нивна комбинација во дијагноза на сепса кај онколошки педијатриски пациенти.

Табела 57.

онколошки педијатриски пациенти			
тест	AUC	сензитивноста (%)	специфичност (%)
PCT	0.994	93.3	96.7
CRP	0.936	83.3	86.7
PCT и CRT	0.971	93.3	96.7

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's test беа користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, медијална вредност и интерквартилен ранк.

За компарирање на испитуваните групи беа користени непараметарски тестови за независни примероци (Fisher exact test, Chi-square test, Mann-Whitney test). За споредување на PCT, CRP и леукоцитите во различни временски интервали беа користени непараметарски тестови за зависни примероци (Kruskal-Wallis ANOVA и Wilcoxon Matcher pairs test). Spearman-ов коефициент за непараметарска статистика беше користен за испитување на поврзаноста меѓу PCT и CRP. За одредување на дијагностичката корисност на PCT и CRP беше направена ROC крива, и беа пресметани дијагностичките перформанси на двата параметра (сензитивност, специфичност, ППВ и НПП).

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Податоците од интерес се прикажани табеларно и графички.

ДИСКУСИЈА

Прокалцитонинот се детектира во организмот само 3 до 4 часа по инфекција, пикот го достигнува на 6 часа, а потоа се одржува плато до 24 часа.

Спротивно на тоа, нивото на Ц-реактивен протеин (ЦРП) се зголемува помеѓу 18 и 36 часа по бактериска инфекција.

Прокалцитонинот е најран маркер за дијагноза на сепса кај ризичните новороденчиња и на сепса кај хемато-онколошките пациенти со фебрилна неутропенија. [97] [107]

Во крвта, прокалцитонинот има полуживот помеѓу 25 до 30 часа. Концентрациите на прокалцитонин во крвта се зголемуваат при системско воспаление, особено кога тоа е предизвикано од бактериска инфекција. [97]

Ризикот од локална бактериска инфекција се јавува кога вредноста на прокалцитонинот надминува 0,25 ng/ml. Ризикот од системска бактериска инфекција се јавува кога вредноста на прокалцитонинот надминува 0,5 ng/ml, вредности на прокалцитонин помеѓу 0,5 ng/ml – 2 ng/ml се среќаваат кај најголем број случаи на педијатриски пациенти со сепса, вредности на прокалцитонин помеѓу 2 ng/ml – 10 ng/ml се среќаваат кај најголем број случаи на педијатриски пациенти со тешка сепса, а вредности на прокалцитонин поголеми од 10 ng/ml се среќаваат кај најголем број случаи на педијатриски пациенти со септичен шок. [95]

Согласно добиените резултати, серумските концентрации на прокалцитонинот измерени во првите 24 часа по хоспитализацијата беа сигнификантно различни кај испитаниците со и без сепса ($p < 0.0001$). При првото мерење, испитаниците со сепса имаа сигнификантно повисоки вредности на прокалцитонин споредено со испитаниците без сепса.

Според резултатите добиени од спроведената студија, прокалцитонинот има најголема сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност во однос на останатите маркери на инфламација и хемокултурата.

Дијагностичките перформанси за валидноста на прокалцитонинот во дијагнозата на сепса кај педијатриските пациенти врз основа на добиени резултати од спроведената студија на прокалцитонинот беа со сензитивност од 92,5 %, специфичност 95 %, позитивна предиктивна вредност од 94,9 %, а негативна предиктивна вредност од 92,7 %.

Дијагностичките перформанси за валидноста на Ц-реактивниот протеин во дијагнозата на сепса кај педијатриските пациенти врз основа на добиени резултати од спроведената студија на Ц-реактивниот протеин беа со сензитивност од 72,5 %, специфичност 76,3 %, позитивна предиктивна вредност од 75,3 %, а негативна предиктивна вредност од 73,5 %.

Дијагностичките перформанси за валидноста на прокалцитонинот во дијагнозата на неонатална сепса кај ризичните новороденчиња врз основа на добиените резултати од спроведената студија на прокалцитонинот беа со сензитивност од 88 %, специфичност 94 %, позитивна предиктивна вредност од 93,6 %, а негативна предиктивна вредност од 88,7 %.

Дијагностичките перформанси за валидноста на Ц-реактивниот протеин во дијагнозата на неонатална сепса кај ризичните новороденчиња врз основа на добиените резултати од спроведената студија на Ц-реактивниот беа со сензитивност од 60 %, специфичност 80 %, позитивна предиктивна вредност од 75 %, а негативна предиктивна вредност од 66,7 %.

Дијагностичките перформанси за валидноста на прокалцитонинот во дијагнозата на сепса со фебрилна неутропенија кај хемато-онколошките педијатриски пациенти врз основа на добиени резултати од спроведената студија на прокалцитонинот беа со сензитивност од 93,3 %, специфичност 96,7 %, позитивна предиктивна вредност од 96,5 %, а негативна предиктивна вредност од 93,5 %.

Дијагностичките перформанси за валидноста на Ц-реактивниот протеин во дијагнозата на сепса со фебрилна неутропенија кај хемато-онколошките педијатриските пациенти врз основа на добиени резултати од спроведената студија на Ц-реактивниот протеин беа со сензитивност од 93,3 %, специфичност 70 %, позитивна предиктивна вредност од 75,7 %, а негативна предиктивна вредност од 91,2 %.

Покачени и намалени базични вредности на леукоцити регистриравме значајно почесто кај новороденчињата од интензивна со потврдена бактериска сепса споредено со новороденчињата од интензивна без сепса – 33 (66 %) наспроти 23 (46 %), и 12 (24 %) наспроти 1 (2 %).

Во групата на хемато-онколошки пациенти со сепса немаше пациенти со нормални леукоцити, сите 30 пациенти од оваа група имаа намалени леукоцити.

Леукоцитите се намалени во случај на сепса кај педијатриски пациенти, а може да бидат и сигнификантно покачени или во нормални граници, па затоа тие се доста неспецифичен маркер при дијагнозата на сепсата.

Позитивна хемокултура со идентификација на патогена бактерија имаше во 32,5 % од случаите на сепса кај педијатриските пациенти, со тоа што позитивна хемокултура имаше кај 38 % од случаите кај ризичните новороденчиња со сепса, додека позитивна хемокултура имаше кај 23,3 % од случаите кај хемато-онколошките пациенти со сепса со фебрилна неутропенија. Најчесто идентификувана патогена бактерија од хемокултурата во спроведената студија беше MRSA во 30,7 %.

Новите сознанија од актуелните испитувања за нивото на прокалцитонинот (PCT) и неговата сензитивност и специфичност за рана дијагноза на сепса кај педијатриски пациенти се опишани во голем број студии. Прокалцитонинот има

најголема специфичност, сензитивност, позитивна и негативна предиктивна вредност во однос на останатите маркери на инфламација и хемокултурата.

Според студијата на Emad A.Morad и соработниците, која е направена на 50 ризични новороденчиња со сепса на Медицинскиот факултет во Каиро, Египет на Клиниката за педијатрија во периодот од јуни до јануари 2019 год., при што се вршела компарација меѓу маркерите за инфламација, се дојде до следниве заклучоци дека прокалцитонинот имаше сензитивност од 97,6 %, специфичност од 89 %, позитивна предиктивна вредност од 97,6 %, а негативна предиктивна вредност од 88,9%. Ц-реактивниот протеин имаше сензитивност од 89,5 %, а специфичност од 66,7 %, позитивна предиктивна вредност од 91,9 %, а негативна предиктивна вредност од 46,2 %. Хемокултурата имаше сензитивност од 75,6 %, а специфичност од 100 %, позитивна предиктивна вредност од 100 %, а негативна предиктивна вредност од 47,4%. [108]

Според студијата на Olivia Orta de Rueda и соработниците, која е направена во периодот од октомври 2013 до јануари 2015 год. и беа вклучени 136 ризични новороденчиња со сепса од неонатолошкиот оддел во Универзитетската клиника во Мадрид, Шпанија, во чија студија се испитуваа специфичноста и сензитивноста на прокалцитонинот како ран маркер на инфламација, се дојде до резултати дека прокалцитонинот имаше сензитивност од 100 %, специфичност од 95,2 %, позитивна предиктивна вредност од 62,5 %, а негативна предиктивна вредност од 100%. [109]

Студијата на Raid Umran и соработниците се спроведувааше во периодот од април до октомври 2013 година во Клиничката педијатриска болница во Najaf, Иран. Во оваа студија беа испитувани 60 ризични новороденчиња со сепса поделени во две групи и тоа испитувана и контролна група. Според резултатите добиени од оваа студија, се дојде до заклучок дека прокалцитонинот е најран дијагностички инфламаторен маркер за неонаталната сепса кај ризичните новороденчиња, со најголема сензитивност и специфичност во однос на останатите инфламаторни маркери. Прокалцитонинот во испитуваната студија имаше сензитивност од 94 %, специфичност од 77 %, позитивна предиктивна вредност од 75 %, а негативна предиктивна вредност од 85 %. Ц-реактивниот протеин во испитуваната студија имаше сензитивност од 66 %, специфичност 75 %, позитивна предиктивна вредност од 70 %, а негативна предиктивна вредност од 73 %. [110]

Според студијата која ја спроведуваа Joram N. и соработниците, кои испитувале 197 прематурни новороденчиња со ран почеток на неонатална сепса дошле до резултати дека прокалцитонинот бил со сензитивност 87,5 %, специфичност 98,7 %, позитивна предиктивна вредност од 98,7 %, а негативна предиктивна вредност од 87,5 %. Ц реактивниот протеин имал сензитивност 50 %, специфичност 97 %, позитивна предиктивна вредност 94 %, а негативна предиктивна вредност од 67 %. [111]

Според мета анализата на Guisepe Pontreli и соработниците врз податоците од испитувани 17 студии, испитувани врз 1086 ризични новороденчиња со сепса на територијата на цела Италија, во чија што мета анализа се испитуваше сензитивноста и специфичноста на прокалцитонинот како ран маркер на инфламација, добиени се резултати дека прокалцитонинот има сензитивност од 95 %, а неговата специфичност исто така изнесува 95 %. [112]

Во мета анализата од Lin Ruan и соработниците која се состоеше од податоците добиени од испитуваните 28 студии кои опфатија 2661 ризично новороденче со сепса, спроведувани на територијата на Европа, Азија, Африка и Северна Америка, вршејќи компарација меѓу инфламаторните маркери, се дојде до заклучок дека сензитивноста на прокалцитонинот се движеше во рамките од 85 – 98 % во зависност од континентите, специфичност од 93 до 95 %, додека сензитивноста на Ц-реактивниот протеин се движеше од 63 до 80 %, а специфичноста 81 – 89 %. Со тоа се дојде до заклучок дека прокалцитонинот како ран маркер на инфламација има поголема сензитивност и специфичност во однос на Ц-реактивниот протеин. [113]

Златен стандард за изолација и идентификација на микробиолошките патогени агенси кои предизвикуваат сепса се крвните култури. Според Американското здружение на неонатолози, хемокултурата кај новороденчињата може да биде позитивна во мал број случаи некаде кај 7 – 14 % од ризичните новороденчиња, па иако таа е со голема специфичност и сензитивност, не може да се земе како релевантна дијагностичка метода во докажувањето на сепсата. Во големиот пак, број студии се дојде до податок дека хемокултурата е позитивна во околу една третина од земените крвни култури кај новороденчињата со сепса [24] [114] Причина за лажно негативна хемокултура може да биде прераното отпочнување на антибиотската терапија, неправилното земање на хемокултура од страна на медицинскиот персонал, како и малото количество на крв кое се зема. Причини за лажно позитивна хемокултура може да биде контаминираните медицински персонал кој ја зема и контаминираната средина. Затоа е најдобро да ја зема специјално обучен кадар кој работи во стерилни услови. [114] [115]

Во студијата каде што се испитуваа 839 ризични новороденчиња со сепса во периодот од март 2015 до мај 2016, во Педијатриската болница во Александрија, Египет, се дојде до заклучок дека новороденчињата со ран почеток на сепса имаат позитивна хемокултура во 7,8 % случаи, додека кај новороденчињата со доцен почеток на сепса во 12,33 %.

Според студијата на Jimba Jatsho со соработниците, која ја спроведуваа во периодот од јануари до декември 2016 година во Клиничките болници во Бутан, Индија, врз 2313 новороденчиња со сепса, добиени се резултатите дека хемокултурата е позитивна во 14 % од случаите, од кои кај 52 % од хемокултурата кај новороденчиња со ран почеток на сепса, а кај 48 % од хемокултурата со доцен почеток на сепса. Сензитивноста на хемокултурата беше 81,8 %, нејзината

специфичност 22,5 %, позитивна предиктивна вредност 15,6 %, а негативна предиктивна вредност 87,7 %. [116]

Според студијата на Mostafa El Amir со соработниците, која се спроведуваше на Одделот за неонатологија во Клиничката болница во Гена, Египет во периодот од јуни 2017 до јули 2018 год врз 75 ризични новороденчиња со сепса, се дојде до заклучок дека хемокултурата беше позитивна во 68 % од новороденчињата. [117]

Според студијата на Turner и соработниците, кои испитувале предвремено родени новороденчињата, поделени во две групи и тоа: прематурчиња од 24 до 30 ГН и прематурчиња од 31 до 36 ГН, мерејќи ги вредностите на прокалцитонин и останатите инфламаторни маркери при самото раѓање и во првите 96 часа, дошле до заклучок дека прокалцитонинот е најкорисен маркер за детекција на неонатална сепса со ран почеток, неговото зголемување е во првите часови по раѓањето и утврдиле сигнификантно значајни разлики меѓу нивоата на прокалцитонин меѓу двете испитувани групи, при што тој е доста повисок кај прематурните новороденчињата породени во пониска гестациска возраст. [118]

Во студијата на Савагнер и соработниците испитувале две групи на прематурни новороденчиња и тоа 252 новороденчиња со сепса со доцен почеток во болнички услови и новороденчиња без знаци за инфект, притоа мерејќи ги вредностите на инфламаторните маркери. Тие дошле до заклучок дека прокалцитонинот е најран и најрелевантен маркер за дијагноза на сепса со сензитивност од 79 %, специфичност од 96 %; позитивна предиктивна вредност од 92 %, негативна предиктивна вредност од 89 %, додека Ц-реактивниот протеин е со сензитивност 50 %, специфичност 88%, позитивна предиктивна вредност 70 %, а негативна предиктивна вредност од 77 %. Исто така увиделе дека прокалцитонинот е водечки маркер во третманот со антибиотици по протокол за сепса и дека тој влијаел врз времетраењето на антибиотската терапија. [119]

Според клиничката студија која ја спроведувале Chun-Wei Wu со соработниците, користејќи ги резултатите од Кохрановата база на податоци во периодот од 1966 до 2012 год, во која се опфатени 1960 хемато-онколошки пациенти со фебрилна неутропенија и заклучок дека прокалцитонинот е најрелевантен ран дијагностички маркер со најголема сензитивност и специфичност во дијагнозата на сепса кај овие пациенти во однос на другите инфламаторни маркери. Според резултатите прокалцитонинот имал сензитивност од 77 %, а специфичност 88%, додека Ц-реактивниот протеин има сензитивност од 66 %, а специфичност 58 %. [120]

Според студијата на Hilde van der fallen и соработниците, која се спроведувала од 2006 до 2013 година и биле испитувани 77 хемато-онколошки пациенти со сепса и фебрилна неутропенија се дошло до резултати дека прокалцитонинот е со сензитивност од 93 %, а хемокултурата била позитивна во 23,4 % од случаите. [121]

Според студијата на Meidani и соработниците, кои ја спроведуваа врз 64 хемато-онколошки пациенти со сепса и фебрилна неутропенија во периодот од декември 2010 до февруари 2011 година во Медицинскиот универзитет во Isfahan во Иран и вршеле споредба меѓу маркерите на инфламација испитувајќи ја нивната сензитивност и специфичност. Се дошло до резултати дека прокалцитонинот има сензитивност од 92,5 %, а специфичност од 97,3 %, додека Ц-реактивниот протеин има сензитивност од 70,5 %, а специфичност од 42,5 %, а хемокултурата беше позитивна во 18 % од случаите. Во оваа студија се дојде до заклучок дека прокалцитонинот има најголема улога во рана дијагноза на сепса кај хемато-онколошки пациенти со сепса со фебрилна неутропенија, како и дека прокалцитонинот како инфламаторен маркер меѓу испитуваните маркери има најголема сензитивност и специфичност. [122]

Според студијата која ја испитуваа повеќе педијатриски хемато-онколози во 11 различни држави во периодот од 2011 до 2018 година и во неа беа испитувани 4822 педијатриски хематолошки пациенти со 8315 епизоди на сепса со фебрилна неутропенија, се дојде до заклучок дека од користените инфламаторни маркери прокалцитонинот има најголема улога во дијагнозата на сепса кај овие пациенти, како и дека е најсоодветен прогностички биомаркер за предвидување на несаканите последици и леталниот исход од сепсата со фебрилна неутропенија кај овие хемато-онколошки пациенти. Од овие студии произлегоа резултати дека прокалцитонинот има сензитивност од 60 %, а специфичност од 75 %, додека Ц-реактивниот протеин имаше сензитивност од 40 %, а специфичност од 65 %. Во овие студии се дојде и до заклучок дека прокалцитонинот како ран инфламаторен биомаркер е најкористен водич во третманот и времетраењето на антибиотската терапија. [123]

Во студијата спроведувана во нашата клиника се докажа дека повисоките нивоа на концентрација на прокалцитонин кај педијатриските пациенти со сепса се поврзани со поголем ризик кон прогресија кон тешка сепса и септичен шок, влошувајќи ја прогнозата за преживување. Прокалцитонинот кај ризичните новороденчиња со сепса е со повисоки вредности кај новороденчињата кои се предвремено родени и се со респираторен дистрес синдром, во однос на терминските новороденчиња кои се со сепса. Прогнозата на ризичните новороденчиња со респираторен дистрес води кон потешок клинички тек, со развој на тешка сепса и септичен шок, а може да доведе и до летален исход. Особено високи вредности на концентрација на прокалцитонин во крвта има кај прематурните ризични новороденчиња, кај кои е идентификувана грам негативна бактерија, која во висок процент предизвикува тешка клиничка слика со смртен исход. Нивоата на концентрацијата на прокалцитонинот во крвта кај ризичните новороденчиња со сепса е со поблаго покачени вредности, кога е идентификувана грам позитивна бактерија, која предизвикува полесна клиничка слика.

Од студијата се дојде и до податок дека со машки пол доминираат новородени 64 % во однос на новородени од женскиот пол 36 %.

Високите вредности на прокалцитонинот во крвта кај хемато-онколошките пациенти со сепса со фебрилна неутропенија има потежок прогностички тек, развиваат тешка сепса, септичен шок и евентуално до летален исход.

Во нашата студија смртен исход има кај 12 % од случаите на ризични новороденчиња и кај 6,6 % од случаите на хемато-онколошки пациенти со сепса и фебрилна неутропенија.

Вредностите на концентрацијата на прокалцитонинот во крвта го определува и изборот на емпириската антибиотска терапија.

Кога кај ризичните новороденчиња има појава на високи концентрации на прокалцитонин во крвта со појава на тешка клиничка слика со развој на тешка сепса и септичен шок, тогаш како емпириска антибиотска терапија се започнува со антибиотик од групата на карбапенемски препарати во комбинација со антибиотик од групата на аминогликозиди или од групата на гликопептиди, при што се покажа дека осетливоста на бактериите кон вака спроведената терапија е доста голема. Ваквата комбинација од антибиотици дава голем успех во третманот на бактериските инфекции. Кога кај ризичните новороденчиња имаме појава на сепса со поблаго покачување на вредностите на концентрацијата на прокалцитонин во крвта, тогаш како емпириска стартна антибиотска терапија се дава антибиотик од групата на цефалоспорински препарати во комбинација со аминоглокозиден антибиотик. Вака емпириски започната антибиотска терапија, во понатамошниот третман може да се модифицира во зависност од идентификацијата на патогената бактерија од хемокултурата или од концентрациите на прокалцитонинот во крвта.

Кај хемато-онколошките пациенти со висок ризик, со клиничка слика на тешка сепса или септичен шок, кога има високо покачени вредности на прокалцитонин во крвта, најчесто применувана емпириска двојна антибиотска терапија, е терапијата со карбапенемски препарат во комбинација со аминогликозиден антибиотик или со антибиотик од групата на гликопептиди. Поради појавата на кожни промени кај овие хемато-онколошки пациенти и идентификација на грам позитивната бактерија MRSA од хемокултурите, комбинацијата на антибиотик гликопептид, заедно со аминогликозиден антибиотик даде во голем број случаи задоволителни резултати.

Ваквата емпириска антибиотска терапија се употребува во првите денови на хоспитализацијата сè додека не се добие резултатот од хемокултурата, при што ако се добие позитивен изолат од хемокултурата и се идентификува соодветната бактерија, антибиотската терапија се модифицира според антибиограм, а за модифицирање на антибиотската терапија може да се користи и концентрацијата на прокалцитонинот во крвта.

Динамиката на вредностите на концентрации на прокалцитонин во крвта го определува и времетраењето на започнатата антибиотска терапија. Според

вредностите на прокалцитонинот во крвта се раководење во времетраењето на антибиотската терапија, при што кај 36 % од нив антибиотскиот третман траеше 21 ден, додека кај останатите 52 % од ризичните новороденчиња антибиотската терапија беше прекината на 14 ден, по нормализирањето на вредностите на прокалцитонин. Кај хемато-онколошките пациенти со сепса со фебрилна неутропенија кај 26,6 % од нив антибиотскиот третман траеше 21 ден, додека кај останатите 66,6 %, од случаите антибиотската терапија беше прекината на 14 ден, по нормализирањето на вредностите на прокалцитонин.

Ваквите вредности на прокалцитонинот во крвта имаат голема улога во водењето на педијатриските пациенти со сепса, доведуваат до скратувањето на непотребната и неконтролирана употреба на антибиотици, а антибиотската терапија раководена според концентрацијата на прокалцитонин во крвта во голем број на случаи се прекина на 14 ден и не се продолжуваше антибиотски третман до 21 ден како што е по протоколите за третман на педијатриските пациенти со сепса.

Исто така големиот број студии покажуваат дека раната дијагноза и одговорот на терапијата го подобруваат исходот кај педијатриските пациенти со инфекција кои доведуваат до сепса. Со тоа се отвора перспектива за примена на прокалцитонинот (PCT) како ран маркер за избор и времетраење на антибиотската терапија за третман на сепса кај педијатриски пациенти.

Пациентите со неутропенија може да развијат сепса ако за неколку часа по фебрилност останат без соодветниот третман на антибиотска терапија. Промена на антибиотикот врз основа на менување на текот на инфекцијата и одговор на терапијата, спречува да дојде до појава на тешка сепса и септичен шок.

Од Кохрановата база постојат бројни студии дека поликлонален интравенски имуноглобулин ја редуцира смртноста кај сепсата кај ризичните новороденчиња, но моноклоналните антители може да не бидат ефикасни, иако доказите се инсуфициентни. [124]

Исто така голем број од студиите покажале дека ординирањето на ниски дози на кортикостероиди во текот на 5 дена од хоспитализацијата се ефикасни во зголемувањето на можноста за преживување кај септичен шок без да предизвикаат оштетувања. [125]

Според студијата објавена во Лансет во 2015 година, спроведувана од Liu L и соработниците, кои ја испитувале стапката на смртност од неонатална сепса кај ризичните новороденчиња во слабо развиените држави во Јужна Африка, Јужна Азија и Јужна Америка во временскиот период од 2000 до 2013 година. Според оваа студија, тие дошле до резултати дека од 6,3 милиони смртни случаи во текот на една година во овие држави на деца под 5-годишна старост, дури 2,8 милиони смртни случаи или околу 44 % од нив, биле во неонаталниот период. Од вкупниот број смртни случаи кое се јавувале во неонаталниот период, околу милион случаи на критични новороденчиња или близу 42 % од нив биле како резултат на

неонатална сепса. Најчеста етиолошка причина за неонатална сепса со ран почеток биле идентификувани грам негативните бактерии – *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, а најчесто идентификувана грам позитивна бактерија предизвикувач на неонатална сепса со ран почеток е *Staphylococcus aureus*. Според оваа студија неонаталната сепса се јавува како резултат на инфекција предизвикана од патогени бактерии најчесто стекнати во болнички услови, јавувајќи се како резултат на нехигиенските услови и несоодветно користените антисептичните мерки. Најчести предизвикувачи на неонатална сепса со доцен почеток, се грам позитивните бактерии *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalacea*, а од грам негативните бактерии идентификувани се некои нетипични соеви на салмонела. [126]

Според студијата спроведувана од страна на Гарсија-Пратс и соработниците, испитувајќи ги резултатите од добиените хемокултури и идентификацијата на патогени бактерии кај ризичните новороденчиња со сепса, испитувајќи околу 6000 новороденчиња хоспитализирани на неонатолошките одделенија, а кај кои било изоставено вклучувањето на антибиотска терапија во првите денови од хоспитализацијата. Според вака спроведената студија, дошле до заклучок дека кај 77 % од ризичните новороденчиња со сепса хемокултурата била позитивна во првите 24 часа, а кај 89 % случаи на критични новороденчиња со сепса хемокултурата била позитивна во првите 36 часа, додека пак кај 94 % од критичните новороденчиња со сепса хемокултурата била позитивна во првите 48 часа од хоспитализацијата. Поради ургентната потреба од раното започнување на антибиотска терапија, уште во првите часови на хоспитализацијата, со цел успешно менаџирање на неонаталната сепса и спречување на развој на тешка сепса и септичен шок, испитувањата вршени при оваа студија биле со голем ризик по здравјето на критичните новороденчиња. [127]

Според мета анализата која ја спроведуваа Margaret Gillfilam со соработниците, во чие што истражување беа вклучени 1959 ризични новороденчиња со сепса, кои беа хоспитализирани на одделот за интензивна нега и терапија, се дојде до заклучок дека прокалцитонинот има најголема улога во водењето на времетраењето и изборот на соодветната антибиотска терапија која се користи при третманот на неонатална сепса кај овие пациенти. [128]

Меѓународната мултицентрична студијата на Стокер и соработниците која што е објавена во *Ланцет*, во чија што студија беа вклучени 1700 ризични новороденчиња со сепса хоспитализирани на единиците за интензивна нега и терапија, ја испитуваше улогата на прокалцитонинот во водењето, времетраењето и ефикасноста на спроведената антибиотска терапија при третманот на неонатална сепса кај овие ризични новороденчиња. Исто така ја испитуваа улогата на прокалцитонинот во намалувањето на времетраењето на спроведуваната антибиотска терапија, а без притоа да дојде до повторување на инфекцијата и

зголемување на смртноста од неонатална сепса во првиот месец од животот. Во спроведуваната студија ризичните новороденчиња со сепса беа поделени во две групи и тоа едната група ја сочинувале ризични новороденчиња со сепса кај која соодветно спроведуваната антибиотска терапија била прекината после добиените нормални вредности на концентрациите на прокалцитонин во крвта во две последователни мерења и втора група на ризични новороденчиња со сепса каде што спроведуваната соодветна антибиотска терапија беше прекината раководејќи се според клиничката состојба на испитуваната група на ризични новороденчиња со неонатална сепса и од резултатите на останатите лабораториски испитувања. Вклучените ризични новороденчиња со сепса во вака спроведената студија имаа мал ризик за развој на потешка клиничка слика. Во оваа студија не беа вклучени ризичните новороденчињата со сепса со висок ризик и со позитивна хемокултура. Според спроведената студија, се дојде до заклучок дека водењето во изборот и времетраењето на соодветната антибиотска терапија врз основа на вредностите на прокалцитонинот во крвта резултира со сигнификантно намалување на времетраењето на антибиотската терапија споредувано помеѓу двете групи, при што ризичните новороденчиња со сепса раководени според вредностите на концентрацијата на прокалцитонинот во крвта имаа во просек 23,4 часа намалено времетраење во користењето на антибиотици, иако кај 25 % од случаите на ризични новороденчиња со сепса лекарите самостојно си ја продолжуваа употребата на антибиотици поради соодветните протоколи за третман на соодветната инфекција, а не според намалувањето на вредностите на прокалцитонинот. Од вака спроведената студија се дојде до заклучок дека прокалцитонинот е идеален биохемиски маркер за намалување на непотребната, неконтролираната и продолжена употреба на антибиотици. [129]

Студијата на Deborah Lehman и соработниците, објавена во Лансет во 2017, се надоврзуваше на горенаведената студија на Стокер и соработниците, и ја испитуваше улогата на прокалцитонинот како ран дијагностички маркер во дијагнозата на неонатална сепса со ран почеток кај ризични новороденчиња. Исто така го испитуваа значењето на прокалцитонинот во прогнозата на сепсата, како и влијанието на прокалцитонинот во времетраењето на антибиотската терапија. Во оваа студија вклучени беа 1700 ризични новороденчиња со неонатална сепса со ран почеток хоспитализирани на неонатолошката интензивна нега, поделени во две групи: испитувана и контролна група. Кај нив бил започнат соодветен антибиотски третман. Според резултатите добиени од оваа студија, се дојде до заклучок дека прокалцитонинот има голема улога во раната дијагноза на неонатална сепса кај ризичните новороденчиња, има висока негативна предиктивна вредност, имајќи значајна прогностичка вредност во утврдувањето на сериозноста на бактериски инфекции. Според резултатите добиени од оваа студија, во однос на времетраењето на антибиотската терапија кај која како водич ни користат

концентрациите на прокалцитонин во крвта, се дојде до заклучок дека прокалцитонинот има голема улога во прекинувањето на неконтролираната и прекувремена употреба на антибиотици, тој го скратува времетраењето на започнатата антибиотска терапија, а исто така во зависност од вредностите на концентрациите на прокалцитонинот во крвта се скратува и времетраењето на хоспиталниот престој на ризичните новороденчиња во одделите за неонатална интензивна нега. [130]

Студијата на Матур и соработниците е дизајнирана според податоците добиени од испитувањето на 98 ризични новороденчиња со сепса хоспитализирани во неонатолошкиот оддел во клиничка болница во Њу Делхи, Индија во периодот од март 2016 до април 2017 година. Во вака спроведената студија се испитуваше временскиот период на нормализирање на вредностите на прокалцитонинот во крвта кај ризичните новороденчиња со сепса и времетраењето на спроведувањето на соодветната антибиотска терапија, раководена од вредностите на концентрацијата на прокалцитонин во крвта. Според оваа студија, се дојде до заклучок дека прокалцитонинот се нормализира во просек од 9.6 +/- 4.2 денови после спроведувањето на соодветниот антибиотски третман кај ризичните новороденчиња со септичен шок, додека имаме нормални вредности на концентрација на прокалцитонин во крвта во просек од 6,5 +/- 2,5 кај останатите ризични новороденчиња со сепса после спроведувањето на соодветниот антибиотски третман. Според оваа студија, исто така се дојде до заклучок дека прокалцитонинот е идеален биохемиски маркер во изборот и времетраењето на антибиотската терапија кај ризичните новороденчиња со сепса. [131]

Студијата на Барти и соработниците е спроведувана во одделот за интензивната нега во клиничката болница во Њу Делхи, Индија во периодот од јуни 2014 – мај 2015, во која што студија беа испитувани 1519 ризични новороденчиња со сепса, кај кои беа споредувани инфламаторните маркери користени за дијагнозата на сепса, а испитувано беше и времетраењето на спроведената соодветна антибиотската терапија за третманот на сепса раководени според повеќекратните мерења на нивоата на прокалцитонинот во крвта. Во вака спроведената студија испитувани беа три групи новороденчиња: ризични новороденчиња со сепса, новороденчиња суспектни за сепса и новороденчиња примени поради други клинички кондиции. Според вака спроведената студија и добиените резултати, се дојде до заклучок дека прокалцитонинот беше сигнификантно зголемен во првите часови кај ризичните новороденчиња со сепса. Неговата сензитивност беше 87,2 %, неговата специфичност беше 72,13 %, имаше позитивна предиктивна вредност од 66,7 %, а негативна предиктивна вредност од 89,8 %, додека Ц-реактивниот протеин имаше сензитивност од 75 %, специфичност 38,7 %, позитивна предиктивна вредност од 14,2 %, а негативна предиктивна вредност од 65,3 %, додека пак хемокултурата беше позитивна во 39 % од случаите.

Времетраењето на соодветната антибиотска терапија кај пациентите со сепса раководена и контролирана според вредностите на прокалцитонинот во крвта беше 12,46 +/- 4,62 денови кај новороденчињата со сепса, кај ризичните новороденчиња суспектни за сепса времетраењето на спроведуваната антибиотска терапија беше 4,53 +/- 1,53 денови, а во контролната група на новороденчиња хоспитализирани поради други клинички кондиции времетраењето на спроведуваната антибиотска терапија беше 3,77 +/- 1,33 денови. [132]

Според мета анализата составена од 13 клинички испитувања во која беа испитувани вкупно 5136 критични новороденчиња со сепса, кај кои беа континуирано испитувани вредностите на прокалцитонин во крвта, според кој маркер се раководеше изборот и времетраењето на спроведувањето на соодветната антибиотска терапија. Од вака спроведената мета анализа се дојде до заклучок дека времетраењето на антибиотската терапија водена според вредностите на концентрацијата на прокалцитонинот во крвта е скратена за 1,67 дена, во однос на антибиотската терапија спроведувана кај ризичните новороденчиња според протоколите за неонатална сепса. Помала стапка на смртност имаме кај оние ризични новороденчиња со сепса, кај кои вредностите на прокалцитонин во крвта се со пониски вредности. Во вака спроведена мета анализа се дојде и до заклучок дека следењето на вредностите на прокалцитонинот во крвта, користи во изборот, водењето и администрацијата на антибиотската терапија. Во едно од овие клинички испитувања се доби податок дека за 20 % се намалува администрацијата на антибиотици во текот на една година, кога кај овие новороденчиња вредностите на прокалцитонинот во крвта ни служат како водич во употребата на антибиотската терапија. [133] [134]

Студијата на Hanine al Haddad со соработниците се спроведуваше во периодот од јули 2009 до јуни 2011 година во Клиничкиот центар за деца со малигни заболувања – Андерсон во Калифорнија, САД. Во студијата беа опфатени 575 педијатриски хемато-онколошки пациенти со сепса со фебрилна неутропенија, поделени во две групи: испитувана група на онколошки пациенти со сепса со фебрилна неутропенија, предизвикана од инфективен причинител, кои примаат антибиотска терапија повеќе од 7 дена и контролна група на онколошки пациенти со фебрилност, од неинфективна етиологија. Времетраењето и изборот на антибиотската терапија е водена според вредностите на прокалцитонинот во крвта. Онколошките пациенти во контролната група примаат антибиотска терапија помалку од 7 дена, а времетраењето и изборот на антибиотска терапија е водена според вредностите на концентрациите на прокалцитонин во крвта. Оваа студија беше една од првите студии што ја истражуваше употребата на прокалцитонинот во изборот, времетраењето и водењето на антибиотската терапија кај онколошки пациенти со сепса и фебрилна неутропенија. Од оваа студија се дојде до заклучок дека вредностите на прокалцитонин се намалени во 80 % од случаите, 4 – 7 дена

од отпочнувањето на антибиотската терапија. Кај онколошките пациенти во испитуваната група во почетните мерења имаше сигнификантни покачени нивоа на прокалцитонин во крвта споредувани во однос на концентрациите на прокалцитонин кај контролната група. Онколошките пациентите со сепса со фебрилна неутропенија каде што беше укината спроведуваната антибиотска терапија раководена според нивоата на прокалцитонин во крвта имаа исти релапси на инфекцијата и појава на морталитет споредени со онколошките пациенти со сепса со фебрилна неутропенија кои примаа подолготрајна антибиотска терапија водена според протоколите за сепса. Според оваа испитувана студија, се дојде до заклучок дека прокалцитонинот може да ни послужи како идеален инфламаторен маркер за идентификација на онколошките пациенти со фебрилност, која е причинета од неинфективна природа, кај кои е доволна краткотрајна употреба на антибиотици. Алгоритмот за изборот и времетраењето на антибиотската терапија водена според вредностите на прокалцитонинот во крвта го намалува времетраењето на примената на антибиотици, имајќи значајна улога во намалувањето на несаканите ефекти од прекумерната несоодветна примена на антибиотска терапија. [135]

Според студијата на Ramila Shilpakar и соработниците, спроведена на 67 онколошки пациенти со акутна леукемија со 124 епизоди на сепса со фебрилна неутропенија во периодот од септември 2017 до декември 2018 година во Педијатриската клиника за деца со малигни заболувања во Непал, се дојде до резултати дека прокалцитонинот има сензитивност од 69 % и специфичност од 91 %, што е најголема сензитивност и специфичност споредена во однос на останатите инфламаторни маркери. Хемокултурата беше позитивна во 15 % од случаите, а идентификувани грам негативни бактерии во хемокултурите покажаа висок степен на осетливост на групата на карбапенемски антибиотици. Според вредностите на прокалцитонин во крвта кај онколошките пациенти во спроведуваната студија, се менаџираше изборот и времетраењето на спроведената антибиотска терапија, при што кај онколошките пациенти со сепса со фебрилна неутропенија и позитивна хемокултура времетраењето на спроведената антибиотска терапија беше во просек од 11,4 дена, додека кај онколошките пациенти со сепса и фебрилна неутропенија и негативна хемокултура времетраењето на спроведената антибиотска терапија траеше во просек од 10,8 дена. Летален исход настана кај 10 % од онколошките пациенти со сепса со фебрилна неутропенија. Од оваа студија се дојде до заклучок дека прокалцитонинот е најефикасен ран дијагностички и прогностички инфламаторен маркер кој се користи за дијагноза и прогноза кај пациентите со акутна леукемија и сепса и фебрилна неутропенија. Исто така се дојде до заклучок дека прокалцитонинот може да се употребува како стандарден инфламаторен биомаркер во изборот и времетраењето на антибиотската терапија, кој може во

доста голем процент да ги подобри резултатите во водењето на овие пациенти со неутропенична сепса и да се избегне непотребно долготрајната и неконтролирана употреба на антибиотска терапија. [136]

Воведувањето на прокалцитонинот како нов инфламаторен маркер во нашата студија се покажа доста ефективен, ефикасен и со голем финансиски бенефит, поради рационалното користење на антибиотската терапија.

Според голем број студии, се дојде и до заклучок дека со воведувањето на прокалцитонинот како биохемиски маркер според чии вредности на концентрација во крвта се спроведува антибиотскиот третман, времетраењето и прекинувањето на соодветниот антибиотски третман се заштедуваат големи финансиски средства поради прекумерното, подолготрајно непотребно и пролонгирано користење на скапи антибиотици за третман на неонатална сепса кај ризичните новороденчиња и сепсата со фебрилна неутропенија кај хемато-онколошките пациенти, а доведе и до скратувањето на деновите на хоспитален престој.

Според податоците добиени од ретроспективна анализа на базата на податоци во САД за клиничките трошоци кои се направени во неонаталната интензивна со користење на прокалцитонинот како водечки маркер во изборот и времетраењето на антибиотската терапија во третманот на неонаталната сепса кај ризичните новороденчиња, се дојде до заклучок дека изборот на прокалцитонинот како маркер за водење на пациентите со сепса има голем финансиски бенефит, се скратуваат деновите на болничкото лекување со антибиотици кај овие пациенти, се намалуваат деновите на хоспиталниот престој во единиците за интензивна нега. Според овие студии, забележана е просечна заштеда од 2759 долари по пациент – ризично новороденче со сепса, а воведувањето на прокалцитонинот како маркер во единиците за интензивна нега има значајна улога во водењето на ваквите пациенти, при што се намалуваат и секундарните несакани ефекти кои произлегуваат од неконтролираната и несоодветна употреба на антибиотска терапија и појавата на резистенција спрема големиот број антибиотици. Според извештајот од 2015 год., во САД на годишно ниво за третманот на сепсата кај ризичните новороденчиња хоспитализирани на неонатолошките оддели се трошеле повеќе од 3,1 милајарди долари на годишно ниво, затоа воведувањето на прокалцитонинот како нов дијагностички маркер се покажа доста ефективно, ефикасно и со голем финансиски бенефит. [137] [138]

Голем приоритет и предизвик на Светската здравствена организација – СЗО претставува намалувањето на неонаталната смртност, предизвикана од неонатална сепса. Според податоците кои се добиени од големиот број клинички испитувања и студии, некаде околу 600.000 ризични новороденчиња умираат како последица на неонаталната сепса, а само кај 10 % од нив е добиена позитивна хемокултура. Смртноста на новороденчињата предизвикана од неонатална сепса може да се намали за околу 2/3 од целокупната смртност на ризични новороденчиња доколку успешно се спроведуваат препораките за нејзиното правилно менаџирање и примената на соодветните најнови протоколи за нејзин

третман објавени од СЗО во јуни 2019 година, според кои третманот на неонаталната сепса кај критичните новороденчиња се спроведува во болнички услови, се започнува со емпириска двојна антибиотска терапија, најчесто пеницилински антибиотик и аминокликозиден препарат како прва линија на користена антибиотска терапија. Како втора линија на антибиотска терапија која најчесто се користи се антибиотиците од групата на цефалоспорински препарати во комбинација со аминокликозиден антибиотик. Подоцна оваа антибиотска терапија се модифицира според резултатите добиени од хемокултурата, раководена според антибиограм. Раното започнување на ваквата антибиотска терапија според големиот број студии дава задоволителни резултати, спречувајќи ја сепсата да се развие во тешка сепса и септичен шок, а во најлош случај да настапи и летален исход. За цело време кај ризичните новороденчиња се коригира и внатрешната средина, дополнително се ординира и супортивна терапија, со што се превенираат последиците од метаболните и циркулаторни нарушувања. Респираторната поддршка, интравенските течности, фототерапијата, регулацијата на нормалната температура на кожата, гликемијата како и спречувањето на инфекции добиени во болница се основните компоненти во успешно менаџирање на ваквите пациенти. Успешноста на третманот зависи и од патогените микроорганизми кои беа идентификувани како предизвикувачи на неонаталната сепса, а во последно време е зголемен бројот на патогени бактерии предизвикувачи на сепса, кои се стекнати во болнички услови за време на хоспиталниот третман.

Според големиот број студии, дојдено е до заклучок дека патогените бактерии предизвикувачи на тешки сепси и септични шокови со тешка клиничка слика и летален исход кај ризичните новороденчиња, во една третина од случаите се осетливи на започнатата емпирииската антибиотска терапија со антибиотици од првата линија, додека во половината од случаите на ризичните новороденчиња се осетливи на антибиотиците од втората линија. Во последниве неколку години сè поголем е бројот на бактерии кои се резистентни на овие антибиотици, па нивниот одговор спрема нив е во многу мал процент успешен.

Во последниве неколку години голем е успехот од започнувањето на применувањето на алтернативната антибиотска терапија која започнува со антибиотик од групата на карбапенемски препарати или флуорохинолонски антибиотици во комбинација со антибиотик од групата на аминокликозиден препарат или од групата на гликопептиди. Според спроведените клинички испитувања, осетливоста на бактериите кон вака спроведената терапија е доста голема, ваквата комбинација од антибиотици дава голем успех во третманот на бактериските инфекции предизвикувачи на тешки неонатални сепси кај ризичните новороденчиња, но поради високата цена и големите финансиски трошоци од примената на ваквите антибиотици, оваа терапија најчесто се користи во економски високоразвиените држави, а сè помалку е достапна во земјите во развој, па многу ретко се користи во протоколите за третманот на тешката неонатална сепса кај ризичните новороденчиња. [139]

Според клиничките испитувања од 19-те студии кои ги спроведуваше Светската здравствена организација во која беа вклучени 13 држави од целиот свет, при што беа испитувани и споредувани резултатите добиени од хемокултурите земени кај околу 4000 ризични новороденчиња со неонатална сепса се дојде до резултати дека најчести причинители за неонатална сепса ни се патогените бактериите *Escherichia coli*, *Klebsiella spec.* и *Staphylococcus aureus* во 55 % од случаите на ризични новороденчиња. Според овие студии, се дојде и до заклучок дека најчесто употребувана антибиотска терапија при третманот на неонаталната сепса кај ризичните новороденчиња е комбинацијата на антибиотска терапија од втората линија на антибиотици со цефалоспорински препарат и аминогликозиден антибиотик, во околу 57 %. Во последниве неколку години се зголемува резистенцијата на бактериските инфекции кон вака спроведена терапија, раното ургентно ординирање на ваквата антибиотска терапија има многу големо значење во намалувањето на неонаталната смртност предизвикана од сепса. [140]

Според големиот број спроведени студии и клинички испитувања во Педијатрискиот хемато-онколошки медицински центар Dell во Тексас, САД во 2019 година се документирале протоколите за современото водење на хемато-онколошките пациенти со сепса и фебрилна неутропенија. Според добиените резултати, направени се клинички патеки за правилно водење на ваквите пациенти и е од огромен успех за здравствените работници низ целиот свет за успешното менаџирање. Најчесто идентификувани етиолошки причинители на сепсата од групата на грам позитивните бактерии се *Staphylococcus species*, *Streptococcus viridans* и *Enterococcus species*, а од групата на грам негативни бактерии *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Испитуваната група на хемато-онколошки пациенти со сепса и фебрилна неутропенија, секојдневно се следела и мониторираше и била поделена во две групи пациенти: пациенти со низок и висок ризик. Ваквата поделба на хемато-онколошките пациенти ја направиле во зависност од факторите за ризик и степенот на компликации кои се предизвикани од инфективните причинители. Во фактори на ризик спаѓаат возраста на хемато-онколошките пациенти, придружните коморбидитети кои се причина за продолжување на епизодите на фебрилна неутропенија кај овие пациенти, како и според тежината на клиничката состојба и кондиција на ваквите пациенти.

Според спроведените студии, дојдено е до заклучок дека кај секој хемато-онколошки пациент кој е хоспитализиран, неопходно е ургентно во првите 36 часа од хоспитализацијата да се започне со соодветна емпирииска антибиотска терапија. Според овие студии, најчесто ординирана емпирииска двојна антибиотска терапија кај хемато-онколошките пациенти со сепса и низок или висок ризик, со стабилни хемодинамски параметри, е антибиотската терапија со цефалоспорински препарат во комбинација со аминогликозид, поради големата осетливост на идентификуваните бактерии од хемокултурите кои се најчести причинители за ваквата состојба на пациентите.

Според спроведените студии, често употребувана комбинација на антибиотска терапија кај ваквите хемато-онколошки пациенти може да биде терапијата со карбапенемски препарат заедно со аминокликозиден антибиотик, комбинацијата на тазобактам/пиперацилин со аминокликозиден антибиотик, или комбинацијата на антибиотик гликопептид со аминокликозиден антибиотик, со што се покрива осетливоста и на грам позитивните и грам негативните бактерии. Кај хемато-онколошките пациенти со висок ризик, со хемодинамски нестабилни параметри со клиничка слика на тешка сепса или септичен шок, најчесто применувана емпириска двојна антибиотска терапија, е терапијата со карбапенемски препарат во комбинација со аминокликозиден антибиотик. Резултатите од спроведените студии се задоволителни и кога за емпириска антибиотска терапија се употребува комбинација на карбапенемски препарат заедно со антибиотик гликопептид, а може да се употребува и комбинација на антибиотик гликопептид и аминокликозиден антибиотик. Вака спроведуваната двојна антибиотска терапија често се комбинира со антимикотичните препарати. Ваквата емпириска антибиотска терапија се употребува во првите денови на хоспитализацијата сè додека не се добијат резултатот од хемокултурата, при што ако се добие позитивен изолат од хемокултурата, антибиотската терапија се модифицира според антибиограм и таквиот третман продолжува сè додека не се подобри општата состојба на хемато-онколошкиот пациент. Во најголем број случаи се добива негативен изолат од хемокултурата, при подобрување на општата клиничката состојба на хемато-онколошкиот пациент, без перзистирање на фебрилност и покачување на бројот на неутрофилите, се продолжува со истата антибиотска терапија по протокол. Ако дојде до влошување на општата клиничка состојба на хемато-онколошкиот пациент, тогаш ја модифицираме антибиотската терапија додавајќи антибиотик гликопептид или карбапенемски препарат. Доста важен е и соодветниот целодневен мониторинг на овие пациенти, соодветната рехидрација, одржување на електролитниот баланс и хомеостаза на внатрешната средина, како и ординирањето на супортивна терапија со крв и крвни деривати во зависност на вредностите на хемограмот. Овие унифицирани протоколи во менаџирањето на сепсата со фебрилна неутропенија кај хемато-онколошките пациенти наоѓаат голема клиничка примена во протоколите во водењето на овие пациенти во последниве години низ државите од целиот свет. [141] [142]

ЗАКЛУЧОК

Според спроведената проспективна студија која се работуваше на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести – Скопје, во периодот помеѓу март 2019 година до февруари 2021 година, во која беа опфатени 160 педијатриски пациенти, врз основа на добиените резултати и соодветната статистичка анализа, добиени се повеќе заклучоци за улогата на инфламаторниот маркер прокалцитонин кај педијатриски пациенти со сепса.

1.Прокалцитонинот е најран маркер за дијагноза на сепса кај ризичните новороденчиња и на сепса кај хемато-онколошките пациенти со фебрилна неутропенија. Прокалцитонинот се детектира во организмот само 3 до 4 часа по инфекцијата, пикот го достигнува на 6 часа, а потоа се одржува плато до 24 часа. Во крвта, прокалцитонинот има полуживот помеѓу 25 до 30 часа. Концентрациите на прокалцитонин во крвта се зголемуваат при системско воспаление, особено кога тоа е предизвикано од бактериска инфекција. Ова покачено ниво на прокалцитонин за време на воспалението е поврзано со бактериските ендотоксини и инфламаторните цитокини. Ризикот од локална бактериска инфекција се јавува кога вредноста на прокалцитонинот надминува 0,25 ng/ml. Ризикот од системска бактериска инфекција се јавува кога вредноста на прокалцитонинот надминува 0,5 ng/ml, вредности на прокалцитонин помеѓу 0,5 ng/ml – 2 ng/ml се среќаваат кај најголем број случаи на педијатриски пациенти со сепса, вредности на прокалцитонин помеѓу 2 ng/ml – 10 ng/ml се среќаваат кај најголем број случаи на педијатриски пациенти со тешка сепса, а вредности на прокалцитонин поголеми од 10 ng/ml се среќаваат кај најголем број случаи на педијатриски пациенти со септичен шок.

2.Прокалцитонинот има најголема сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност во однос на останатите маркери на инфламација и хемокултурата.

- Дијагностичките перформанси за валидноста на прокалцитонинот во дијагнозата на сепса кај педијатриските пациенти врз основа на добиените резултати од спроведената студија на прокалцитонинот беа со сензитивност од 92,5 %, специфичност 95 %, позитивна предиктивна вредност од 94,9 %, а негативна предиктивна вредност од 92,7 %.

- Дијагностичките перформанси за валидноста на прокалцитонинот во дијагнозата на неонатална сепса кај ризичните новороденчиња врз основа на добиените резултати од спроведената студија на прокалцитонинот беа со сензитивност од 88 %, специфичност 94 %, позитивна предиктивна вредност од 93,6 %, а негативна предиктивна вредност од 88,7 %.

- Дијагностичките перформанси за валидноста на прокалцитонинот во дијагнозата на сепса со фебрилна неутропенија кај хемато-онколошките педијатриски пациенти врз основа на добиени резултати од спроведената студија на прокалцитонинот беа со сензитивност од 93,3 %, специфичност 96,7 %, позитивна предиктивна вредност од 96,5 %, а негативна предиктивна вредност од 93,5 %.

3. Повисоките нивоа на концентрација на прокалцитонин кај педијатриските пациенти со сепса се поврзани со зголем ризик за прогресија кон тешка сепса и септичен шок, влошувајќи ја прогнозата за преживување.

Прокалцитонинот кај ризичните новороденчиња со сепса е со повисоки вредности кај новороденчињата кои се предвремено родени и се со респираторен дистрес синдром, во однос на терминските новороденчиња кои се со сепса, со тоа прогнозата кај ризичните новороденчињата со респираторен дистрес води кон потежок клинички тек, со развој на тешка сепса и септичен шок, а може да доведе и до летален исход. Особено високи вредности на концентрација на прокалцитонин во крвта има кај прематурните ризични новороденчиња, кај кои е идентификувана грам негативна бактерија, која во висок процент предизвикува тешка клиничка слика со смртен исход. Нивоата на концентрацијата на прокалцитонинот во крвта кај ризичните новороденчиња со сепса е со поблаго покачени вредности, кога е идентификувана грам позитивна бактерија, која предизвикува полесна клиничка слика.

Високите вредности на прокалцитонинот во крвта кај хемато-онколошките пациенти со сепса и фебрилна неутропенија има потежок прогностички тек со развој на тешка сепса, септичен шок и појава на смртен исход кај дел од пациентите.

Во нашата студија имавме појава на смртен исход кај 12 % од случаите на ризични новороденчиња и појава на смртен исход кај 6,6 % од случаите кај хемато-онколошки пациенти со сепса со фебрилна неутропенија.

4. Вредностите на концентрацијата на прокалцитонинот во крвта го определува и изборот на емпириската антибиотска терапија.

Кога кај ризичните новороденчиња имаме појава на високи концентрации на прокалцитонин во крвта со појава на тешка клиничка слика со развој на тешка сепса и септичен шок, тогаш како емпириска антибиотска терапија се започнува со антибиотик од групата на карбапенемски препарати во комбинација со антибиотик од групата на аминоглюкозиден препарат или од групата на гликопептиди, при што се покажа дека осетливоста на бактериите е доста голема кон вака спроведената терапија, ваквата комбинација од антибиотици дава голем успех во третманот на бактериските инфекции.

Кога кај ризичните новороденчиња има појава на сепса со поблаго покачување на вредностите на концентрацијата на прокалцитонин во крвта, тогаш стартна емпириска антибиотска терапија е комбинацијата на антибиотик од групата на цефалоспорински препарати и аминоглюкозиден антибиотик. Вака емпириски

започната антибиотска терапија, во понатамошниот третман може да се модифицира во зависност од идентификацијата на патогената бактерија од хемокултурата или од концентрациите на прокалцитонинот во крвта.

Кај хемато-онколошките пациенти со висок ризик, кои се со хемодинамски нестабилни параметри со клиничка слика на тешка сепса или септичен шок, при високо покачени вредности на прокалцитонин во крвта, најчесто применувана емпириска двојна антибиотска терапија, е терапијата со карбапенемски препарат во комбинација со аминогликозиден антибиотик или со антибиотик од групата на гликопептиди. Поради појавата на кожни промени кај ваквите хемато-онколошки пациенти со идентификација на грам позитивната бактерија MRSA од хемокултурите комбинацијата на антибиотик гликопептид, заедно со аминогликозиден антибиотик даде во голем број случаи задоволителни резултати. Ваквата емпириска антибиотска терапија се употребува во првите денови од хоспитализацијата сè додека не се добие резултатот од хемокултурата, при што ако се добие позитивен изолат од хемокултурата, антибиотската терапија се модифицира според антибиограм, а за модифицирање на антибиотската терапија може да се користи и концентрацијата на прокалцитонинот во крвта.

5. Динамиката на вредностите на прокалцитонин во крвта го определува и времетраењето на започнатата антибиотска терапија или нејзина модификација. Според вредностите на прокалцитонинот во крвта се раководеме во времетраењето на антибиотската терапија, при што кај 36 % од нив антибиотскиот третман траеше 21 ден, а додека кај останатите 46 % од ризичните новороденчиња антибиотската терапија беше прекината на 14 ден, по нормализирањето на вредностите на прокалцитонин. Кај хемато-онколошките пациенти со сепса со фебрилна неутропенија кај 26,6 % антибиотскиот третман траеше 21 ден, а додека кај останатите 66,6 %, антибиотската терапија беше прекината на 14 ден, по нормализирањето на вредностите на прокалцитонин.

Ваквите вредности на прокалцитонинот во крвта имаат голема улога во водењето на педијатриските пациенти со сепса, доведуваат до скратување на времетраењето од непотребната и неконтролираната употреба на антибиотици. Антибиотската терапија раководена од концентрацијата на прокалцитонин во крвта во голем број случаи се укина на 14 ден и не се пролонгираше антибиотскиот третман до 21 ден како што е по протоколите за третман на сепса на педијатриските пациенти.

Според нашата студија, употребата на прокалцитонинот во водењето на педијатриските пациенти со сепса има голема улога и во намалувањето на појавувањето на секундарни несакани ефекти кои произлегуваат од неконтролираната и несоодветна употреба на антибиотска терапија, како и појавата на резистенција на голем број на бактериите спрема големиот број антибиотици.

Воведувањето на прокалцитонинот како нов биомаркер се покажа доста ефективен, ефикасен и со голем финансиски бенефит пред се поради

рационалното користење на антибиотската терапија и скратувањето на деновите на хоспиталниот престој на ризичните новороденчиња со сепса и кај хемато-онколошките пациенти со сепса и фебрилна неутропенија.

РЕФЕРЕНЦИ

[1] Singer M, Deutschmann CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10..

[2] Reinhart, K. et al. Recognizing Sepsis as a Global Health priority-a WHO resolution *N. Engl. J. Med.* 377, 414–417 (2017).

[3] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Ped Crit Care Med* 2020; 2020: e52-e106.

[4] Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: A prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Diseases Study (EUCLIDS). *Crit Care* 2018;22(1):143.

[5] Shane A, Sancez P.J. Stol B. Neonatal Sepsis. *Lancet.* 2017; 390: 1770-80.

[6] Liang LD, Kotadia N, English L, Kisson N, Ansermino JM, Kabakuenga J. Predictors of mortality in neonates and infants hospitalized with sepsis and serious infection in developing Countries. A systematic review 2018; 6: 277.

[7] Zhang, X., Zhivaki, D. & Lo-Man, R. Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 17. 495-507 (2017)

[8] American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists, Birth Defects Foundation. Guidelines for Perinatal Care. 8th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017.

- [9] Wolfs, T. G. et al. Inflammation-induced immune suppression of the fetus: a potential link between chorioamnionitis and postnatal early onset sepsis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 25, 8–11 (2012). Suppl 1
- [10] Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12:1638–43.
- [11] Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatal* 2009 Jul. 29 (7):497–503
- [12] Nelson LP, Gold JI. Posttraumatic stress disorder in children and their parents following admission to the pediatric intensive care unit: a review. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; 13: 338–47.
- [13] Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. 2012. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum. Dev.* 88: S69– S74
- [14] Conlon NP, Breatnach C, O'Hare BP, Mannion DW, Lyons BJ. Health-related quality of life after prolonged pediatric intensive care unit stay. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10:41–4.
- [15] Ferrieri P. (1990) Neonatal susceptibility and immunity to major bacterial pathogens. *Rev. Infect Dis* 12: S394-S400
- [16] Lewis D.B. Wilson C.B. (2006) Developmental immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility to infection *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th edn (Remington J.S. Klein J.O., eds), pp. 87–210. WB Saunders Company, Philadelphia
- [17] Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7: 379–90.

[18] Christensen RD, Henry E, Wiedmeiaster SE, Stoddard RA, Lambert DK. Low blood neutrophil concentrations among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatal* (2006) 26:682-7

[19] F. Geissmann, M. G. Manz, S. Jung, M. H. Sieweke, M. Merad, and K. Ley, "Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells," *Science*, vol. 327, no. 5966, pp. 656–661, 2010.

[20] Edwards MS, Baker CJ. 2004. Sepsis in the newborn, p 545–561. In Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (ed), *Krugman's infectious diseases of children*, 11th ed. Mosby, Philadelphia, PA.

[21] Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. 2012. Early and late onset sepsis in very-low-birthweight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum. Dev.* 88: S69– S74.

[22] Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, *et al.* Incidence, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in neonates with late onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: e7–13.

[23] Berardi A, Rossi C, Spada C, *et al*, for the GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Strategies for preventing early-onset sepsis and for managing neonates at-risk: wide variability across six Western countries. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Sep.32 (18):3102-8.

[24] American Academy of Pediatrics. *Red Book 2018-2021: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31 st ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.

[25] Guideline] American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007 Oct. 120

[26] Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches, and prevention. *Clin Chim Acta*. 2015 Dec 7. 451 (Pt A):71–7.

[27] Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011 Nov. 128 (5): e1155-63.

[28] Testoni D, Hayashi M, Cohen-Wolkowicz M, et al. Late-onset bloodstream infections in hospitalized term infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 920–3.

[29] Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, et al. Outbreaks in neonatal intensive care units-they are not like others. *Am J Infect Control* 2007; 35: 172–6.

[30] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates; the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002; 110:285–91.

[31] Zaidi AK, Tikmani SS, Warraich HJ, et al. Community-based treatment of serious bacterial infections in newborns and young infants: a randomized controlled trial assessing three antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jul. 31 (7):667–72.

[32] Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al, for the Canadian Neonatal Network Investigators. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016 Dec 1. 170 (12):1181–7.

[33] Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW. Nelson textbook of pediatrics (Edition 20). 2016; Philadelphia, PA: Elsevier, 909–11.

[34] Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 10th ed. 2015; Mosby: Elsevier, 734–750.

[35] Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, Laforgia N, Ciccone MM. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol*. 2016 Aug; 57 (4):265–73.

[36] Juskewitch JE, Prasad S, Salas CF, Huskins WC, Reliability of the identification of the systemic inflammatory response syndrome in critically ill infants and children. *Pediatr.Crit Care Med* 2012; 13.

[37] N Kisson, TM Uyeki Sepsis and the global burden of disease in children *JAMA Pediatr*, 170 (2016), pp.107–108.

[38] Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Jun. 21 (3):223–7.

[39] Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010 Nov. 126 (5):903–9.

[40] Altunhan H, Annagur A, Ors R, Mehmetoglu I. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis*. 2011

[41] Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Jun. 31 (12):1646–59

[42] C. Rey, M. Los Arcos, A Concha, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children *Intensive Care Med*,33 (2007), pp. 477–487

[43] Shipp KD, Chiang T, Karasick S, Quick K, Nguyen ST, Cantey JB. Antibiotic stewardship challenges in a referral neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2016 Apr. 33 (5):518–24

[44] Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. 2012. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 129:1006–1015

[45] Hsueh PR, Badal RE, Hawser SP, Hoban DJ, Bouchillon SK, Ni Y, Paterson DL, 2008 Asia-Pacific SMART Group. 2010. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of aerobic and facultative Gram negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: 2008 results from SMART (Study for: Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Int. J. Antimicrob. Agents* 36:408–414.

[46] Nagano N, Nagano Y, Toyama M, Kimura K, Tamura T, Shibayama K, Arakawa Y. 2012. Nosocomial spread of multi drug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility belonging to clonal complex I.J. *Antimicrob Chemother.* 6 :849–856

[47] Ascher SB, Smith PB, Watt K, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, Benjamin DK, Moran C. 2012. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31:439–443

[48] Lin WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM, Hsu JF, Yang PH 2012. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very low birth-weight infants. *Pediatr. Neonatol.* 53: 228–234.

[49] Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, Inder Early-onset Neonatal Sepsis January 2014 Volume 27 Number 1 on January 11, 2012 Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term J. *Pediatr.* 153:170–175

[50] Edwards MS. 2013. Treatment and outcome of sepsis in term and late preterm infants. In Basow DS, Up to Date. Waltham MA, Accessed 11 November 2013

[51] Westerman EM, Sprij AJ, 2009 Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 48:71–88.

[52] Shipp KD, Chiang T, Karasick S, Quick K, Nguyen ST, Cantey JB. Antibiotic stewardship challenges in a referral neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2016 Apr. 33 (5):518–24

[53] Sawyer T, Billimoria Z, Handley S, et al. Therapeutic plasma exchange in neonatal septic shock: a retrospective cohort study. *Am J. Perinatol*. 2019 Jun 8.

[54] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Baues CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK 2002. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 110: 285–291.

[55] Pisani V, Bizzarri B, Cardi V, Pedicino R, Natale F, Stolfi I, Castronovo A, De Curtis M. 2012. Early onset sepsis in very lowbirth weight newborns infants. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 25 (Suppl 3): 21–25

[56] Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B, Israel Neonatal Network. 2010. Outcome of early-onset sepsis in a national cohortof very low birth weight infant. *Pediatrics*125: e736–e740.

[57] Maschmeyer G, Ostermann H, Wendt S, Richter G. Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Hematol*. 2003; 82 Suppl 2: S105–17.

[58] Barton C.D., Waugh L.K., Nielsen M.J., Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect*. 2015; 71(suppl 1): S27–S35.

[59] Teng T.S., Ji A.L., Ji X.Y., Li Y.Z. Neutrophils and immunity: from bactericidal action to being conquered. *J Immunol Res*. 2017; 9671604.

[60] Haeusler G.M., Thursky K.A., Mechinaud F. Predicting infectious complications in children with cancer: an external validation study. *Br J Canc.* 2017; 117:171–178.

[61] Alexander S.W., Wade K.C., Hibberd P.L., Parsons S.K. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24:38–42.

[62] Greer JP, Arber DA, Glader B, eds. *Witrobe's Clinical Hematology* Philadelphia, PA: Lippencott; [2014].

[63] Zakhour R, Chaftari AM, Raad II (2016) Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. *Lancet Infect Dis* 16: e241–e250.

[64] Sung L, Gamis A, Alonzo TA, et al. Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia, *Cancer*, 2009, vol. 115 (pg.1100–8)

[65] Lehrnbecher T., Robinson P., Fisher B. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2082–2094.

[66] Klastersky J., de Naurois J., Rolston K. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5): v111–v118.

[67] Royal children's hospital melbourne clinical practice guidelines: fever and suspected or confirmed neutropenia. 2019.

[68] Paolino J., Mariani J., Lucas A. Outcomes of a clinical pathway for primary outpatient management of pediatric patients with low-risk febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2019; 66

[69] Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30 (Suppl 1): S51–9.

[70] Phillips R.S, Sung L, Ammann R.A et al. Predicting microbiology defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *Br J Cancer*. England 2016: 623–630

[71] Freifeld, Alison G. (2011-02-15) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Disease: An official Publication of the Infectious Disease Society of America* 52 (4): 427–431

[72] Herd F, Bate J, Chisholm J, Johnson E, Phillips B, Variation in practice remains in the UK management of pediatric febrile neutropenia. *Arch.Dis. Child*.2016; 101: 410–411

[73] Kurt B, Flynn P, Shenep JL, et al. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2008 May 5.

[74] Hausler G.M, Slavin M. A, Bryant P. A, Babl F. E, Mechinaud F, Thursky K.A – Management of fever and neutropenia in children with cancer: a survey of Australian and New Zealand practice. *J Paediat Child Health* 2018; 54: 761–769

[75] Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology*. 2013; (1):414–422.

[76] Koenig C, Schneider C, Morgan JE, Ammann RA, Sung L, Phillips B. Association of time to antibiotics and clinical outcomes in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2020; 28:1369–83.

[77] Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15: e327–e340340

[78] Miedema K G, Tissing W J, Abbink F C et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients--a national multicentre study. *Eur J Cancer.* 2016; 53:16–24.

[79] Meyer S, Gottschling S, Biran T et al. Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: a novel risk score? *Eur J Pediatr.* 2005; 164(09):563–567.

[80] Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629–38.

[81] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762-74. 10.1001/jama.2016.0288

[82] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775–87. 10.1001/jama.2016.0289

[83] Hamzaoui O, Carlet J. Organ dysfunctions during severe sepsis and septic-like syndromes: epidemiology, classification, and mechanism. Cavaillon J-M, Adrie C, eds. *Sepsis and Non-infectious Systemic Inflammation: From Biology to Critical Care.* Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH; 2009. 57–77

[84] Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun. 34(6):1589–96

[85] van der Poll, T. et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat. Rev. Immunol.* 2017, 407–420

[86] Rzeciak S, Rivers EP. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Crit Care.* 2005. 9 Suppl 4: S20-6.

[87] Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: e172352

[88] Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med.* 2017; 45:1061–93.

[89] Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Oct. 25(4):609–34.

[90] Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jan. 23(1):235–51.

[91] Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, Okay TS. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child.* 2006 Feb;91 (2):117–20.

[92] Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 Jul;20 (1):1–9.

[93] Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med.* 2004;32:1715–21.

[94] Linscheid P, Seboek D, Nysten ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003;144:5578–84.

[95] Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014 Jul;34(4):263–73.

[96] Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med*. 2013 May;28(3):285–91.

[97] Bassetti M, Russo A, Righi E, et al. Role of procalcitonin in predicting etiology in bacteremic patients: Report from a large single-center experience. *J Infect Public Health*. 2019 Jun 24.

[98] Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26:292–8.

[99] Riley C, Spies LA, Prater L, Garner SL. Improving Neonatal Outcomes Through Global Professional Development. *Adv Neonatal Care*. 2019 Feb; 19(1):56–64.

[100] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):562–572.

[101] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018 Feb 20;319(7):698–710.

[102] Hakobyan M, Dijkman KP, Laroche S, Naulaers G, Rijken M, Steiner K, van Straaten HLM, Swarte RMC, Ter Horst HJ, Zecic A, Zonnenberg IA, Groenendaal F. Outcome of Infants with Therapeutic Hypothermia after Perinatal Asphyxia and Early-Onset Sepsis. *Neonatology*. 2019;115(2):127–133.

[103] What is Childhood Leukemia? Atlanta: American Cancer Society. 2016-02-03. Retrieved 2018-12-03.

[104] Hunger SP, Mullighan CG (October 2015). "Acute Lymphoblastic Leukemia in Children". *The New England Journal of Medicine*. 373 (16): 1541–52

[105] Schwartz CL, Kaplan J, Chen L, Hutchison RE, KellyKM, Wolden SL. Albumin: A Predictor of EFS in MC Hodgkin Lymphoma. *Pediatric Blood and Cancer*. 2012. 59:978.

[106] Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64(2):83–103. Pub Med.

[107] Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*. 2006 Oct; 34(10):2596–602.

[108] Evaluation of Procalcitonin, C-reactive Protein, and Interleukin-6 as Early Markers for Diagnosis of Neonatal Sepsis Emad A. Morad, Rehab A. Rabie, Mohamed A. Almalky, and MAnar G. Gebrie-*International journal of microbiology* volume 2020.

[109] Cord blood procalcitonin in the assessment of early-onset neonatal sepsis- Olivia Oria de Rueda Salguero, José Beceiro Mosquera, Marta Barrionuevo González, María Jesús Ripalda Crespo, Cristina Olivas López de Soria Department of Neonatology, Pediatric Clinic, University Childrens Hospital, Alcalá de Henares, Madrid, Spain, book of pediatrics pages 87–94 (01 August 2017).

[110] Significance of Serum Procalcitonin Level in the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis Raid M. R. Umran, Jasim M, Hashim, Husam Jameel- *Iranian journal of Neonatology*-2014

[111] Joram, N., C. Boscher, S. Denizot, V. Loubersac, N. Winer, J.C. Roze and G.C. Gras-Le, 2006. Umbilical cord blood procalcitonin and C-reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, 91: F65-F66.

[112] Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis Giuseppe Pontrelli, Franco De Crescenzo, Roberto Buzzetti, Alessandro Jenkner, Sara Balduzzi, Francesca Calo, Alessandra Simonetti, Elena Ferreti, Valeria Di Franco, Virginia Rasi, Martina Della Corte, Luca Gramatica, Marco Giabattini, Susanna Livadiotti & Paolo Rossi *BMC Infectious Diseases* volume 17, Article number 302 (2017)

[113] The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review Lin Ruan, Guan-Yu Chen, Zhen Liu, Yun Zhao, Guang-Yu Xu, Shu-Fang Li, Chun-Ni Li, Lin-Shan Chen & Zheng Tao *Critical Care* volume 22, Article number: 316 (2018)

[114] Cantey JB, Baird SD. Ending the culture of culture-negative sepsis in the neonatal ICU. *Pediatrics* (2017) 140: e20170044. 10.1542/peds.2017-0044

[115] Self W, Speroff T, Grijalva GC, McNaughton C, Ashburn J, Liu D. Reducing blood culture contamination in the emergency department: an interrupted time series quality improvement study. *AEM*. 2013; 20:89–97.

[116] Clinical and Bacteriological profile of Neonatal sepsis: A Prospective Hospital-Based study Jimba Jatsho, Yoriko Nishizawa, Dorji Pelzom, and Ragunath harna- *International Journal of Pediatrics* volume 2020

[117] Rapid diagnosis of neonatal sepsis by PCR for detection of 16S rRNA gene, while blood culture and PCR results were similar in *E. coli*-predominant EOS cases Mostafa I EL-Amir, Mohamed Ali El-Feky, Doaa A Abo Elwafa, Eman Ahmed Abd-Elmawgood- *Infections and drugs resistant* volume 2019.

[118] Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age-related nomogram. *Arch Dis Child Fetal*. 2006; 91 (4): F283-6.

[119] Relevance of Procalcitonin for the Diagnosis of Early and Late-Onset Sepsis in Newborns C. Savagner, B. Leboucher, G. Gascoin-Lachambre and C. Gras-Leguen- *Open access* October 2012.

[120] Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis-Chun-Wei Wu, Jiunn-Yih Wu, Chun-Kuei Chen, Shian-Ling Huang, Shou-Chien Hsu, Meng-Tse, Gabriel Lee, Shy-Shin Chang, Chien Chang Lee-Support Care Cancer October 2015.

[121] Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia Hilde T. van der Gahien, Erik A., H. Loeffen, Karin G.E Miedema & Wim J.E. Tissing- Supportive Care in Cancer volume 26, pages (3819-3826) 2018.

[122] Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia. Meidani M., Kvorvash F, Jamali B-South Asian Journal of cancer-october 2013.

[123] Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer-Tasnim Arif, Robert S. Phillips-Pediatric Blood and Cancer-28 June 2019.

[124] Ohlsson A, Lacy J. *The Cochrane Library*. Oxford: 2010. Update software; Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants (Cochrane Review).

[125] El-Nawawy A, Khater D, Omar H, Wali Y. Evaluation of Early Corticosteroid Therapy in Management of Pediatric Septic Shock in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Clinical Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36:155–159.

[126] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015; 385(9966):430–40.

[127] Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE, Hansen TN. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics*. 2000; 105(3):523–527.

[128] Neonatal sepsis biomarkers: where are we now? Margaret Gilfillan, Vineet Bhandari-Open access to scientific and medical research-March 2019

[129] Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *Lancet* 2017;390:871-81.10.1016/S0140-6736(17)31444-7

[130] Procalcitonin: Does it have a role in Screening for early-onset Neonatal Sepsis? Deborah Lehman - Lancet 2017 review Stocker et al. Jul 12

[131] Blood Procalcitonin Levels and Duration of Antibiotics in Neonatal Sepsis-N.B. Mathur, Bilajlaymi Matura, August 2018 Journal of tropical Pediatrics

[132] Role of procalcitonin in diagnosis of neonatal sepsis and procalcitonin guided duration of antibiotic therapy Abnish Kumar Bharti, Manoj Kumar Verma, Anuj Gupta, Devendra Kumar Mishra International Journal of Contemporary Pediatrics Bharti AK et al. Int J Contemp Pediatr. 2020 Aug;7(8):1692–1700

[133] Rojas-Moreno C, Regunath H. Procalcitonin in Sepsis. Journal of Academic Hospital Medicine 2016;8.

[134] Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis: Systematic Review and Meta-Analysis. Shock 2015; 43:212–21.

[135] Procalcitonin Guiding Antimicrobial Therapy Duration in Febrile Cancer Patients with Documented Infection or Neutropenia - Hanine El Haddad, Anne-Marie Chaftari, Ray Hachem, Majd Michael, Ying Jiang, Ammar Yousif, Sammy Raad, Mary Jordan, Patrick Chaftari & Issam Raad-Scientific Reports volume B, Article number: 1099 (2018).

[136] Procalcitonin and C-Reactive Protein as Markers of Bacteremia in Patients with Febrile Neutropenia Who Receive Chemotherapy for Acute Leukemia: A Prospective Study from Nepal-Ramila Shilpakar; Bishnu Dutta Paudel; Prakash Neupane; Aarati

Shah; Bibek Acharva; Soniya Dulal- Journal of global oncology- volume 5- Decembar 2019.

[137] Balk RA, Kadri SS, Cao Z, et al. Effect of Procalcitonin Testing on Health-Care Utilization and Costs in Critically Ill Patients in the United States. *Chest*. 2017;151(1): 23–33.

[138] Fingar K, Washington R. Trends in Hospital Readmissions for Four High-Volume Conditions, 2009-2013. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Agency for Healthcare Research and Quality. Nov 2015. Statistical Brief #196.

[139] Operationalizing management of sick young infants with possible serious bacterial infection (PSBI) when referral is not feasible in the context of existing maternal, newborn, and child health programmes-Whorld health organization-2019.

[140] Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics-systematic review and meta-analysis- Lilian Downie, Raffaella Armiento, Rami Subbi, Julian Kelly, Vanessa Clifford, Trevor Duke- *Arc of childhood disease* 2012.

[141] National Insitute for Health and Care Excellence (NICE). CG151 Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients: Full guideline. Accessed June 14, 2019.

[142] Oncology management of febrile neutropenia guideline primary use: Hematology/Onkology & Infectious diseases-ELL Childrens medical center evidence-based outcomes center-Pediatric EBOC 2019.