

# Dijagnostička vrijednost određivanja broja leukocita i CRP-a u febrilne dojenčadi mlađe od 90 dana

---

**Vujević, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:554389>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Vujević**

**DIJAGNOSTIČKA VRIJEDNOST ODREĐIVANJA BROJA LEUKOCITA I CRP-a U  
FEBRILNE DOJENČADI MLAĐE OD 90 DANA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Joško Markić, dr. med.**

**U Splitu, srpanj 2016.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Vujević**

**DIJAGNOSTIČKA VRIJEDNOST ODREĐIVANJA BROJA LEUKOCITA I CRP-a U  
FEBRILNE DOJENČADI MLAĐE OD 90 DANA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Joško Markić, dr. med.**

**U Splitu, srpanj 2016.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. OZBILJNA BAKTERIJSKA INFEKCIJA.....	2
1.1.1. Definicija .....	2
1.1.2. Učestalost.....	3
1.2. KLINIČKI ZNAKOVI OBI .....	4
1.2.1. Vrućica.....	5
1.2.2. Ostali znakovi .....	6
1.3. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI .....	8
1.3.1. Klinički pregled.....	8
1.3.2. Mikrobiološki nalazi.....	11
1.3.2.1. Hemokultura.....	11
1.3.2.2. Urinokultura .....	12
1.3.3. Biomarkeri ozbiljne bakterijske infekcije.....	13
1.3.3.1. Broj leukocita (L) .....	14
1.3.3.2. Apsolutni broj neutrofila (ANC) .....	16
1.3.3.3. C-reaktivni protein (CRP) .....	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	20
3. MATERIJAL I METODE .....	22
3.1. Ispitanici .....	23
3.2. Metode prikupljanja podataka .....	24
3.3. Statistička obrada podataka .....	24
3.4. Etička načela.....	24
4. REZULTATI.....	25
5. RASPRAVA.....	33
6. ZAKLJUČCI .....	37
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	39
8. SAŽETAK.....	49
9. SUMMARY .....	51
10. ŽIVOTOPIS .....	53

*Zahvaljujem se svom mentoru doc. dr. sc. Jošku Markiću, dr. med. na iznimnoj pristupačnosti, strpljenju i stručnom vođenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala Benjaminu Benzoni na prijateljstvu, potpori, pomoći i savjetima u dobrim i lošim trenucima. Hvala mojoj obitelji na ljubavi i potpori tijekom svih ovih godina.*

## **1. UVOD**

Vrućica je na vrhu liste uzroka zbog kojih se djeca dovode na hitne pedijatrijske prijeme, pogotovo dojenčad tijekom prva tri mjeseca života. Ona je i glavni razlog često nerealne i prenaplašene zabrinutosti roditelja (1, 2). Djeca do tri mjeseca starosti, a posebno novorođenčad, podložnija su infekcijama jer im je imunološki sustav još relativno nezreo (3). Također, posebno je zahtjevno i postavljanje ispravne dijagnoze jer su u njih simptomi i znakovi bolesti najčešće nespecifični te im je povišena tjelesna temperatura često jedini simptom, pogotovo pri pregledu u početnoj fazi bolesti (4-6). Zbog nespecifične kliničke slike u dojenčadi mlađe od 90 dana često se provode opsežna laboratorijska testiranja, određivanja biomarkera i empirijski ordiniraju intravenski antibiotici uz nužnu hospitalizaciju što, osim mogućnosti razvoja nuspojava i alergijskih reakcija, povisuje i trošak liječenja i rezistenciju bakterija na antibiotike. Hospitalizacija nije preporučljiva i zbog činjenice da dojenčad često može oboljeti i od neke bolničke infekcije (4, 7, 8). Stoga je potrebno tijekom dijagnostičke obrade što uspješnije izdvojiti i na vrijeme antibioticima početi liječiti onu febrilnu dojenčad koja boluje od bakterijske infekcije, a pogotovo ozbiljne bakterijske infekcije (OBI).

## **1.1. Ozbiljna bakterijska infekcija**

Unatoč uvriježenom strahu roditelja, većinom se u febrilne djece radi o virusnoj infekciji koja je samoograničavajuća i prolazi bez potrebe za ikakvom specifičnom terapijom, osim simptomatskog olakšavanja simptoma. Utvrđeno je da do 40% dojenčadi kojoj se provede virusno testiranje, ono na kraju bude i pozitivno, a najčešći nađeni uzročnici budu respiratorni sincicijski virus (RSV), enterovirusi ili influenza virus (4, 9, 10). Međutim, treba biti svjestan činjenice da je ipak u manjeg dijela djece povod pojavi vrućice ozbiljna bakterijska infekcija.

### **1.1.1. Definicija**

Definicije ozbiljne bakterijske infekcije razlikuju se u objavljenoj literaturi (11). Starija literatura uobičajeno kao OBI smatra dijagnozu bakterijemije/sepse, meningitisa te infekcije mokraćnog sustava (UTI). Međutim brojna novija istraživanja u tu će definiciju

uključiti i druge entitete kao što su bakterijska pneumonija, bakterijski enteritisi te ozbiljne infekcije koštano-mišićnog sustava, kože i mekih tkiva – septički artritis, osteoartritis i celulitis (9, 11, 12).

Stoga, ozbiljnom bakterijskom infekcijom treba smatrati:

- a) bakterijemiju potvrđenu pozitivnim nalazom hemokulture, tj. sepsu dijagnosticiranu uz pomoć kriterija Levyja i sur. (International Sepsis Definitions Conference), koji za pedijatrijsku populaciju uključuju: mikrobiološki potvrđenu infekciju ili postojanje sumnje na infekciju sa znakovima i simptomima upale i infekcije s vrućicom ili hipotermijom, tahikardijom i barem jednim od znakova poremećene funkcije organa (promijenjen mentalni status, hipoksemija, hemodinamska nestabilnost ili povišena razina serumskih laktata) (13),
- b) bakterijski meningitis potvrđen pozitivnim nalazom kulture cerebrospinalnog likvora,
- c) infekcija mokraćnog sustava potvrđena pozitivnim nalazom urinokulture ( $>10^5$  kolonija/ml urina prikupljenog kateterizacijom ili nalaz bilo kojeg broja kolonija u uzorku dobivenom suprapubičnom punkcijom),
- d) pneumonija potvrđena nalazom odgovarajućeg upalnog infiltrata na sumacijskoj rendgenskoj snimci torakalnih organa,
- e) bakterijski gastroenteritis potvrđen nalazom koprokulture,
- f) celulitis s prikladnom kliničkom slikom (12).

### **1.1.2. Učestalost**

Rezultati različitih istraživanja se ne slažu oko točne učestalosti OBI u populaciji. Osim različitih dobnih skupina djece uključene u istraživanja, problem su i različiti kriteriji za dijagnostiku OBI. Tako neka istraživanja ozbiljnom bakterijskom infekcijom smatraju isključivo bakterijemiju/sepsu, bakterijski meningitis i infekciju mokraćnog sustava, dok ostala uključuju i druge bolesti, primjerice pneumoniju, enteritis i infekcije koštano-mišićnog sustava. Problem su i kriteriji isključenja. Dok većina radova isključuje djecu s kroničnim bolestima i onu koja su premještena iz neke druge bolnice, neki nemaju te kriterije te to doprinosi varijacijama u učestalosti OBI.

Prosječno se, prema istraživanju Biondi i Byington koji su analizirali dostupnu literaturu objavljenu do 2015.godine, ozbiljna bakterijska infekcija u dojenčadi mlađe od 90



dana javlja u 7- 11% slučajeva, s incidencijom koja u djece 29-90 dana starosti iznosi 4–14%. U novorođenčadi ( $\leq 28$  dana starosti) ta je incidencija još i veća te iznosi 11–25% (4).

Sličnu incidenciju OBI među febrilnom dojenčadi pokazalo je i istraživanje Nosratija i sur. iz 2014. koja je na populaciji djece do 90 dana starosti iznosila 12% (14). U istraživanju Zarkesha i sur. iz 2015. na istoj dobnoj skupini incidencija je iznosila 14.9% (15).

Istraživanja učestalosti ozbiljne bakterijske infekcije u dojenčadi s vrućicom mlađe od tri mjeseca provodio je i niz drugih znanstvenika sa sličnim dobivenim rezultatima. Tako su Ashkenazi-Hoffnung i sur. 2011. pokazali učestalost OBI od 9.4% (16), Huppler i sur. 2010. 10.9% (17), a Bilavsky i sur. 2009. 11.4% (18).

Rezultati starijih istraživanja, Bakera 1993. u djece stare 29-56 dana i Bakera 1999. u djece starosti 29-60 dana, također se značajno ne razlikuju te su pokazali učestalost od 8.7% (19) i 10.2% (20).

Zanimljivi su i rezultati istraživanja Watt i sur. koji su na 668 dojenčadi pokazali da se epidemiologija OBI mijenja kroz godine, s učestalosti od 6.5% između 1997. i 2001. na 14.4% u razdoblju od 2002. do 2006. Ta se razlika pripisuje porastu učestalost infekcija mokraćnog sustava uzrokovanih *Escherichia coli* u dojenčadi starosti 31-90 dana (21).

Najčešća vrsta ozbiljne bakterijske infekcije je infekcija mokraćnog sustava, koja se javlja u prosječno 7–9% febrilne djece do 90 dana starosti (4), dok je najčešći izolirani patogen kao uzročnik OBI *Escherichia coli*, kojeg slijede beta-hemolitički streptokok grupe B (*Streptococcus agalactiae*), *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* i druge gram-negativne koliformne bakterije kao ostali vjerojatni uzročnici OBI u ovoj dobnoj skupini (11).

## 1.2. Klinički znakovi OBI

Febrilna dojenčad mlađa od tri mjeseca posebni su izazov liječnicima tijekom obrade zbog sumnje na OBI, kako u primarnim zdravstvenim ustanovama, tako i na hitnim prijemima. Razlog tome je što su simptomi i znakovi bolesti većinom nespecifični i nedovoljno osjetljivi da bismo samo na temelju njih zaključili boluje li dijete od neke ozbiljne bakterijske infekcije ili obične viroze (4). U jednoj od najopsežnijih studija dosad provedenih, pokazano je da je samo 58% dojenčadi za koje se kasnije dokazalo da su razvili sepsu i/ili bakterijski meningitis izgledalo bolesno u vrijeme prvog pregleda, iako su ih pregledali iskusni pedijatri (7). Isto tako, važno je istaknuti da je čak 30% dojenčadi s kasnije

dokazanom OBI pri prijemu bilo afebrilno, što dokazuje da normalna tjelesna temperatura i odsustvo vrućice ne isključuje infekciju (22). Ipak, ponekad će vrućica biti jedini prisutni klinički znak zbog kojeg će se početi obrada djeteta zbog moguće sumnje na ozbiljnu bakterijsku infekciju.

### 1.2.1. Vrućica

Vrućica se definira kao rektalno izmjerena temperatura viša od 38°C (9). Drugi učestali načini mjerenja tjelesne temperature, kao što su aksilarno mjerenje, mjerenje temperature u uhu (timpaničko mjerenje) i mjerenje temperature na koži čela (mjerenje temperature temporalne arterije) su se pokazali kao nedovoljno pouzdani, iako su brojnim roditeljima i djeci prihvatljiviji (23-26). Povišena tjelesna temperatura prvenstveno je znak infekcije, ali može biti i znak upalnih procesa i maligniteta (27).

U novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 90 dana febrilne epizode nisu toliko česte i ponekad će teže bolesna djeca biti hipotermna. To otežava dijagnozu, pogotovo imajući u vidu činjenicu da su u ovoj dobnoj skupini i ostali simptomi i znakovi infekcije nespecifični te teže zamjetni i prepoznatljiviji (28). Unatoč činjenici da se virusni ili bakterijski uzrok infekcije ne može razlučiti samo na osnovu visine vrućice, različita istraživanja su pokazala da učestalost OBI raste proporcionalno visini vrućice, pa se tako javlja u 9.5% djece s tjelesnom temperaturom do 40°C, a u čak 36% onih s temperaturom višom od 40°C (29, 30). Najučestaliji uzrok povišene tjelesne temperature u djece su, ipak, virusi. Oni također mogu dovesti do visokog febriliteta, pa je tako u 20% djece sa simptomima infekcije gornjeg dijela dišnog sustava infekcija adenovirusom uzrokovala temperaturu iznad 40°C, dok je u 14% djece s rotavirusnim proljevom temperatura iznosila 39-40.2°C (30, 31).

Održavanje normalne razine tjelesne temperature je složen proces pod kontrolom termosenzitivnih neurona preoptičke regije prednjeg dijela hipotalamusa (32). U patofiziologiji razvoja vrućice sudjeluju endogeni i egzogeni pirogeni. Proces započinje otpuštanjem endogenih pirogena u krvotok. Endogeni pirogeni, među kojima su najvažniji citokini IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  te INF- $\beta$  i  $\gamma$ , otpuštaju se stimulirani djelovanjem egzogenih pirogena - mikroorganizama i njihovih toksina (32, 33). Kada ovi citokini dosegnu prednji dio hipotalamusa, oslobađaju arahidonsku kiselinu koja se metabolizira do prostaglandina E2 koji

nizom interakcija sa sustavom komplementa dovodi do povišenja razine hipotalamičkog termostata (33). Kao odgovor na ovo povišenje aktivira se simpatički živčani sustav koji potiče brojne procese kojima tijelo pokušava proizvesti dovoljnu količinu topline, kao i smanjiti gubitak postojeće, kako bi tjelesna temperatura dosegla novu ciljnu visinu (28). To se postiže prvenstveno vazokonstrikcijom krvnih žila kože, pojačanjem intenziteta metabolizma (pogotovo u novorođenčadi) te povećanjem proizvodnje topline drhtanjem mišića (nakon novorođenačkog perioda) (34).

Klinička slika vrućice znatno se razlikuju od osobe do osobe i ovisi o starosti djeteta, visini temperature te o samoj prirodi bolesti koja se nalazi u podlozi vrućice. S obzirom da mlađa djeca ne mogu objasniti subjektivne simptome vrućice kao što su zimica, bol u mišićima, umor, suhoća usta i žeđ, liječnici i roditelji se oslanjaju na objektivne znakove kao što su tresavica, pospanost, razdražljivost, tahikardija, tahipneja, crvenilo lica, stenjanje i proteinurija (28). Za svako povišenje tjelesne temperature od 1°C, frekvencija srca se poveća za 10/min, a frekvencija disanja za 2.5/min (32). U neke djece, pogotovo ako vrućica potraje neko vrijeme i visoka je, mogu se javiti komplikacije u vidu febrilnih konvulzija i dehidracije različitog stupnja. Stoga je potrebno vrućicu na vrijeme liječiti antipireticima te adekvatno hidrirati dijete.

### **1.2.2. Ostali znakovi**

U brojnoj literaturi spominje se “toksični” izgled novorođenčeta i mlađeg dojenčeta kao jedan od pokazatelja OBI, prvenstveno sepse i septičkog šoka. Taj se izgled definira kao klinička slika koja uključuje opći loši aspekt, letargiju, znakove loše perfuzije periferije, hiperventilaciju ili hipoventilaciju i cijanozu. Uz to mogu se pojaviti i neurološki ispadi različitog stupnja, promjena obrasca plača i mogući petehijalni osip (9, 35). Letargija se definira kao poremećaj stanja svijesti karakteriziran, ovisno o dobi, lošim održavanjem kontakta očima ili njegovim potpunim izostankom (u djece koji su to prije savladali), neprepoznavanjem roditelja te nezainteresiranošću i nemogućnošću interakcije s okolinom i predmetima iz okoline (9). Djeca mlađa od tri mjeseca toksičnog/septičnog izgleda će u 17% slučajeva razviti ozbiljnu bakterijsku infekciju, od čega u 11% bakterijemiju, a u 4% njih će doći do meningitisa (36).

U mlađe dojenčadi s meningitisom klasični znakovi zahvaćenosti meningealnih ovojnica upalom poput kočenja šije, Brudžinskijevog znaka, Kernigovog znaka i drugih nisu prisutni. U te će djece, zbog još uvijek otvorene fontanele, njeno ispupčenje iznad razine okolnih kostiju i napetost ponekad biti jedini znak meningitisa (37).

Instinkt liječnika da nešto nije u redu i jaka zabrinutost roditelja da je bolest drugačija od uobičajenih su također potvrđeni kao pokazatelji OBI, pogotovo kada majka navodi da je dijete u zadnje vrijeme promijenilo ponašanje, pospanije je nego inače, odbija obroke, stenjka i ječi ili je nemirno (35, 37).

WHO Young Infants Study iz 2008. godine, provedena na 8889 novorođenčadi i dojenčadi zemalja u razvoju, odredila je 12 ključnih znakova i simptoma koji upućuju na ozbiljnu bakterijsku infekciju djece do 2 mjeseca starosti, a to su poteškoće s hranjenjem, konvulzije, letargija, odsutnost spontane motorike, frekvencija disanja  $\geq 60/\text{min}$ , stenjanje, korištenje pomoćne dišne muskulature s uvlačenjem juguluma i interkostalnih prostora, temperatura  $\geq 38^\circ\text{C}$  ili  $< 35.5^\circ\text{C}$ , produljeno kapilarno punjenje, cijanoza i ukočeni udovi (38).

Njihove rezultate su revidirali Van den Bruel i sur. u svom sustavnom pregledu dvije godine kasnije, ovaj put na populaciji djece razvijenih zemalja, također ukazujući na nekoliko znakova upozorenja koji upućuju na povećani rizik od OBI u djeteta starijeg od mjesec dana, a to su:

- a) Opća procjena: zabrinutost roditelja i instinkt liječnika,
- b) Ponašanje djeteta: promjena načina, jačine i učestalosti plača, pospanost, neutješnost, iritabilnost, stenjanje i ječanje,
- c) Cirkulatorni/respiratorni znaci: auskultacijski čujne krepitacije, tiši disajni šum, tahipneja, apneja, otežano disanje s korištenjem pomoćne muskulature, cijanoza, oslabljena cirkulacija na periferiji, znojna i marmorizirana koža
- d) Ostali znaci: oslabljen turgor kože, hipotenzija (tek u završnoj fazi šoka u djece), napeta i ispupčena fontanela, petehijalni osip, konvulzije, poremećeno stanje svijesti (5).

Međutim, obje studije su naglasile kako klinička slika i znakovi upozorenja nisu dovoljni da bismo samo na temelju njih zaključili boluje li dijete od ozbiljne bakterijske infekcije. Naime, osim što su nedovoljno osjetljivi, ovi znakovi se pojavljuju nedovoljno često čak i u djece s ozbiljnim bakterijskim infekcijama te bismo, oslanjajući se samo na njih, propustili dijagnosticirati OBI u značajnog broja djece (5, 38). Iz tog razloga se febrilna

novorođenčad i dojenčad mlađa od tri mjeseca često prima u bolnicu zbog dodatne obrade, traženja uzroka i ordiniranja empirijske antibiotske terapije čekajući nalaze dijagnostičkih pretraga (kulture cerebrospinalnog likvora, hemokulture, urinokulture i drugih) (3).

### **1.3. Dijagnostički postupci**

Tradicionalni pristup febrilnoj dojenčadi mlađoj od 3 mjeseca uključivao je obavezni prijem u bolnicu i korištenje komplementarnih dijagnostičkih postupaka i pretraga (39). S vremenom ipak raste svijest o posljedicama pretjerane i nepotrebne hospitalizacije, kao što su interkurentno poboljšavanje od bolničkih infekcija, visoki troškovi liječenja, nepotrebna antibiotska terapija i sve veća rezistencija mikroorganizama na antibiotike u širokoj primjeni. Stoga se pedijatri počinju sve više oslanjati na različite sustave bodovanja (Rochesterski kriteriji, Philadelphia kriteriji i drugi) s ciljem identifikacije i izdvajanja febrilne djece s niskim rizikom za OBI kojima hospitalizacija nije potrebna (19, 20, 40-42). S obzirom na dokazanu nisku specifičnost ovih kriterija, u široku uporabu ulaze biomarkeri, prvenstveno C-reaktivni protein i prokalcitonin, koji su u brojnim studijama pokazali kao korisniji u predviđanju OBI (11, 43, 44). U dijagnostici i identifikaciji ove dojenčadi, uz obavezan klinički pregled, diferencijalnu krvnu sliku i broj leukocita, važnu ulogu imaju i mikrobiološki nalazi, prvenstveno hemokultura i urinokultura (9). Ipak, još uvijek ne postoji nijedan pouzdani prediktor za kojeg možemo reći da će samostalno u 100% slučajeva identificirati dojenčad s ozbiljnom bakterijskom infekcijom (44).

#### **1.3.1. Klinički pregled**

Prilikom dolaska u primarnu ili sekundarnu pedijatrijsku ustanovu, svako dijete, bez obzira izgledalo ono ozbiljno bolesno ili ne, treba detaljno pregledati. Uvod svakom kliničkom pregledu treba biti ciljana anamneza ili heteroanamneza. Heteroanamnestičke podatke o malom djetetu daju osobe u pratnji, najčešće sami roditelji. Postoji nekoliko informacija koje kvalitetna anamneza febrilnog djeteta mlađeg od 90 dana treba sadržavati.

Prvenstveno treba saznati detalje o vrućici. Bitno je kada je vrućica prvi put zabilježena, koliko dugo već traje, kako su se kretale vrijednosti tjelesne temperature kod kuće, njenu maksimalnu vrijednost i na koji način se ona mjerila (28). Čak i ako je dojenče afebrilno pri mjerenju tjelesne temperature na prijemu u pedijatrijsku ustanovu, a roditelji tvrde da je dijete kod kuće imalo klinički signifikantnu vrućicu izmjerenu rektalno, ono treba proći temeljitu obradu sa sumnjom na OBI (45). Visina tjelesne temperature ne može sa sigurnošću uputiti na bolest ili stanje koje se nalazi u pozadini vrućice jer, iako je pokazano da s rastom tjelesne temperature u dojenčeta raste i rizik za ozbiljnu bakterijsku infekciju, čak 30% dojenčadi s ozbiljnom bakterijskom infekcijom može na prijemu biti afebrilno, a značajan broj djece može biti i pothlađen (22, 46).

Potrebno je dobiti i informacije o drugim bolestima od kojih dijete možda boluje, pogotovo ako te bolesti povećavaju sklonost infekcijama (npr. imunodeficijencije, asplenija, HIV-infekcija), koristi li ili je nedavno koristilo neki od antibiotika te je li uredno procijepljeno. Bitno je utvrditi i epidemiološke značajke te ima li itko u obitelji sličnih simptoma jer bi nas to moglo uputiti na mogući uzrok vrućici (28, 32).

S obzirom da se bolest u mlađeg dojenčeta prvenstveno očituje na promjeni njegovih prehrambenih navika i promjenama ponašanja, što roditelji većinom prvo i primijete, treba ispitati je li dijete u zadnje vrijeme odbijalo obroke, bilo pospanije ili iritabilnije nego inače. Važno je utvrditi i neke od ostalih kliničkih značajki koje upućuju na ozbiljnu bakterijsku infekciju (5).

Klinički pregled treba biti detaljan i prilagođen dobi djeteta, a sastoji se od nekoliko koraka. Njegov ključni dio je opservacijska procjena kojom, promatrajući izgled, motoričku aktivnost, ponašanje i karakteristike plača djeteta, utvrđujemo postoje li neke od kliničkih značajki OBI (33).

Značajke OBI koje možemo utvrditi već samom inspekcijom su:

- a) loš izgled djeteta: dijete je letargično, smanjene ili odsutne motoričke aktivnosti, ne uspostavlja kontakt očima i ne prepoznaje roditelje, a to je prije činilo,
- b) promijenjena karakteristika plača: cviljenje, stenjanje, ječanje, slabašni plač,
- c) odgovor na maženje: spori odgovor, bezvoljnost, dijete je preslabo da bi reagiralo,
- d) stupanj budnosti: pospano, često zaspe i teško se razbuđuje,
- e) stupanj hidracije: suhe usne, fontanela ispod razine okolnih kostiju, crni podočnjaci,

- f) boja kože: periferna cijanoza ili bljedilo, sivkasto ili blijedo lice, marmorizirana koža (28).

Klinički pregled treba početi procjenom vitalnih funkcija uključujući obvezno mjerenje saturacije krvi kisikom korištenjem pulsno oksimetra. Ako su vitalne funkcije stabilne, dojenče treba detaljno pregledati po sustavima kako bi se pokušalo utvrditi izvorište infekcije koje objašnjava vrućicu (32).

Pregledom djeteta „od glave do pete“ možemo ustanoviti znakove OBI koje samom brzinskom inspeksijskom procjenom nismo mogli utvrditi kao što su:

- a) tjelesna temperatura: vrućica, pothlađenost
- b) znakovi šoka: marmorizirana, znojna koža, produljeno vrijeme kapilarnog punjenja, cijanoza, oligurija
- c) respiratorni znakovi: apneja, tahipneja, korištenje pomoćne muskulature s uvlačenjem međurebrenih prostora i juguluma, stenjanje, zvučni fenomeni pri auskultaciji
- d) gastrointestinalni znakovi: lošije uzimanje obroka, povraćanje, distendiran trbuh, proljev
- e) znakovi središnjeg živčanog sustava: pospanost koja se ponekad mijenja s iritabilnošću, ispupčena fontanela kod meningitisa (ostali meningealni znaci nisu prisutni u dojenčeta), konvulzivni napadaji,
- f) Znakovi na koži: petehijalni osip (28, 47)

Djeca koja pri kliničkom pregledu izgledaju loše imaju povećan rizik od razvoja ozbiljne bakterijske infekcije u odnosu na djecu koja izgledaju dobro (48).

Hui i sur. su u preglednom članku iz 2012.godine iz niza studija analizirali podatke o dijagnostičkoj točnosti različitih kliničkih kriterija za predviđanje rizika od OBI u djece mlađe od tri mjeseca. Pokazano je da oni kriteriji koji se temelje na kliničkoj slici pokazuju veću osjetljivost, ali manju specifičnost u usporedbi s kriterijima temeljenim na dobi, spolu i visini vrućice, a slično je pokazano i za usporedbu kriterija temeljenih na kliničkoj slici za identifikaciju bakterijemija – pokazana je veća osjetljivost, ali manja specifičnost u odnosu na kriterije temeljene na visini vrućice (11).

Klinički izgled kao samostalni parametar procjene rizika za obolijevanje od ozbiljne bakterijske infekcije pokazao se kao nedovoljno specifičan za populaciju novorođenčadi i

mlađe dojenčadi i trebao bi se koristiti zajedno s drugim dijagnostičkim pretragama, uključujući hemokulturu, urinokulturu i kulturu cerebrospinalnog likvora, kao potvrdnim metodama (4, 48, 49).

### **1.3.2. Mikrobiološki nalazi**

Mikrobiološki nalazi uzoraka, prvenstveno onih izoliranih sa sterilnih mjesta, često su potrebni za postavljanje definitivne dijagnoze ozbiljne bakterijske infekcije (2). U sklopu mikrobiološke obrade obično se analiziraju uzorci inficiranog tkiva prikupljeni tijekom operacijskog zahvata i uzorci tjelesnih tekućina, kao što su krv, urin, sputum i purulentni sadržaj rane (50). Iako u dijagnostici ozbiljnih bakterijskih infekcija kultivacije uzoraka predstavljaju zlatni standard te, osim što identificiraju uzročnik, daju mnoge dodatne informacije poput osjetljivosti na antibiotike, njihov problem je velika učestalost kontaminacija koja značajno otežava interpretaciju nalaza. Isto tako, nalazi najčešće nisu dostupni tijekom primarnog pregleda djeteta jer je potrebno određeno vrijeme kako bi mikroorganizmi porasli na hranidbenoj podlozi (2, 48, 51).

#### **1.3.2.1. Hemokultura**

Hemokultura se često zatraži tijekom obrade novorođenčadi i dojenčadi s vrućicom, a njih se obično i hospitalizira tijekom sljedećih 36-48 sati kako bi primali empirijsku antibiotsku terapiju čekajući nalaze (52, 53). Neki stručnjaci smatraju da je u djece starije od 28 dana bolje imati selektivniji pristup i ograničiti opsežno laboratorijsko testiranje na onu djecu koja pokazuju kliničke znakove ozbiljne bakterijske infekcije (54, 55). Međutim, prema još uvijek važećim smjernicama, preporuka je da se svakom febrilnom novorođenčetu i dojenčetu mlađem od tri mjeseca obvezno provede analiza kompletne krvne slike s diferencijalnom krvnom slikom, kao i zatraži urinokultura i hemokultura (56, 57).

Iako se hemokultura smatra zlatnim standardom u dijagnostici bakterijemije, prilikom njenog provođenja može doći do određenih poteškoća (58). S obzirom da se u djece kao uzorak za analizu uzima puno manji volumen krvi nego za odraslu populaciju, bakterijemija,



iako prisutna, može ostati neotkrivena u određenog broja bolesnika (58, 59). Poteškoće u dijagnostici uzrokuje i potreba za inkubacijom bakterija tijekom nekoliko dana (2-4 dana) pa nalaz nije odmah dostupan. Isto tako, bakterijemija je u novorođenčeta često prolazna ili intermitentna, posebno u ranijim stadijima bolesti, pa postoji mogućnost da nećemo uhvatiti trenutak u kojem se uzročnik nalazi u krvi (58).

U odraslih je uvriježena praksa uzimanja krvi za hemokulturu tri puta tijekom septične epizode, što povećava vjerojatnost otkrivanja uzročnika (60, 61). U novorođenčadi se krv uzorkuje samo jednom prije ordiniranja antibiotske terapije (62, 63) zbog smanjenog cirkulirajućeg volumena krvi, moguće povećane potrebe za transfuzijom, tehničkih poteškoća i mogućeg brzog pogoršanja njihovog stanja (64).

Kako bi se poboljšala osjetljivost i specifičnost hemokulture, važno je pravilno dezinficirati kožu prije uzorkovanja krvi, uzorkovati odgovarajući volumen krvi za hemokulturu što ranije tijekom septične epizode i, ako je moguće, više od jedne bočice (65). Ovo nije uvijek izvedivo u vrlo male dojenčadi (65).

### **1.3.2.2. Urinokultura**

Poznato je da 3 do 10% febrilne dojenčadi mlađe od tri mjeseca boluje od infekcije mokraćnog sustava, što je čini najčešćom ozbiljnom bakterijskom infekcijom u toj populaciji djece, a najrizičnija skupina su neobrezani dječaci (66). S obzirom na nespecifičnost kliničke slike u dojenčadi, zlatnim standardom u dijagnostici infekcija mokraćnog sustava smatra se značajni porast patogenih bakterija u urinokulturi (67, 68).

Postoji nekoliko osnovnih metoda za prikupljanje uzorka urina. Starija djeca, koja znaju kontrolirati sfinktere, mogu dati uzorak srednjeg mlaza urina nakon čišćenja vanjskog ušća mokraćne cijevi (68). Međutim, postoji značajan rizik od kontaminacije uzorka fekalnim bakterijama koje koloniziraju perinealno područje i distalnu uretru (68). Mlađoj djeci se uzorak treba pribaviti suprapubičnom punkcijom ili kateterizacijom jer se urinokultura uzorka dobivenog skupljanjem urina u vrećici koja se lijepi na perineum pokazala kao nepouzdana (69). Iako se suprapubična punkcija smatra najboljom metodom za prikupljanje urina bez kontaminacije perinealnom florom, kod dojenčadi se uzorak urina za urinokulturu najčešće pribavlja kateterizacijom (70, 71). Razlog je, osim što je za izvođenje suprapubične punkcije

važno iskustvo i tehnička spremnost, i u tome što brojni roditelji i liječnici tu metodu smatraju neprihvatljivo invazivnom u odnosu na kateterizaciju (69).

Iako se urinokultura smatra zlatnim standardom u dijagnostici infekcije mokraćnog sustava, prilikom njenog provođenja može doći do znatnih poteškoća (68). Potrebno je određeno vrijeme za inkubaciju bakterija i njihov rast na hranidbenoj podlozi pa se na nalaze urinokulture treba čekati 24 do 48 sati (68). Mogući su i lažno pozitivni nalazi zbog kontaminacije uzorka. U razlučivanju kontaminacije i stvarne bakteriurije mogu pomoći znaci akutne infekcije kao što je piurija i ponovljeni pozitivni nalazi urinokulture ako pacijent nije primio antibiotsku terapiju (68). Kako bi se izbjegli lažno negativni nalazi, bitno je da liječnik prikupi uzorak urina prije ordiniranja antibiotske terapije (69).

### **1.3.3. Biomarkeri ozbiljne bakterijske infekcije**

Biomarker se, prema definiciji Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*) iz 2001., definira kao parametar koji se može objektivno mjeriti, a služi kao pokazatelj promjena tijekom normalnih bioloških procesa, patoloških procesa ili za procjenu farmakološkog odgovora na određenu terapijsku intervenciju (72). S obzirom na tu definiciju, biomarkerima bismo mogli smatrati i mnoge kliničke, fiziološke parametre koji se koriste u procjeni hospitalizirane djece (73). Međutim, u svakodnevnoj praksi se termin „biomarker“ odnosi na rezultat testa koji se izvodi analizirajući uzorak tjelesne tekućine (krv, urin ili cerebrospinalni likvor) koji liječniku daje informaciju o bolesniku i njegovom stanju koja se ne može dobiti drugim dijagnostičkim metodama (73).

Četiri su glavne vrste biomarkera opisane u literaturi, a to su dijagnostički, monitorirajući, stratificirajući i surogatni biomarkeri (74, 75). Iako sve četiri vrste imaju primjenu u dijagnostici OBI, najvažniji su dijagnostički biomarkeri (75).

Idealni biomarker za dijagnostiku infekcija treba imati niz kliničkih i laboratorijskih karakteristika (59, 76). Bitno je da ima dobro definiranu graničnu vrijednost za razlikovanje bolesnika s infekcijom od onih koji je nemaju, kao i za razlikovanje uzročnih patogena (virusna ili bakterijska infekcija) (76). Također, trebao bi omogućiti prepoznavanje bolesnika s infekcijom u ranom stadiju bolesti te služiti kao vodič za antibiotsko liječenje (pomoć pri odabiru vrste lijeka i trajanja liječenja) (59, 76). Od laboratorijskih karakteristika, važna je

jednostavna metoda mjerenja te brza laboratorijska obrada i rezultati kako se na nalaze ne bi dugo čekalo i što prije moglo započeti adekvatno liječenje (76).

Biomarkeri visoke osjetljivosti i negativne prediktivne vrijednosti (blizu 100%) korisni su za isključenje ozbiljne bakterijske infekcije (59). Isto tako, oni koji imaju visoku specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost (>85%) mogu se koristiti za uključanje mogućnosti ozbiljne bakterijske infekcije (59).

Kroz povijest, pa sve do današnjeg dana, istraživala se učinkovitost brojnih biomarkera u predviđanju ozbiljne bakterijske infekcije u novorođenčadi i dojenčadi do 90 dana starosti. Za neke od njih, kao što su broj leukocita, apsolutni broj neutrofila, C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin (PCT), dokazano je da su dobri prediktori OBI u febrilne dojenčadi, s većom osjetljivošću i specifičnošću nego sami klinički pregled (77). Ipak, još uvijek ne postoji nijedan pouzdani prediktor za kojeg možemo reći da će samostalno u 100% slučajeva identificirati dojenčad s ozbiljnom bakterijskom infekcijom te se stalno radi na pronalasku novih i boljih biomarkera (44).

### **1.3.3.1. Broj leukocita (L)**

Kompletna krvna slika s određivanjem broja leukocita je među najčešćim testovima koji se izvode na hitnim prijemima i u primarnim pedijatrijskim ustanovama pa tako čak 95% do 98% liječnika rutinski koristi taj test kao metoda probira za infekcije u mlađe dojenčadi s vrućicom (78, 79). Osim što je određivanje broja leukocita jednostavno provesti u svakodnevnoj praksi, također je i jeftino, lako dostupno, a na nalaze ne treba dugo čekati. To je vrlo bitno jer se koristi u brojnim sustavima bodovanja i protokolima za određivanje pripada li dojenče s vrućicom u skupinu visokog ili niskog rizika za obolijevanje od OBI (14). Visokorizičnima za postojanje OBI smatraju se ona febrilna djeca s brojem leukocita  $< 5$  ili  $\geq 15 \times 10^9/L$  (9, 80).

Unatoč širokoj rutinskoj upotrebi, postoje dileme oko njegove učinkovitosti i korisnosti, pogotovo u novorođenčadi i dojenčadi do tri mjeseca starosti (81).

Bonsu i sur. su 2003. godine u retrospektivnoj studiji na 3810 febrilne dojenčadi do tri mjeseca starosti pokazali da određivanje broja leukocita nije učinkovito u predviđanju bakterijemije. Pri graničnoj vrijednosti od  $15 \times 10^9/L$ , osjetljivost testa je bila 45%, a specifičnost 78% (81).

Pratt i Attia su 2007. godine istražili osjetljivost i specifičnost određivanja broja leukocita u odnosu na duljinu trajanja vrućice u djece. Pokazali su da je broj leukocita ima veću osjetljivost (82%) pri vrućici koja traje duže od 12 sati, nego pri vrućici koja traje kraće od 12 sati (17%), dok je specifičnost u obje skupine približno jednaka (67-69%) (82).

Paradoksalno, Trautner i sur. u prospektivnoj studiji na djeci do 17 godina s hiperpireksijom (rektalna temperatura  $\geq 41.1^{\circ}\text{C}$ ) ističu da je učestalost OBI bila niža u djece s brojem leukocita  $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$ , nego u one s manjim brojem leukocita, iako ne statistički značajno (55% naspram 45%) (83).

Nekoliko se istraživanja bavilo učinkovitošću određivanja broja leukocita u detekciji ozbiljne bakterijske infekcije u djece do 36 mjeseci starosti. Prema istraživanju Andreola i sur., osjetljivost testa bila je samo 52%, dok je specifičnost 76% (84). Slične rezultate pokazali su 2003.godine Fernandez - Lopez i sur. s osjetljivošću 54% i specifičnošću 76% (85) te Galetto-Lacour i sur. s osjetljivošću 52% i specifičnošću 74% (86). Istraživanje Galetto-Lacour i sur. 2001. godine pokazalo je nešto veću osjetljivost i specifičnost – 68% i 77%, ali još uvijek nedovoljno da bi određivanje broja leukocita bilo korisno u dijagnostici OBI (87).

Istraživanja koja su određivala učinkovitost broja leukocita u dijagnostici ozbiljne bakterijske infekcije dojenčadi do 90 dana starosti također su dala porazne rezultate. Tako su Olaciregui i sur. 2009. godine u skupini od 347 febrilne dojenčadi pokazali da je osjetljivost navedenog testa 38%, a specifičnost 84% (12), a Hsiao i sur. 2006. godine u svojoj prospektivnoj studiji osjetljivost 52%, a specifičnost 79% (88).

Pri istoj graničnoj vrijednosti od  $15 \times 10^9/\text{L}$  proučavana je i učinkovitost određivanja broja leukocita u novorođenčadi. Bressan i sur. su u istraživanju iz 2010.godine pokazali da je taj test vrlo niske osjetljivosti (28%), ali zamjetno više specifičnosti (88%) kad se promatraju djeca s duljinom trajanja vrućice manje od 12 sati, a slične su rezultate dobili i Schwartz i sur. godinu prije kada je, neovisno o tome koliko dugo traje vrućica, osjetljivost određivanja broja leukocita u dijagnostici OBI bila 38%, a specifičnost 82% (89, 90).

Pregledni članak Van den Bruel i sur. iz 2011. zaključuje da, zbog ograničenih dijagnostičkih mogućnosti prepoznavanja ozbiljne bakterijske infekcije u febrilne djece određivanjem broja leukocita, nema razloga za njegovu upotrebu na razini primarne zdravstvene zaštite (91).

### 1.3.3.2. Apsolutni broj neutrofila (ANC)

Neutrofil, najveća skupina unutar leukocita, imaju važnu ulogu u imunološkom odgovoru. Njihova primarna uloga je fagocitoza, koja uključuje ingestiju i ubijanje patogenih mikroorganizama tijekom infekcije. Svoj razvitak počinju u koštanoj srži gdje djelovanjem nekolicine faktora stimulacije kolonija iz hematopoetske matične stanice postupno nastaje zreli neutrofil (92). Tijekom sazrijevanja (maturacije) u koštanoj srži, neutrofil prolazi kroz nekoliko faza, od nesegmentiranih mijeloblasta, promijelocita, mijelocita, metamijelocita i štapićastog neutrofila do zrelog, segmentiranog neutrofila koji se otpušta u krvotok. Pritom se njegova veličina postupno smanjuje, smanjuje se omjer jezgre prema citoplazmi, a jezgra se postupno segmentira (93). Na izlasku iz koštane srži, zreli neutrofil ostaju u marginalnom bazenu ili ulaze u cirkulaciju gdje, uz pomoć adhezijskih molekula, adheriraju na endotel krvnih žila te kroz njih prolaze na mjesto infekcije, mobilizirani pomoću raznih kemotaktičkih faktora. Na mjestu infekcije fagocitiraju ingestirane mikroorganizme te ih uništavaju enzimima ili aktivacijom kisikovih radikala (92).

Pomakom u lijevo nazivamo pojavu više od 5% nezrelih neutrofila u krvi, a pokazatelj je brzog otpuštanja iz koštane srži, prvenstveno štapićastih neutrofila, ali i metamijelocita i mijelocita, uglavnom kao odgovor na infekciju. Za razliku od štapićastih neutrofila koji i inače čine 1 do 5% cirkulirajućih neutrofila, metamijelociti i mijelociti se u krvi nalaze tek u ekstremnim okolnostima. Iako izraženi pomak u lijevo ponekad prati traume, opekline, operacije i krvarenja, što je pomak u lijevo veći i što su nezreliji i manje segmentirani prekursori neutrofila u krvotoku, to je veća sumnja na OBI (94).

Apsolutni broj neutrofila (ANC) je ukupni broj zrelih segmentiranih neutrofila i njihovih nesegmentiranih prekursora u krvi, a računa se po formuli:

$$\text{ANC} = 0.01 \times \text{broj leukocita(L)} \times (\text{nesegmentirani (\%)} + \text{segmentirani (\%)})$$

Karakteristični odgovor organizma na infekciju uključuje progresivni porast neutrofila u krvi, posebno intenzivno u djece (95). Upravo zbog toga se kroz povijest pridavala važnost abnormalnostima u apsolutnom broju neutrofila kao pokazateljima OBI. Oni se i danas koriste za stratifikaciju rizika od ozbiljne bakterijske infekcije u febrilne djece (9). Međutim, prava vrijednost u dijagnostici je dvojben.

U dosadašnjoj literaturi se većinom predlaže apsolutni broj neutrofila jednak ili veći od  $10000/\text{mm}^3$  kao granična vrijednost za razlučivanje visokog i niskog rizika od ozbiljne bakterijske infekcije kod djeteta s vrućicom (96).

U svom radu na populaciji febrilne djece od tri do 36 mjeseci Isaacman i Burke su 2002. godine pokazali da je vrijednost ANC-a veća od  $10600/\text{mm}^3$  najbolji model za predviđanje OBI koristeći samo jedan test, čak bolji i od CRP-a (96). Ipak, rezultati drugih istraživanja s tom se tvrdnjom ne slažu.

Pratt i Attia su 2007. godine objavili rad o međuočnosu duljine trajanja vrućice i učinkovitosti biomarkera, pri čemu je pokazano da, neovisno o duljini trajanja vrućice, ni broj leukocita ni apsolutni broj neutrofila nisu bolji prediktori ozbiljne bakterijske infekcije od CRP-a, što se slaže s podacima u većini objavljene literature (82). Također, ni broj leukocita ni apsolutni broj neutrofila nisu se pokazali pouzdani kao indikatori OBI pri standardnim graničnim vrijednostima i vrućici trajanja  $\geq 12$  sati, pa je tako osjetljivost ANC-a tada 64%, a specifičnost 81%. Koristeći iste granične vrijednosti ANC-a ( $10000/\text{mm}^3$ ), ovaj put pri vrućici trajanja  $< 12$  sati, osjetljivost testa pada na 17%, a specifičnost na 77%, što je dokaz da ANC nije dobar biomarker ukoliko vrućica ne traje barem pola dana (82).

Kuppermann i sur. 1998. su istraživali učinkovitost biomarkera u detekciji okultne pneumokokne bakterijemije u djece s vrućicom, a rezultati su pokazali da, pri standardnoj graničnoj vrijednosti od  $10000/\text{mm}^3$ , ANC ima osjetljivost 76%, dok mu je specifičnost 78% (97). Slične rezultate objavili su 4 godine poslije Isaacman i Burke za otkrivanje prikrivene ozbiljne bakterijske infekcije, ali pri graničnoj vrijednosti ANC-a od  $10600/\text{mm}^3$ , pri čemu je osjetljivost testa bila 69%, a specifičnost 79% (96).

Jedino pronađeno istraživanje novijeg doba koje je proučavalo učinkovitost ANC-a u detekciji OBI u dojenčadi do tri mjeseca starosti je ono Zarkesh i sur. iz 2015. godine koje je pokazalo, pri graničnoj vrijednosti od  $10000/\text{mm}^3$ , značajno manju osjetljivost nego u ostaloj literaturi (34.5 %), a specifičnost 76.2% (15).

Prema usporedbi određivanja broja leukocita i apsolutnog broja neutrofila u predviđanju OBI, većina literature navodi da su slične učinkovitosti, ali je ANC specifičniji.

### 1.3.3.3. C-reaktivni protein (CRP)

C-reaktivni protein (CRP) je reaktant akutne faze, protein koji nastaje u jetri potaknut upalnim citokinima pri raznim kliničkim stanjima, kao što su infekcija, upala, ishemija i ozljeda. Svoj naziv duguje činjenici da reagira s C-polisaharidom stanične stijenke bakterije *Streptococcus pneumoniae* (98). Za njegovu razinu u krvi je karakteristično da se počinje povećavati unutar 4 do 6 sati od nastanka upale ili infekcije, udvostručuje se svakih 8 sati, a vrhunac doseže nakon 36-50 sati (99). S obzirom da je poluvrijeme CRP-a u plazmi konstanta i iznosi 19 sati neovisno o zdravlju osobe, jedini čimbenik koji određuje njegovu koncentraciju u krvi je brzina sinteze (100). Iz tog razloga razrješenjem infekcije razina C-reaktivnog proteina u krvi relativno brzo pada u odnosu na starije biomarkere, zbog čega se koristi za monitoriranje raznih upalnih stanja i praćenje učinkovitosti terapije (98).

Najčešće se ipak koristi u detekciji infekcija i pokušaju razlučivanja ozbiljnih bakterijskih infekcija od virusnih kod dojenčadi s vrućicom nepoznatog uzroka. Osim jedne studije u korist određivanja ANC-a (96), brojne studije su pokazale da je u tome učinkovitiji i od određivanja broja leukocita i od apsolutnog broja neutrofila (84, 85, 87).

S obzirom da se CRP u početku sporo povećava i, prema nekim istraživanjima, potrebno je do 12–24 h kako bi njegova razina u krvi postala mjerljiva, on se često koristi zajedno s drugim biomarkerima – brzinom sedimentacije ili, u novije vrijeme, prokalcitoninom (PCT). Kinetika PCT-a je puno povoljnija jer se njegova koncentracija u krvi povećava mnogo brže nego ona CRP-a pa je pogodniji za korištenje u ranijim fazama upale i infekcije (101).

Još uvijek nema konsenzusa oko točno određene granične vrijednosti CRP-a koja bi se trebala koristiti za razlučivanje visokog i niskog rizika od OBI kod djeteta s vrućicom, ali one se u literaturi obično kreću u granicama od 20 do 70 mg/L (102).

Veliki broj istraživanja proveden je na uzorku djece do 36 mjeseci starosti s vrućicom nepoznatog uzroka, pri čemu se utvrđivala učinkovitost CRP-a u dijagnostici OBI (82, 84-87). Istraživanjem učinkovitosti biomarkera u odnosu na duljinu trajanja vrućice Pratt i Attia (82) su 2007. godine pokazali da je, neovisno o duljini trajanja vrućice, CRP bolji prediktor ozbiljne bakterijske infekcije nego broj leukocita ili apsolutni broj neutrofila, a to potvrđuju i druga istraživanja. Međutim, pokazali su i da je CRP bolji prediktor u slučaju duljeg trajanja vrućice (>12 sati), što je u skladu s njegovom kinetikom u krvi. Njegova osjetljivost u detekciji OBI kod vrućice trajanja <12 sati pri graničnoj vrijednosti od 30 mg/L bila je 67%, a

specifičnost 74%, dok su kod vrućice trajanja >12 sati osjetljivost i specifičnost redom iznosile 100% i 63%, što je zamjetno bolje (82).

U populaciji febrilne djece te dobi istraživanja su proveli i Galetto-Lacour i sur. 2001. godine, Andreola i sur. 2007. godine, kao i Galetto-Lacour i sur. 2003. godine, ali pri graničnoj vrijednosti CRP-a od 40 mg/L. Andreola i sur. su u prospektivnoj studiji analizirali podatke 408 djece sa hitnog pedijatrijskog prijema i utvrdili osjetljivost CRP-a od 71% i specifičnost 81% kao prediktora OBI (84). U sličnim okolnostima istraživali su i Galetto-Lacour i sur. 2001. godine te Galetto-Lacour i sur. 2003. godine, s neznatno različitim rezultatima, osjetljivošću redom 89 i 79%, specifičnošću 75 i 79% (86, 87). U svim navedenim studijama pokazano je da je prokalcitonin učinkovitiji u utvrđivanju OBI kod febrilne djece, ali u nekim državama on još uvijek nije u općoj i redovitoj uporabi.

Učinkovitošću CRP-a u razlikovanju ozbiljne bakterijske infekcije od viroze na većem uzorku dojenčadi mlađe od tri mjeseca bavila su se istraživanja Olaciregui i sur. te Hsiao i sur., s bitno različitim rezultatima. Ovi su se autori odlučili za nešto nižu graničnu vrijednost CRP-a, 20 mg/L. Prema Hsiao i sur., tada će CRP registrirati svu djecu s OBI, ali će njih 71% biti lažno pozitivno što, osim što značajno povećava troškove liječenja, djecu također izvrgava brojnim pretragama i nepotrebnom antibiotskom liječenju (88). Naprotiv, Olaciregui i sur. su, iako u uvjetima značajno više incidencije OBI nego prethodno istraživanje, pokazali značajno nižu osjetljivost (64%), ali je specifičnost puno viša, pri čemu će u samo 16% djece doći do lažno pozitivnog nalaza (12).

U novorođenačkoj dobi se CRP pokazao kao vrlo koristan laboratorijski pokazatelj u procjeni rizika OBI. Obradom febrilne novorođenčadi koja nije septičnog izgleda niti ima znakove koji upućuju na ishodište nedavno nastale vrućice, Bressan i sur. (90) utvrdili su OBI u četvrtini ispitanе djece. CRP se pokazao puno učinkovitiji u dijagnostici nego broj leukocita. Također su pokazali i da je CRP zbog svoje izrazito visoke specifičnosti puno bolji za isključivanje bolesti, nego kao metoda probira. Međutim, ovo istraživanje je uključivalo samo novorođenčad s vrućicom koja traje kraće od 12 sati, kada je CRP manje učinkovit (90).

Uzimajući u obzir puno bolju učinkovitost CRP-a i PCT-a od određivanja broja leukocita i ANC-a za procjenu rizika od ozbiljne bakterijske infekcije u djece s vrućicom, kako bi se smanjile nepotrebne hospitalizacije i antibiotsko liječenje savjetuje se napuštanje broja leukocita u algoritmima za određivanje rizičnih skupina za ozbiljnu bakterijsku infekciju (102).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj ovog istraživanja je usporediti dijagnostičku vrijednost i učinkovitost broja leukocita, apsolutnog broja neutrofila i CRP-a kao biomarkera u ranom postavljanju dijagnoze ozbiljne bakterijske infekcije u dojenčadi mlađe od tri mjeseca zaprimljene na bolničko liječenje s kliničkom sumnjom na OBI nakon pregleda u ambulanti Klinike za dječje bolesti KBC Split zbog vrućice nepoznatog uzroka.

Sporedni cilj je kombinacijom istraživanih biomarkera i demografskih pokazatelja odrediti klinički model pomoću kojeg se može učinkovitije dijagnosticirati OBI nego što je to moguće korištenjem pojedinačnih biomarkera.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

### 3.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 181 febrilno dojenče u dobi od 0 do 90 dana, koje je hospitalizirano na Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split zbog sumnje na ozbiljnu bakterijsku infekciju, u razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2015. godine.

Kriteriji uključena bili su:

- gestacijska dob  $\geq 37$  tjedana
- rektalno izmjerena tjelesna temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  u trajanju od najmanje 24 sata

Kriteriji isključenja bili su:

- antibiotsko liječenje tijekom posljednjih 48 sati pred prijem u bolnicu
- od ranije poznata imunodeficijencija (prirodna ili stečena)
- cijepjenje tijekom posljednjih 5 dana
- kronične bolesti i stanja
- premještaj iz neke druge zdravstvene ustanove

Na temelju otpusne dijagnoze, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: skupina ispitanika s ozbiljnom bakterijskom infekcijom (OBI) i skupina ispitanika bez ozbiljne bakterijske infekcije (neOBI).

U skupinu OBI uključeni su ispitanici s otpusnim dijagnozama:

- sepse ili bakterijemije, potvrđeno nalazom hemokulture,
- bakterijskog meningitisa, potvrđeno nalazom kulture cerebrospinalnog likvora,
- infekcije mokraćnog sustava, potvrđeno nalazom urinokulture ( $>10^5$  kolonija/ml iste vrste patogenih bakterija u uzorku urina prikupljenog kateterizacijom ili nalaz bilo kojeg broja kolonija u uzorku dobivenom suprapubičnom punkcijom),
- bakterijske pneumonije, potvrđeno nalazom lobarne konsolidacije ili infiltrata na RTG snimci pluća analiziranoj od strane radiologa s iskustvom u pedijatrijskoj radiologiji,
- bakterijskog gastroenteritisa, potvrđeno nalazom koprokulture (12).

U skupinu neOBI uključeni su ispitanici sa svim ostalim otpusnim dijagnozama.

### 3.2. Metode prikupljanja podataka

Retrospektivnom analizom povijesti bolesti, otpusnih pisama i druge dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci za istraživanje. Za svakog ispitanika u promatranom razdoblju prikupljen je niz podataka u trenutku prijema u bolnicu: dob, spol, rodna masa, rodna duljina, tjelesna masa, tjelesna duljina, tjelesna temperatura, kompletna krvna slika (KKS) s brojem leukocita, diferencijalna krvna slika (DKS) po kategorijama, razina CRP-a pri prijemu, te naknadno pristigli mikrobiološki nalazi hemokulture, urinokulture, koprokulture i kulture cerebrospinalnog likvora, te nalazi izolacije virusnih antigena iz uzorka krvi, stolice ili ispirka nazofarinksa (RSV, rotavirus i adenovirus), otpusne dijagnoze i farmakoterapija tijekom liječenja u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split. Iz broja leukocita te broja segmentiranih i nesegmentiranih neutrofila za svakog je ispitanika izračunat apsolutni broj neutrofila (ANC) po formuli:

$$\text{ANC} = 0.01 \times \text{broj leukocita(L)} \times (\text{nesegmentirani (\%)} + \text{segmentirani (\%)})$$

### 3.3. Statistička obrada podataka

Razlike u kontinuiranim varijablama testirane su Mann Whitney testom. Vrijednosti kategorijskih varijabli između skupina uspoređivane su  $\chi^2$ -testom. Za sve statističke izračune vrijednost  $p < 0.05$  smatrat će se statistički značajnom. Optimalna osjetljivost i specifičnost biomarkera se iz ROC krivulja odredila Youdenovim pokazateljem. ROC analiza i testiranje Mann Whitney testom je provedeno u aplikaciji GraphPad Prism 6.07 (GraphPad Software, La Jolla, California, SAD). Za logističku regresiju je korištena logit funkcija, a najbolji je model izabran informacijsko teoretskim pristupom koristeći Akaikeov informacijski kriterij. Logistička regresija je izvedena u aplikaciji XLstat (Addinsoft, New York, NY, SAD). Određena je i površina ispod ROC krivulje (AUC, *engl. Area Under Curve*). Što je biomarker bolji i pouzdaniji, vrijednost AUC-a će biti bliža broju 1.

### 3.4. Etička načela

Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split dalo je dozvolu za provođenje ovog istraživanja.

#### **4. RESULTATI**

U razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2015. godine, koje je obuhvaćeno ovim istraživanjem, na bolničko liječenje u Kliniku za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split zaprimljeno je 5141 djece do 18 godina starosti. Od te skupine, 790 djece su bila dojenčad do 90 dana starosti (15.4%). Od tih 790 dojenčadi, 187 (23.7%) hospitalizirano je u febrilnom stanju pod sumnjom na ozbiljnu bakterijsku infekciju. Njih 181 zadovoljilo je kriterije uključenja, a nije zadovoljavalo nijedan kriterij isključenja. Oni su uključeni u istraživanje.

Na temelju otpusne dijagnoze, uključeni ispitanici su raspoređeni u dvije skupine: OBI skupinu (n=70) i neOBI skupinu (n=111). Pritom niti jedan ispitanik nije ostao neraspoređen po skupinama. Također, nitko od ispitanika nije primio cjepivo za zaštitu od pneumokoka ili meningokoka.

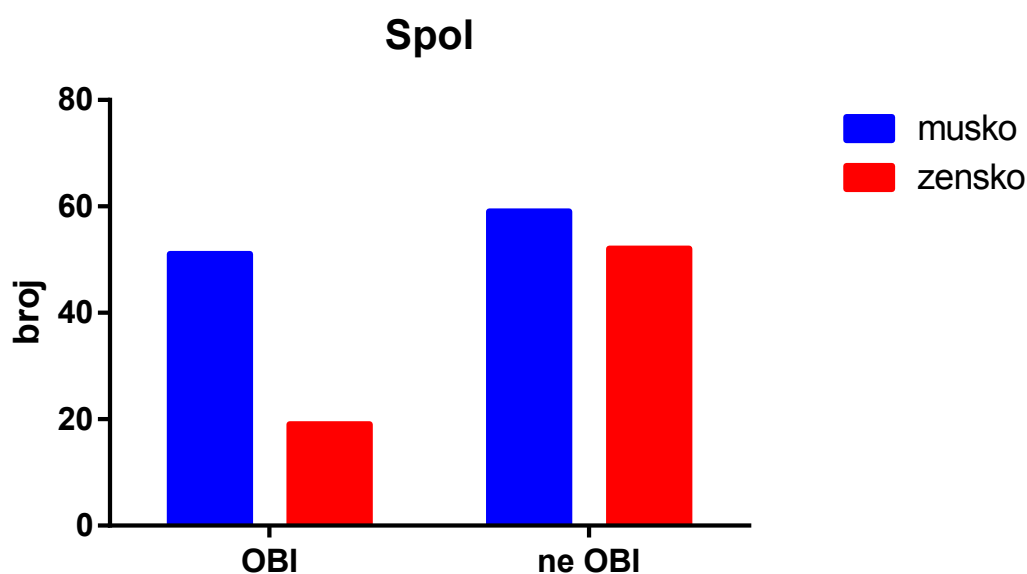
Skupine su bile usporedive po dobi (p=0.41), tjelesnoj masi (p=0.53) i tjelesnoj duljini (p=0.51) pri prijemu. Statistički značajna razlika između OBI i neOBI skupine pronađena je u spolu (72.86% dječaka i 27.14% djevojčica u OBI skupini, 53.15% dječaka i 46.85% djevojčica u neOBI skupini; p=0.008), rodnoj masi (razlika u medijanima je 330 g u korist OBI skupine; p=0.0011) i rodnoj duljini (razlika u medijanima je 1 cm u korist OBI skupine; p=0.025). Za svaki od demografskih pokazatelja prikazan je i medijan vrijednosti i interkvartilni raspon (IQR), s vrijednostima 25. i 75. percentile (Tablica 1).

**Tablica 1.** Demografski pokazatelji ispitanika po skupinama

	OBI (n=70)	ne OBI (n=111)
Spol (muško, žensko) (%)	72.86%, 27.14%	53.15%, 46.85%
Dob (dan) (medijan, IQR)	46.50 (20.00 do 72.00)	47.00 (29.00 do 70.00)
Tjelesna masa (g) (medijan, IQR)	4950 (4088 do 5985)	4780 (4250 do 5600)
Tjelesna duljina (cm) (medijan, IQR)	57.25 (54.00 do 60.00)	57.00 (54.00 do 60.00)
Rodna masa (g) (medijan, IQR)	3800 (3325 do 4103)	3470 (3120 do 3800)
Rodna duljina (cm) (medijan, IQR)	52.00 (50.00 do 53.00)	51.00 (50.00 do 52.00)

OBI - ozbiljna bakterijska infekcija; neOBI – ostala stanja osim ozbiljne bakterijske infekcije; IQR – interkvartilni raspon.

Slika 1. prikazuje raspodjelu ispitanika po spolu unutar svake skupine. Unutar OBI skupine, od ukupno 70 ispitanika, 51 je bilo muških, a 19 ženskih. Unutar neOBI skupine je, od ukupno 111 ispitanika, njih 59 bilo muških, a 52 ženskih.  $\chi^2$ -testom je pokazana statistički značajna razlika između OBI i neOBI skupine u odnosu na spol ispitanika, u OBI skupini je statistički značajno više dječaka nego u neOBI skupini ( $p=0.008$ ). Time je pokazano da je muški spol čimbenik rizika za obolijevanje od OBI u dojenčadi mlađe od 90 dana.



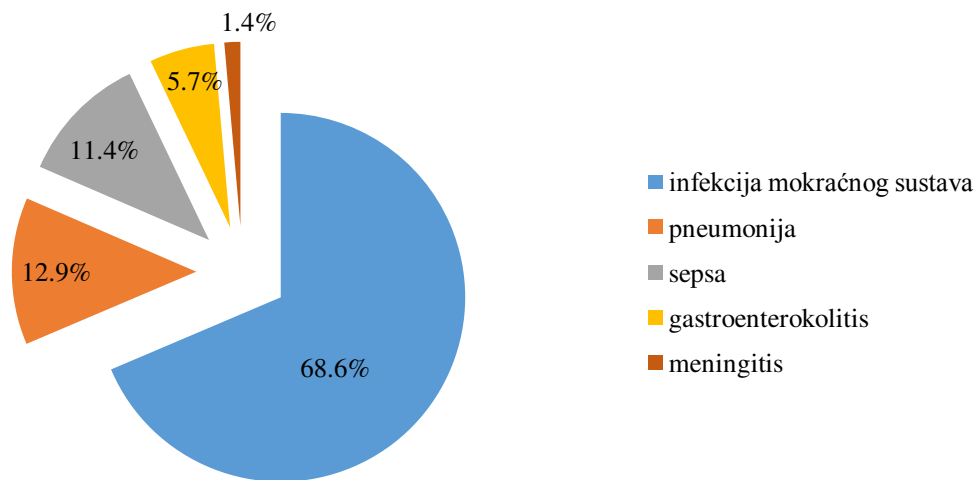
**Slika 1.** Prikaz raspodjele ispitanika po spolu unutar skupina

OBI - ozbiljna bakterijska infekcija; neOBI – ostala stanja osim ozbiljne bakterijske infekcije

U OBI skupini (70 ispitanika) otpusne dijagnoze bile su (Slika 2):

- infekcija mokraćnog sustava (48 ispitanika) – 68.6%
- sepsa (8 ispitanika) – 11.4%
- meningitis (1 ispitanik) – 1.4%
- pneumonija (9 ispitanika) – 12.9%
- gastroenterokolitis (4 ispitanika) – 5.7%



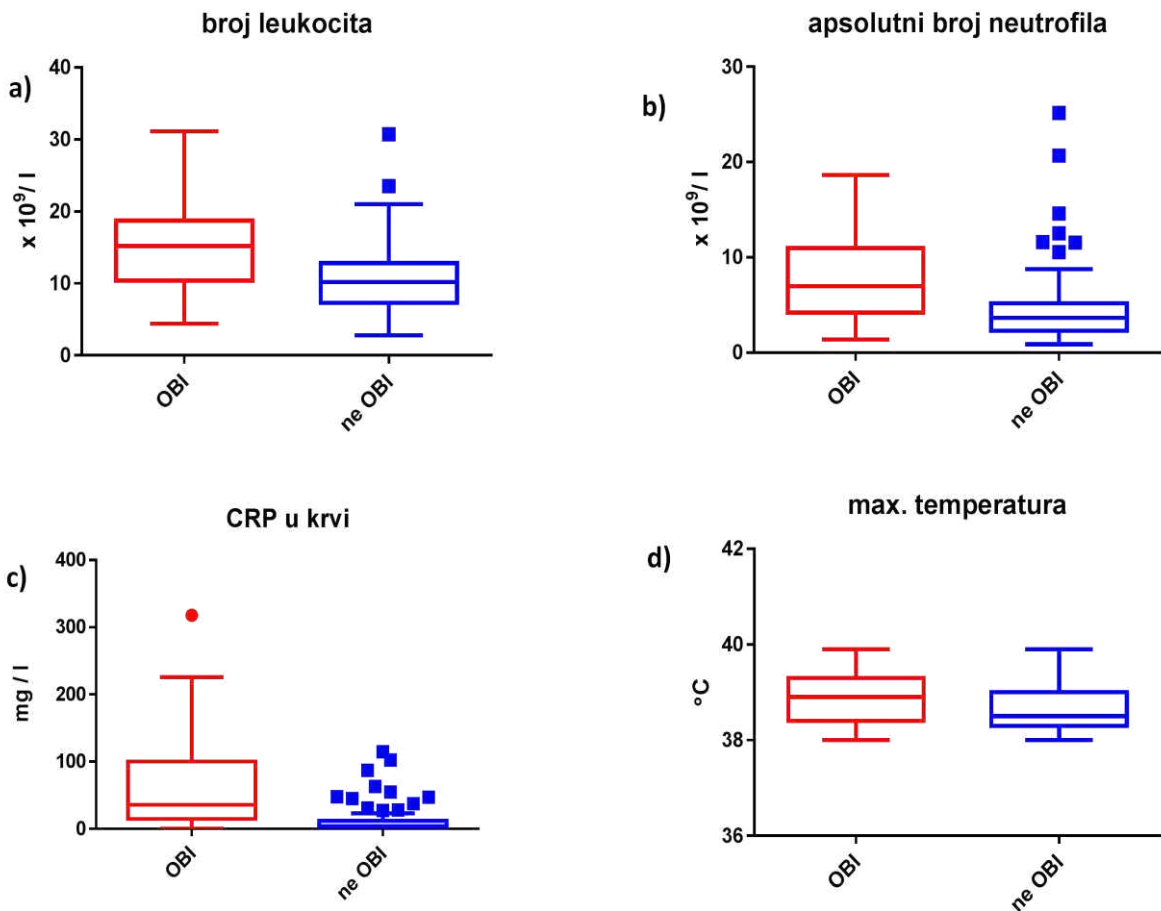


**Slika 2.** Prikaz otpusnih dijagnoza OBI skupine

Najčešći izolirani uzročnik OBI je *Escherichia coli*, koja je pronađena u 81.25% ispitanika s infekcijom mokraćnog sustava i u 60% svih ispitanika OBI skupine. Ostali izolirani uzročnici su: beta-hemolitički streptokok grupe A (BHSB, *Streptococcus agalactiae*), *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+), *Pseudomonas aeruginosa*, meticili-rezistentni *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), nefermentativni gram-negativni bacili i koagulaza-negativni *Staphylococcus sp.*

U ovom istraživanju ispitala se dijagnostička vrijednost i učinkovitost određivanja broja leukocita, apsolutnog broja neutrofila i CRP-a kao biomarkera za rano prepoznavanje ozbiljne bakterijske infekcije u febrilne dojenčadi do 90 dana starosti.

U OBI skupini našli smo statistički značajno povišene rezultate broja leukocita, apsolutnog broja neutrofila, CRP-a i, neznatno, maksimalne izmjerene tjelesne temperature (Slika 3). Dijagnostička svojstva biomarkera opisana su osjetljivošću, specifičnošću i граниčnom vrijednosti pri kojoj su one optimalne (Tablica 2). Kao najbolji biomarker se pokazala razina CRP-a u krvi s osjetljivošću i specifičnošću od 80% pri граниčnoj vrijednosti 13.25 mg/L. Dijagnostičke vrijednosti biomarkera i maksimalne izmjerene tjelesne temperature prikazane su ROC krivuljama (Slika 4).



**Slika 3.** Prikaz nalaza biomarkera i maksimalne izmjerene temperature po skupinama ispitanika metodom grafikona okvira s ručicama (engl. *Box and whiskers plot, BWP*)

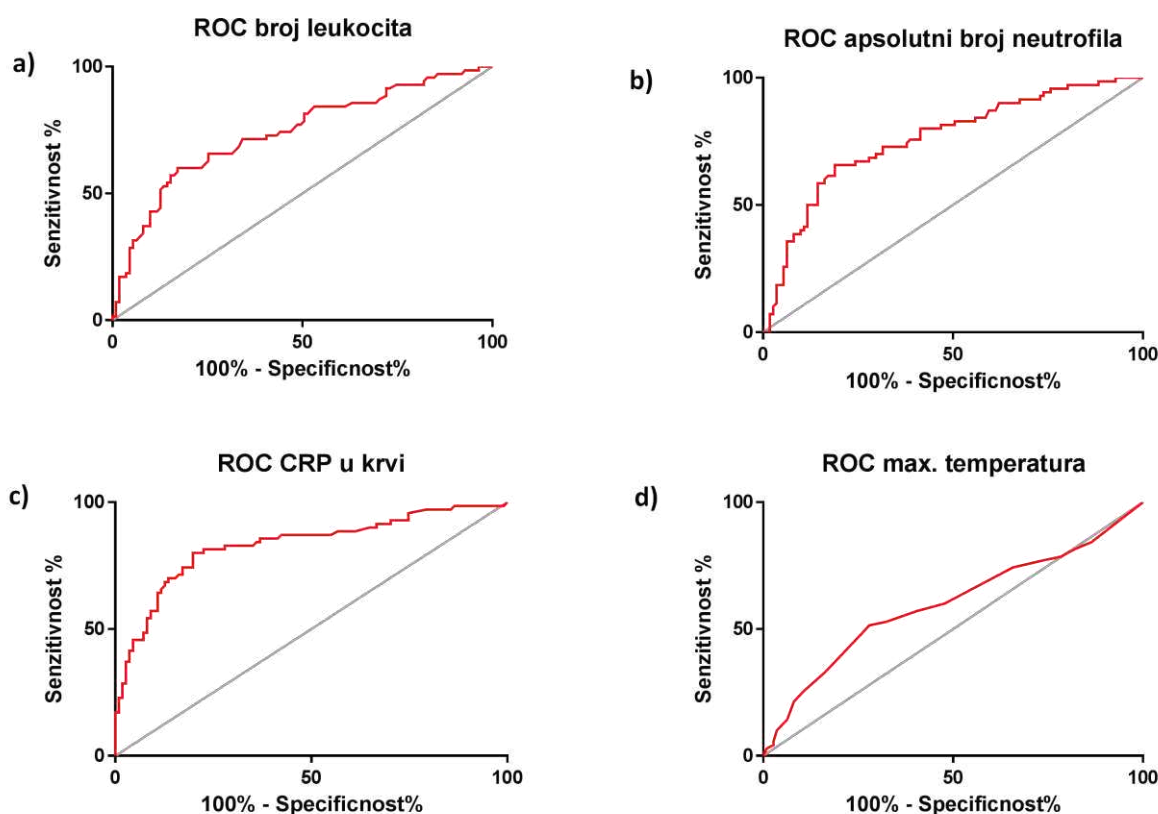
Broj leukocita u OBI skupini je viši (medijan  $15.2 \times 10^9/L$ , IQR 10.40-18.73 u OBI skupini nasuprot medijana  $10.2 \times 10^9/L$ , IQR 7.30-12.80 u neOBI skupini;  $p < 0.0001$ ) (a)

Apsolutni broj neutrofila u OBI skupini je viši (medijan  $6.97 \times 10^9/L$ , IQR 4.21-10.98 u OBI skupini nasuprot medijana  $3.66 \times 10^9/L$ , IQR 2.32-5.18 u neOBI skupini;  $p < 0.0001$ ) (b)

Razina CRP-a u OBI skupini je viša (medijan 35.7 mg/L, IQR 14.25-100.2 u OBI skupini nasuprot medijana 4.2 mg/L, IQR 1.7-11.9 u neOBI skupini;  $p < 0.0001$ ) (c)

Maksimalna izmjerena temperatura u OBI skupini je neznatno, ali statistički značajno viša (medijan  $38.9^\circ C$ , IQR 38.4-39.3 u OBI skupini nasuprot medijana  $38.5^\circ C$ , IQR 38.3-39.0 u neOBI skupini;  $p = 0.0257$ ) (d)

OBI - ozbiljna bakterijska infekcija; neOBI – ostala stanja osim ozbiljne bakterijske infekcije; IQR – interkvartilni raspon



**Slika 4.** Dijagnostičke vrijednosti biomarkera i maksimalne izmjerene tjelesne temperature prikazane ROC krivuljama

AUC za broj leukocita je 0.7392 (95%CI 0.6630-0.8153) **(a)**, za apsolutni broj neutrofila je 0.7598 (95%CI 0.6871-0.8325) **(b)**, za razinu CRP-a je 0.8311 (95%CI 0.7661-0.8961) **(c)**, za maksimalnu izmjerenu tjelesnu temperaturu je 0.5979 (95%CI 0.5093-0.6866) **(d)**

AUC- površina ispod krivulje, ROC- receiver operating characteristics

**Tablica 2.** Prikaz dijagnostičkih svojstava biomarkera i maksimalne izmjerene tjelesne temperature

Biomarker	Granična vrijednost	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
Broj leukocita ( $\times 10^9/L$ )	13.4	60% (47.59-71.53%)	82.88% (74.57-89.37%)
Apsolutni broj neutrofila ( $\times 10^9/L$ )	5.67	65.71% (53.4-76.65%)	81.08% (72.55-87.89%)
CRP (mg/L)	13.25	80% (68.73-88.61%)	80.81% (71.54-87.14%)
Max. temperatura ( $^{\circ}C$ )	38.85	51.43% (39.17-63.56%)	72.07% (62.76-80.17%)

CRP- C-reaktivni protein, CI – interval pouzdanosti

Sporedni cilj ovog rada bio je kombinacijom istraživanih biomarkera i demografskih pokazatelja izgraditi klinički model pri čemu smo se vodili načelom parzimonije ili Ockhamovom britvom imajući na umu buduću validaciju toga modela. Kao optimalan model pokazao se model pod rednim brojem 12 s kombinacijom CRP-a, broja leukocita, te spola i maksimalne izmjerene tjelesne temperature (Tablica 3).

**Tablica 3.** Biranje optimalnog modela po Akaikeovom informacijskom kriteriju (AIC)

Redni broj modela	Varijable u modelu	Devijanca	AIC	Br. varijabli	Razlika AIC u odnosu na model s min. AIC	Omjer vjerodostojnosti
1	T max	235.882	239.882	1	64.361	9.46·10 <sup>13</sup>
2	spol	234.393	238.393	1	62.872	4.49·10 <sup>13</sup>
3	Leu	210.038	214.38	1	38.859	2.74·10 <sup>8</sup>
4	ANC	213.063	217.063	1	41.542	1.05·10 <sup>9</sup>
5	CRP	181.239	185.239	1	9.718	129
6	CRP, spol	177.215	183.215	2	7.694	46.9
7	CRP, Leu	173	179.075	2	3.554	5.91
8	CRP, ANC	176	182.256	2	6.735	29
9	CRP, ANC, Leu	173.073	181.073	3	5.552	16.1
10	CRP, Leu, spol	167.781	175.781	3	0.26	1.14
11	CRP, ANC, Leu, spol	167.728	177.728	4	2.207	3.0
<b>12</b>	<b>CRP, Leu, spol, T max</b>	165.521	<b>175.521</b>	4	0	
13	CRP, ANC, Leu, spol, T max	165.47	177.479	5	1.958	2.66

Tmax- maksimalna izmjerena tjelesna temperatura; Leu-broj leukocita; ANC-apsolutni broj neutrofila; CRP- C-reaktivni protein; AIC-Akaikeov informacijski kriterij

Formula izabranog modela koji pokazuje izgleda za OBI u populaciji febrilne djece do 90 dana starosti glasi:

$$\text{vjerojatnost za OBI} = \left(1 + e^{-25.95 - 0.133 \cdot \text{Leu} - 0.03 \cdot \text{CRP} - 0.578 \cdot \text{Tmax} - 1.006 \cdot \text{spol}(\text{muški})}\right)^{-1}$$

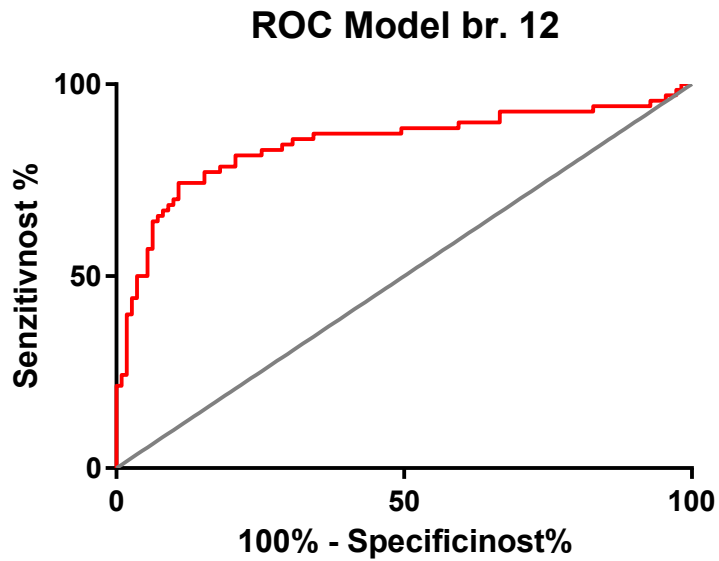
U Tablici 4. prikazani su omjeri izgleda ovog modela.

**Tablica 4.** Omjeri izgleda za parametre unutar izabranog modela

Parametar	Omjer izgleda	95% CI omjera izgleda
<b>Broj leukocita (Leu)</b>	1.142	1.052-1.239
<b>CRP</b>	1.031	1.016-1.046
<b>Max. temperatura</b>	1.783	0.836-3.806
<b>Muški spol</b>	2.734	1.204-6.210

CRP- C-reaktivni protein, CI – interval pouzdanosti

Na istoj skupini ispitanika konstruirali smo ROC krivulju za izabrani model (Slika 5). Dijagnostičke osobitosti odabranog kliničkog modela pokazuju AUC od 0.8447 (95%CI 0.7780-0.9113), što uz graničnu vrijednost vjerojatnosti za OBI od 0.4 (40%) pokazuje osjetljivost od 74.29% (95%CI 62.44-83.99%) i specifičnost 88.29% (80.81-93.61%).



**Slika 5.** ROC krivulja izabranog modela

## **5. RASPRAVA**

Vrućica je jedan od najčešćih uzroka zbog kojih zabrinuti roditelji dojenčad mlađu od tri mjeseca dovode na hitne prijeme (2). S obzirom da je simptomatologija ozbiljne bakterijske infekcije u ovoj dobi nespecifična i najčešće se ne može razlikovati od virusne infekcije samo na osnovu kliničkog pregleda i heteroanamneze, dojenčad se često hospitalizira uz ordiniranje empirijske antibiotske terapije (4, 7, 8, 83). To je opterećujuće i za pacijenta i za zdravstveni sustav.

U istraživanoj populaciji hospitalizirane djece najčešća OBI bila je infekcija mokraćnog sustava, a najčešći izolirani uzročnik, kako infekcije mokraćnog sustava, tako i OBI općenito, bila je *Escherichia coli*, što se slaže s rezultatima u dostupnoj literaturi (11, 15, 19, 103, 104).

Naši rezultati pokazuju da je muški spol čimbenik rizika za razvoj OBI u dojenčadi do 90 dana starosti. Drugi autori navode sličan zaključak (2, 105-108) pa je važno uzeti i spol u obzir prilikom diferencijalne dijagnostike febrilnog dojenčeta. Iako većina istraživanja nije pronašla vezu između spola i OBI (7, 14-16, 18, 41, 88), tu razliku ipak treba promotriti s epidemiološkog i populacijskog gledišta. Ta istraživanja su uglavnom vršena u državama gdje je rašireno obrezivanje dječaka. Pokazano je da se tim postupkom značajno, i do 10 puta, smanjuje incidencija infekcija mokraćnog sustava u dojenčadi do tri mjeseca starosti (48, 49, 109, 110). S obzirom da naše istraživanje, kao i druga (11, 15, 19, 103, 104), pokazuju da je infekcija mokraćnog sustava najčešća OBI u ovoj populaciji djece, smatramo da je to uzrok razlike u rezultatima. Dakle, neobrezani dječaci starosti do tri mjeseca, kakvi su naši ispitanici, imaju povećani rizik za razvoj OBI. Također, razlog može biti i relativno mali uzorak ispitanika u ovoj studiji.

Razlike u rodnoj masi i duljini između skupine s ozbiljnom bakterijskom infekcijom i skupine bez nje, iako statistički značajne, smatramo da su biološki nebitne i da ne igraju ulogu u stratifikaciji rizika. Taj zaključak odgovara i rezultatima ostalih istraživanja (104, 108).

Slično vrijedi i za maksimalnu izmjerenu tjelesnu temperaturu. Dodatni problem predstavljaju i različite granične vrijednosti koje se smatraju vrućicom u različitim studijama (11). Iako je ovim istraživanjem pokazano da je ona statistički značajno viša kod djece s ozbiljnom bakterijskom infekcijom, razlika je neznatna i maksimalna izmjerena tjelesna temperatura kao samostalni pokazatelj ima lošu dijagnostičku prediktivnu vrijednost. Slične rezultate navodi i francuska studija (105). Međutim, pri kombinaciji s drugim biomarkerima, ona ipak doprinosi poboljšanju točnosti detekcije OBI.

S obzirom na nespecifičnu kliničku sliku, invazivnost trenutnih zlatnih standarda dijagnostike i potrebu za što ranijim početkom antibiotskog liječenja one dojenčadi kojoj je ono potrebno, izrazito je važna uloga biomarkera u dijagnostici febrilne dojenčadi do tri mjeseca starosti, prvenstveno za razlikovanje bakterijske od virusne infekcije. Iako postoje brojni biomarkeri, od kojih su u upotrebi najčešće broj leukocita, apsolutni broj neutrofila, C-reaktivni protein i prokalcitonin, i dalje ne postoji nijedan biomarker koji je dovoljno osjetljiv i specifičan da sa sigurnošću može utvrditi boluje li dojenče od OBI ili ne.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi dijagnostičku vrijednost i učinkovitost najčešćih biomarkera u kliničkoj praksi. Pokazali smo da su broj leukocita, apsolutni broj neutrofila i CRP statistički značajno viši u skupini dojenčadi koja boluju od ozbiljne bakterijske infekcije. Pritom CRP ima veću dijagnostičku vrijednost od apsolutnog broja neutrofila i broja leukocita. Različita istraživanja potvrđuju naše rezultate o većoj dijagnostičkoj vrijednosti CRP-a naspram broju leukocita (12, 15, 88, 90) i apsolutnom broju neutrofila (15, 82). Samo je jedna studija pokazala bolju učinkovitost apsolutnog broja neutrofila nego CRP-a (96).

Optimalna granična vrijednost leukocita od  $13.4 \times 10^9/L$  određena u ovom istraživanju nešto je niža od obično korištene granične vrijednosti  $15 \times 10^9/L$  u ostalim radovima (12, 15, 82, 84, 86, 87, 89, 90). Međutim, sa svojom osjetljivošću od 60% i specifičnošću 83% pri toj graničnoj vrijednosti, određivanje broja leukocita u našem istraživanju pokazalo se kao osjetljivije, a jednako specifično. Ipak, još uvijek nema dovoljnu dijagnostičku vrijednost da bi se mogao samostalno koristiti kao prediktor OBI već ga je preporučljivo koristiti u kombinaciji s drugim biomarkerima. Pri samostalnom korištenju, 40% djece bilo bi lažno negativno.

Slično vrijedi i za apsolutni broj neutrofila koji se u ovom istraživanju pokazao po dijagnostičkoj vrijednosti kao vrlo sličan broju leukocita, ali neznatno osjetljiviji, s osjetljivošću 65.7% i specifičnošću 81% pri graničnoj vrijednosti  $5.67 \times 10^9/L$ . Dijagnostička vrijednost se poklapa s rezultatima koje su proveli drugi istraživači, ali pri graničnim vrijednostima od  $10000/mm^3$  (82) i  $10600/mm^3$  (96).

S obzirom da za CRP nema konsenzusa oko točno određene granične vrijednosti koja bi se trebala koristiti za razlučivanje visokog i niskog rizika od OBI kod dojenčeta s vrućicom, svaki autor sam bira vrijednost koju će koristiti. One se u literaturi obično kreću u granicama od 20 do 70 mg/L (102), s tim da je u populaciji do 90 dana starosti najučestalije korištena vrijednost 20 mg/L (12, 14, 88, 90). Naša granična vrijednost od 13.25 mg/L nešto



je niža od njihove, ali blizu one korištene u istraživanju Zarkesh i sur., čija dijagnostička vrijednost CRP-a (osjetljivost 81.6% i specifičnost 89.8%) pokazuje rezultate usporedive s našima (15).

Sporedni cilj ovog rada bio je kombinacijom istraživanih biomarkera i demografskih pokazatelja izgraditi klinički model koji će imati veću učinkovitost u dijagnostici OBI nego svaki biomarker pojedinačno. S obzirom da smo imali na umu buduću validaciju modela, vodili smo se načelom parzimonije, tj. Ockhamovom britvom, i odabrali model s minimalnim brojem parametara, a maksimalnom specifičnošću i osjetljivošću. Kao takav se pokazao model s kombinacijom CRP-a, broja leukocita, spola i maksimalne izmjerene tjelesne temperature. Testiran na istoj populaciji djece, pokazao je osjetljivost 74.29% i specifičnost 88.29%, što je više nego svaki od biomarkera pojedinačno. Međutim, da bismo utvrdili njegovu pravu dijagnostičku vrijednost, potrebno ga je testirati na validacijskoj skupini.

## **6. ZAKLJUČCI**

Broj leukocita, apsolutni broj neutrofila i CRP korisni su biomarkeri u ranom postavljanju dijagnoze ozbiljne bakterijske infekcije u febrilne dojenčadi mlađe od tri mjeseca zaprimljene na bolničko liječenje s kliničkom sumnjom na ozbiljnu bakterijsku infekciju. CRP je učinkovitiji i ima veću dijagnostičku vrijednost od apsolutnog broja neutrofila i broja leukocita.

Najbolji klinički model pomoću kojeg se može učinkovitije nego pojedinačnim biomarkerima razlikovati djecu s ozbiljnom bakterijskom infekcijom od one koji od nje ne boluju, izgrađen je od CRP-a, broja leukocita, maksimalne izmjerene tjelesne temperature i spola. Međutim, za utvrđivanje njegove prave dijagnostičke vrijednosti potrebno ga je testirati na validacijskoj kohorti.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1980;134(2):176.
2. Shin SH, Choi CW, Lee J-A, Kim E-K, Choi EH, Kim H-S, et al. Risk factors for serious bacterial infection in febrile young infants in a community referral hospital. *Journal of Korean medical science*. 2009;24(5):844-8.
3. Arora R, Mahajan P. Evaluation of child with fever without source: review of literature and update. *Pediatric clinics of North America*. 2013;60(5):1049-62.
4. Biondi EA, Byington CL. Evaluation and Management of Febrile, Well-appearing Young Infants. *Infectious disease clinics of North America*. 2015;29(3):575-85.
5. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D, investigators ERNoRSI. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *The Lancet*. 2010;375(9717):834-45.
6. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001;108(2):311-6.
7. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Segal M, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA*. 2004;291(10):1203-12.
8. DeAngelis C, Joffe A, Wilson M, Willis E. Iatrogenic risks and financial costs of hospitalizing febrile infants. *American journal of diseases of children*. 1983;137(12):1146-9.
9. Baraff LJ, Schriger DL, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics*. 1993;92(1):1-12.
10. Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, Tuohy R, Taggart EW, Hillyard DR, et al. Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics*. 2004;113(6):1662-6.
11. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, Yazdi F, Tricco AC, Tsouros S, et al. Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months). Evidence report/technology assessment. 2012(205):1-297.
12. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz J, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(7):501-5.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intensive care medicine*. 2003;29(4):530-8.

14. Nosrati A, Ben Tov A, Reif S. Diagnostic markers of serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days old. *Pediatrics International*. 2014;56(1):47-52.
15. Zarkesh M, Sedaghat F, Heidarzadeh A, Tabrizi M, Moghadam KB, Ghesmati S. Diagnostic Value of IL-6, CRP, WBC, and Absolute Neutrophil Count to Predict Serious Bacterial Infection in Febrile Infants. *Acta Medica Iranica*. 2015;53(7):408-11.
16. Ashkenazi-Hoffnung L, Livni G, Amir J, Bilavsky E. Serious bacterial infections in hospitalized febrile infants aged 90 days or younger: The traditional combination of ampicillin and gentamicin is still appropriate. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2011;43(6-7):489-94.
17. Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. *Pediatrics*. 2010;125(2):228-33.
18. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Amir J. C-reactive protein as a marker of serious bacterial infections in hospitalized febrile infants. *Acta paediatrica*. 2009;98(11):1776-80.
19. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(20):1437-41.
20. Baker MD, Bell LM, Avner JR. The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *Pediatrics*. 1999;103(3):627-31.
21. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS One*. 2010;5(8):e12448.
22. Bonadio WA, Hegenbarth M, Zachariason M. Correlating reported fever in young infants with subsequent temperature patterns and rate of serious bacterial infections. *The Pediatric infectious disease journal*. 1990;9(3):158-60.
23. Al-Mukhaizeem F, Allen U, Komar L, Naser B, Roy L, Stephens D, et al. Comparison of temporal artery, rectal and esophageal core temperatures in children: Results of a pilot study. *Paediatrics & child health*. 2004;9(7):461.
24. Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, Williamson PR, Smyth RL. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *The Lancet*. 2002;360(9333):603-9.
25. Dodd SR, Lancaster GA, Craig JV, Smyth RL, Williamson PR. In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity. *Journal of clinical epidemiology*. 2006;59(4):354-7.

26. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *Bmj*. 2000;320(7243):1174-8.
27. Limper M, De Kruif M, Duits A, Brandjes D, van Gorp E. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *Journal of Infection*. 2010;60(6):409-16.
28. El-Radhi AS, Carroll J, Klein N, Abbas A. Fever. U: El-Radhi AS, Carroll J, Klein N, urednici. *Clinical manual of fever in children*: Springer; 2009. str. 1-25.
29. McCarthy PL, Dolan TF. The Serious Implications of High Fever in Infants During Their First Three Months Six Years' Experience at Yale-New Haven Hospital Emergency Room. *Clinical pediatrics*. 1976;15(9):794-6.
30. Putto A, Ruuskanen O, Meurman O. Fever in respiratory virus infections. *American Journal of Diseases of Children*. 1986;140(11):1159-63.
31. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1990;22(3):259-67.
32. Nield LS, Kamat D. Fever. U: Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, Schor NF, Behrman RE, urednici. *Nelson textbook of pediatrics*: Elsevier Health Sciences; 2015. str.1277-9.
33. Kronman MP, Smith S. Fever without a focus. U: Marcdante KJ, Kliegman R, urednici. *Nelson essentials of pediatrics*: Elsevier Health Sciences; 2015. str. 324-8.
34. Dalal S, Zhukovsky DS. Pathophysiology and management of fever. *J Support Oncol*. 2006;4(1):9-16.
35. Hamilton JL, John SP. Evaluation of fever in infants and young children. *Am Fam Physician*. 2013;87(4):254-60.
36. Baraff LJ, Oslund SA, Schriger DL, Stephen ML. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal*. 1992;11(4):257-65.
37. Drayna PC, Gorelick MH. Evaluation of the Sick Child in the Office and Clinic. U: Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, Schor NF, Behrman RE, urednici. *Nelson textbook of pediatrics*: Elsevier Health Sciences; 2015. str. 474-7.
38. Group YICSS. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *The Lancet*. 2008;371(9607):135-42.

39. Long S. Approach to the febrile patient with no obvious focus of infection. *Pediatr Rev.* 1984;5(10):305-15.
40. Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *The Journal of pediatrics.* 1988;112(3):355-60.
41. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *The Journal of pediatrics.* 1985;107(6):855-60.
42. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Powell KR, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection—an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics.* 1994;94(3):390-6.
43. Kourtis A, Sullivan DT, Sathian U. Practice guidelines for the management of febrile infants less than 90 days of age at the ambulatory network of a large pediatric health care system in the United States: summary of new evidence. *Clinical pediatrics.* 2004;43(1):11.
44. Hsiao AL, Baker MD. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Current opinion in pediatrics.* 2005;17(1):56-61.
45. Brown L, Shaw T, Moynihan JA, Denmark TK, Mody A, Wittlake WA. Investigation of afebrile neonates with a history of fever. *CJEM.* 2004;6(05):343-8.
46. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine.* 2005;6(1):2-8.
47. Nield LS, Kamat D. Fever Without a Focus. U: Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, Schor NF, Behrman RE, urednici. *Nelson textbook of pediatrics: Elsevier Health Sciences;* 2015. str. 1280-7.
48. Ishimine P. Risk stratification and management of the febrile young child. *Emergency medicine clinics of North America.* 2013;31(3):601-26.
49. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Annals of emergency medicine.* 2000;36(6):602-14.
50. Surana NK, Kasper DL. Approach to the Patient with an Infectious Disease. U: Scher H, Rosenberge J, Motzer R, Kasper D, Fauci A, Hauser S, urednici. *Harrison's principles of Internal Medicine: McGraw Hills Publications;* 2015. str. 761-8.



51. Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta paediatrica*. 2005;94(2):155-8.
52. Biondi EA, Mischler M, Jerardi KE, Statile AM, French J, Evans R, et al. Blood culture time to positivity in febrile infants with bacteremia. *JAMA pediatrics*. 2014;168(9):844-9.
53. Biondi E, Murzycki J, Ralston S, Gigliotti F. Fever and bacteremia. *Pediatr Rev*. 2013;34(3):134-6.
54. Chancey R, Jhaveri R. Fever without localizing signs in children: a review in the post-Hib and postpneumococcal era. *Minerva pediatrica*. 2009;61(5):489-501.
55. Jhaveri R, Byington CL, Klein JO, Shapiro ED. Management of the Non-Toxic Appearing Acutely Febrile Child: A 21st Century Approach. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(2):181.
56. Committee ACP. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Annals of Emergency Medicine*. 2003;42(4):530-45.
57. Ishimine P. The evolving approach to the young child who has fever and no obvious source. *Emergency medicine clinics of North America*. 2007;25(4):1087-115.
58. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Current opinion in pediatrics*. 2006;18(2):125-31.
59. Ng PC, Lam HS. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. *Clinics in perinatology*. 2010;37(3):599-610.
60. Washington JA, Ilstrup DM. Blood cultures: issues and controversies. *Review of Infectious Diseases*. 1986;8(5):792-802.
61. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clinical microbiology reviews*. 1997;10(3):444-65.
62. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 1998;17(7):593-8.
63. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *The Journal of pediatrics*. 1996;129(1):63-71.

64. Abramson JS, Hampton KD, Babu S, Wasilanskas BL, Marcon MJ. The use of C-reactive protein from cerebrospinal fluid for differentiating meningitis from other central nervous system diseases. *Journal of infectious diseases*. 1985;151(5):854-8.
65. Paolucci M, Landini MP, Sambri V. How can the microbiologist help in diagnosing neonatal sepsis? *Int J Pediatr*. 2012;2012:120139.
66. Newman TB, Bernzweig JA, Takayama JI, Finch SA, Wasserman RC, Pantell RH. Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings: the Pediatric Research in Office Settings' Febrile Infant Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2002;156(1):44-54.
67. Swerkersson S, Jodal U, Åhrén C, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(2):239-45.
68. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(2):417-22.
69. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.
70. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics*. 1999;103(4):843-52.
71. Eliacik K, Kanik A, Yavascan O, Alparslan C, Kocyigit C, Aksu N, et al. A Comparison of Bladder Catheterization and Suprapubic Aspiration Methods for Urine Sample Collection From Infants With a Suspected Urinary Tract Infection. *Clinical pediatrics*. 2015.
72. Atkinson A, Colburn W, DeGruttola V, DeMets D, Downing G, Hoth D, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
73. Standage S, Wong H. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2011;9(1):71-9.
74. Marshall J, Reinhart K, Forum IS. Biomarkers of sepsis. *Critical Care Medicine*. 2009;37(7):2290-8.
75. Kaplan J, Wong H. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2011;12(2):165-73.
76. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2004;89(3):F229-F35.

77. Manzano S, Bailey B, Gervaix A, Cousineau J, Delvin E, Girodias J. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Archives of Disease in Childhood*. 2011;96(5):440-6.
78. Belfer RA, Gittelman MA, Muñiz AE. Management of febrile infants and children by pediatric emergency medicine and emergency medicine: comparison with practice guidelines. *Pediatric emergency care*. 2001;17(2):83-7.
79. Wittler RR, Cain KK, Bass JW. A survey about management of febrile children without source by primary care physicians. *The Pediatric infectious disease journal*. 1998;17(4):271-7.
80. Isaacman D, Shults J, Gross T, Davis P, Harper M. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics*. 2000;106(5):977-82.
81. Bonsu BK, Harper MB. Identifying febrile young infants with bacteremia: is the peripheral white blood cell count an accurate screen? *Annals of emergency medicine*. 2003;42(2):216-25.
82. Pratt A, Attia MW. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatrics International*. 2007;49(1):31-5.
83. Trautner BW, Caviness AC, Gerlach GR, Demmler G, Macias CG. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 F or higher). *Pediatrics*. 2006;118(1):34-40.
84. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672-7.
85. Lopez A, Cubells C, Garcia J, Pou J, Emergencies SSP. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22(10):895-903.
86. Galetto-Lacour A, Zamora S, Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*. 2003;112(5):1054-60.
87. Lacour A, Gervaix A, Zamora S, Vadas L, Lombard P, Dayer J, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *European Journal of Pediatrics*. 2001;160(2):95-100.

88. Hsiao AL, Chen L, Baker MD. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57-to 180-day-old infants. *Pediatrics*. 2006;117(5):1695-701.
89. Schwartz S, Raveh D, Toker O, Segal G, Godovitch N, Schlesinger Y. A week-by-week analysis of the low-risk criteria for serious bacterial infection in febrile neonates. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(4):287-92.
90. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(3):227-32.
91. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *Bmj*. 2011;342:d3082.
92. Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends in immunology*. 2010;31(8):318-24.
93. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Laboratory investigation*. 2000;80(5):617-53.
94. Walkovich KJ, Newburger PE. Leukocytosis. U: Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, Schor NF, Behrman RE, urednici. *Nelson textbook of pediatrics: Elsevier Health Sciences*; 2015. str. 1054-5.
95. Naseri M. Alterations of peripheral leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in febrile urinary tract infection. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2(3):137-42.
96. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2002;156(9):905-9.
97. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Annals of emergency medicine*. 1998;31(6):679-87.
98. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine*. 2000;32(4):274-8.
99. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *The Pediatric infectious disease journal*. 1997;16(8):735-47.
100. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *Journal of clinical investigation*. 1993;91(4):1351.

101. Tang B, Eslick G, Craig J, McLean A. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(3):210-7.
102. Galetto-Lacour A, Gervais A. Identifying severe bacterial infection in children with fever without source. *Expert review of anti-infective therapy*. 2010;8(11):1231-7.
103. Byington CL, Reynolds CC, Korgenski K, Sheng X, Valentine KJ, Nelson RE, et al. Costs and infant outcomes after implementation of a care process model for febrile infants. *Pediatrics*. 2012;130(1):e16-e24.
104. Markic J, Jeroncic A, Polancec D, Bosnjak N, Markotic A, Mestrovic J, et al. CD15s is a potential biomarker of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. *European journal of pediatrics*. 2013;172(10):1363-9.
105. Gajdos V, Foix L, Mollet-Boudjemline A, Perreux F, Trioche P, Labrune P. Factors predicting serious bacterial infections in febrile infants less than three months old: multivariate analysis. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2005;12(4):397-403.
106. Kumar V, Singhi S. Predictors of serious bacterial infection in infants up to 8 weeks of age. *Indian pediatrics*. 1994;31:171-80.
107. Chen C-J, Lo Y-F, Huang M-C, Chung R-L, Tang R-B, Wu K-G. A model for predicting risk of serious bacterial infection in febrile infants younger than 3 months of age. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2009;72(10):521-6.
108. Méndez EB, Herrera LP. Children less than 3 months hospitalised due to acute febrile syndrome. 5 years clinical experience. *Revista chilena de pediatria*. 2014;86(4):270-8.
109. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(4):302-8.
110. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, et al. Clinical and Demographic Factors Associated With Urinary Tract Infection in Young Febrile Infants. *Pediatrics*. 2005;116(3):644-8.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Usporediti učinkovitost i dijagnostičku vrijednost različitih biomarkera i demografskih pokazatelja u ranoj dijagnostici ozbiljne bakterijske infekcije (OBI) dojenčadi do 90 dana starosti. Izgraditi klinički model pomoću kojeg se može učinkovitije nego pojedinačnim biomarkerima dijagnosticirati OBI.

**Materijal i metode:** Ispitanici su bila dojenčad mlađa od 90 dana s vrućicom nepoznatog uzroka koja su hospitalizirana od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2015. godine zbog sumnje na OBI te zatim, temeljem otpusne dijagnoze, raspodijeljena u skupinu s OBI ili ostalim bolestima (neOBI). Istraživanje se provodi retrospektivnom presječnom analizom iz medicinske dokumentacije pismohrane Klinike za dječje bolesti KBC Split, a odobreno je od strane Etičkog povjerenstva KBC Split.

**Rezultati:** Od ukupno 181 ispitanika, OBI je imalo njih 70. Najčešća dijagnoza bila je infekcija mokraćnog sustava (68.6%), zatim pneumonija (12.9%), sepsa (11.4%), gastroenterokolitis (5.7%) i meningitis (1.4%). Muški spol pokazao se kao rizični čimbenik za razvoj OBI u ovoj populaciji. Kao nezavisni prediktori ozbiljne bakterijske infekcije pokazali su se broj leukocita, apsolutni broj neutrofila (ANC) i CRP, od kojih CRP ima najveću dijagnostičku vrijednost. Klinički model za dijagnostiku OBI u kojeg su uključeni broj leukocita, CRP, maksimalna izmjerena tjelesna temperatura i spol pokazao je osjetljivost 74.29% i specifičnost 88.29%.

**Zaključci:** C-reaktivni protein (CRP) je superiorniji biomarker u dijagnostici ozbiljne bakterijske infekcije od broja leukocita i ANC. Klinički model pokazao se kao bolji u predviđanju ozbiljne bakterijske infekcije nego pojedinačni markeri. Iako je pokazao visoku osjetljivost i specifičnost, njegovu pravu snagu potrebno je utvrditi validacijskom kohortom.

## **9. SUMMARY**



**Diploma Thesis Title:** The diagnostic value of white blood cell count and CRP in febrile infants younger than 90 days

**Objectives:** To compare efficacy and diagnostic value of different biomarkers and demographic characteristics in the early diagnosis of serious bacterial infection (SBI) of infants younger than 90 days. To build a clinical prediction model with whom it will be possible to diagnose SBI with more accuracy than with independent biomarkers.

**Patients and Methods:** Our patients were infants younger than 90 days presenting with fever without apparent source that were hospitalized between January 1<sup>st</sup>, 2014 and December 31<sup>st</sup>, 2015 with suspicion of having SBI. They were subsequently classified into serious bacterial infection group or other diseases group based on the final diagnosis. Research was accomplished by retrospective cross-sectional analysis of medical records of Department of Pediatrics at University Hospital Centre Split. Ethics Committee of the University Hospital Centre Split approved the study.

**Results:** Out of 181 enrolled patients, SBI was confirmed in 70. The most common diagnosis was urinary tract infection (68.6%), followed by pneumonia (12.9%), sepsis (11.4%), gastroenterocolitis (5.7%) and meningitis (1.4%). Male gender was shown to be a risk factor for SBI in this population. White blood cell count, absolute neutrophil count (ANC) and C-reactive protein (CRP) were confirmed as the independent predictors of serious bacterial infection, with CRP as the best one according to diagnostic capabilities. Clinical prediction model for diagnosing SBI which included white blood cell count, CRP, highest measured fever and gender has shown sensitivity of 74.29% and specificity of 88.29%.

**Conclusions:** CRP is a more superior biomarker in diagnostics of serious bacterial infection comparing to white blood cell count and ANC. Clinical prediction model was shown to be better in predicting SBI than independent biomarkers. Although it showed high sensitivity and specificity, its true strength should be determined using validation cohort.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Matea Vujević

Datum i mjesto rođenja: 9. srpnja 1991. godine, Split

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Marina Getaldića 23, Split

E- mail: matea.vujevic@gmail.com

## **OBRAZOVANJE:**

1998.-2006. Osnovna škola „Split 3“, Split

2006.-2010. Treća gimnazija Split

2010.-2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

Kolovoz 2013. Cancer research program na Odsjeku za patologiju i Odsjeku za urologiju  
Johns Hopkins University, Baltimore MD, SAD – stručna praksa

Kolovoz 2014. Program profesionalne razmjene na Klinici za pedijatrijsku endokrinologiju,  
dijabetologiju, metaboličke bolesti i kardiologiju Kliničke bolnice br 1.  
Pomeranijanskog medicinskog fakulteta, Szczecin, Poljska

## **AKTIVNOSTI:**

2011. / 2012. Demonstrator pri Katedri za histologiju i embriologiju

2011. – 2013. Demonstrator pri Katedri za medicinsku biologiju

2012. – 2015. Demonstrator pri Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju

2011. – 2016. Član studentske udruge CroMSIC

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

Aktivno se služim engleskim jezikom