



FAKULTETI I MJEKËSISË  
DEPARTAMENTI I PEDIATRISË

## **DISERTACION**

Për marrjen e Gradës Shkencore

**“DOKTOR”**

DIAGNOZA E HERSHME E INFEKSIONEVE BAKTERIALE  
NË TERAPINË INTENSIVE PEDIATRIKE DHE NDJEKJA NË  
DINAMIKË E TYRE

Kandidati :

**Dr. Ermela Çelaj**

Udhëheqës Shkencor :

**Prof.Asc. Ilirjana Klironomi**

Tiranë, 2022

**UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË**  
**FAKULTETI I MJEKËSISË**  
**DEPARTAMENTI I PEDIATRISË**

**DISERTACION**

I paraqitur nga

**Dr. Ermela Çelaj**

Për marrjen e gradës shkencore

**“DOKTOR”**

**DIAGNOZA E HERSHME E INFEKSIONEVE BAKTERIALE  
NË TERAPINË INTENSIVE PEDIATRIKE DHE NDJEKJA NË  
DINAMIKË E TYRE**

Mbrohet më dt. 29/ 07/ 2022 para jurisë:

Kryetar	Prof. Ermira Kola
Anëtar (Oponent)	Prof. Asc. Luan Xhelili
Anëtar (Oponent)	Prof. Pëllumb Pipero
Anëtar	Prof. Anila Godo
Anëtar	Prof. Asc. Ridvan Alimehmeti

## ABSTRAKTI

---

**Hyrje:** Identifikimi sa më herët i sepsisit në fëmijë është akoma një nga sfidat e TIP. Përdorimi i biomarkuesve për diagnozën e hershme të sepsisit do të ndikojë drejtpërsëdrejti në prognozë.

**Qëllimi:** Të evidentojë të dhënat epidemiologjike në rastet me sepsis, të vlerësojë aplikimin e biomarkuesve në diagnostikimin e hershëm si dhe përcaktimin e prognozës në sepsis.

**Pacientët dhe metoda:** Studimi është prospektiv. Në studim janë përfshirë të gjithë fëmijët me diagnozë “Sepsis” të shtruar në TIP, QSUT “Nënë Tereza” gjatë periudhës Janar 2011- Dhjetor 2015. U analizuan të dhënat epidemiologjike si dhe vlerat e biomarkuesve për vendosjen e diagnozës së hershme, orientimit terapeutik dhe prognozës. Për këtë qëllim janë zgjedhur në mënyrë të randomizuar një mostër me 60 pacientë me sepsis. Ky grup pacientësh është krahasuar me një grup kontrolli me diagnozë “Bronchiolit”. Për të dy grupet kemi vlerësuar PCT, CRP, PLT, WBC, ditëqëndrimin dhe mortalitetin.

**Rezultate:**Rastet me sepsis përfshinin 11% të fëmijëve të shtruar në TIP me mortalitet 29.1%. SIRS ishte prezent në 54.4% të rasteve, sepsis 35%, shok septik 6.6% dhe MODS 3.89%.Vlerat e larta të PCT shoqërohen me rritjen prej 5.47 herë të shansit për të pasur sepsis.PCT u tregua superiore ndaj CRP, WBC, PLT për të diagnostikuar sepsisin. Niveli i CRP dhe i WBC është i vlefshëm për të diferencuar pacientët me sepsis në krahasim me ato me infeksion viral.

**Konkluzione:** Nivelet e rritura të biomarkuesve PCT dhe CRP janë tregues të prezencës së sepsisit duke qënë superior ndaj WBC, PLT.Vlerat e larta të PCT janë të lidhura me rritjen e shkallës së mortalitetit.

**Fjalët kyç:** sepsis, biomarkues, PCT, CRP

## ABSTRACT

---

**Introduction:** Identifying sepsis in children as early as possible is one of the biggest challenges. The use of biomarkers for early diagnosis of sepsis will directly affect the prognosis.

**Purpose:** To identify epidemiological data of sepsis, to evaluate biomarkers in early diagnosis and to determine the prognosis of sepsis.

**Patients and methods:** The study is prospective. The study included all children with a diagnosis of "Sepsis" admitted to the TIP, UHC "Mother Teresa" during the period January 2011-December 2015. Epidemiological data and biomarker values are analyzed for establishing early diagnosis, therapeutic orientation and prognosis. For this purpose a sample of 60 patients was randomly selected. This group of patients was compared with a control group diagnosis of "Bronchiolitis". For both groups we evaluated PCT ,CRP, PLT, WBC, hospital stays and mortality.

**Results:** Cases of sepsis include 11% of children admitted to TIP with a mortality rate of 29.1%. SIRS was present in 54.4% of cases, sepsis 35%, septic shock 6.6% and MODS 3.89%. High PCT values are associated with a 5.47-fold increase in the chance of having sepsis. PCT was shown to be superior to CRP, WBC, PLT in diagnosing sepsis. CRP and WBC counts are valuable in differentiating patients with sepsis compared with those with viral infection.

**Conclusions:** Elevated levels of the biomarkers PCT and CRP are indicative of the presence of sepsis being superior to WBC, PLT. High PCT values are associated with increased mortality rate.

**Keywords:** sepsis, biomarker, PCT, CRP

## FALENDERIME

---

Dëshiroj të shpreh mirënjohjen time për të gjithë ata që kanë kontribuar në këtë tezë në mënyra të ndryshme.

Veçanërisht dëshiroj të falënderoj udhëheqësen time shkencore, Prof.Asc. Ilirjana Klironomi dhe shefen e Shërbimit të Terapisë Intensive Pediatrike Prof. Ermira Kola.

Udhëzimet tuaja më ndihmuan përgjatë gjithë kohës së kërkimit shkencor dhe punimit të kësaj teze.

Me shumë mirënjohje ju falënderoj për ndarjen bujare të njohurive tuaja shkencore.

Më keni inkurajuar gjatë të gjithë këtij rrugëtimi dhe kam vlerësuar pa fund aftësinë tuaj për të kritikuar në mënyrë konstruktive dhe për të qenë gjithmonë pranë meje, të gatshme për të më ndihmuar.

Falënderoj Dr. Ilir Akshia, pranë Shërbimit të Statistikës për ndihmën e shkëlqyer me analizën statistikore.

Falënderoj kolegët e Shërbimit të Terapisë Intensive Pediatrike për ndihmën e tyre gjatë punës sime në këtë tezë dhe për bashkëpunimin dhe miqësinë e tyre për shumë vite.

Falënderoj familjen time për gjithë dashurinë dhe inkurajimin e tyre.

Falënderoj prindërit e mi që më rritën me dashurinë për shkencën dhe më mbështetën në të gjitha ëndrrat e mia.

# PËRMBAJTJA

---

<b>ABSTRAKTI</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>FALENDERIME</b> .....	<b>5</b>
<b>PËRMBAJTJA</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTA E FIGURAVE</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTA E TABELAVE</b> .....	<b>9</b>
<b>SHKURTIME</b> .....	<b>10</b>
<b>1. HYRJE</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1. Konsiderata të reja rreth sepsisit</b> .....	<b>12</b>
<b>1.2. Patogjeneza e sepsisit dhe e insuficiencës multiorganore</b> .....	<b>16</b>
1.2.1. Përgjigja normale ndaj infeksionit .....	18
1.2.2. Kalimi në sepsis .....	21
1.2.3. Efekti sistematik i sepsisit.....	23
1.2.4. Efektet multiorganore në sepsis .....	26
1.2.5. Mediatorët që shkaktojnë dëmtime celulare.....	28
1.2.6. Mekanizmat me të cilat citokinat shkaktojnë shok: .....	28
1.2.7. Përgjigja hipermetabolike në sepsis .....	30
1.2.8. Ndryshimet metabolike në sepsis.....	30
<b>1.3. Epidemiologjia e rasteve me sepsis në moshat pediatrike</b> .....	<b>31</b>
<b>1.4. Biomarkuesit si diagnozë laboratorike në sepsisin pediatrik</b> .....	<b>34</b>
1.4.1. C-Reaktive Proteina (CRP).....	35
1.4.2. Procalcitonina (PCT) .....	37
1.4.3. Citokinat .....	38
1.4.4. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1) .....	39
1.4.5. CD64.....	40
1.4.6. Analizimi i Kurbave të Koagulimit (Clot Waveform Analysis) .....	40
1.4.7. Growth Arrest-specific Protein 6 (Gas6) .....	41
1.4.8. Angiopoetina.....	42
1.4.9. Soluble Urokinase-type Plasminogen Receptor (suPAR) .....	42

1.4.10. HLA .....	43
<b>1.5. Studimet e së ardhmes .....</b>	<b>43</b>
<b>1.6. Proteomik, Genomika &amp; PCR .....</b>	<b>44</b>
<b>2. QËLLIMI .....</b>	<b>46</b>
<b>3. OBJEKTIVAT .....</b>	<b>47</b>
<b>4. PACIENTËT DHE METODA.....</b>	<b>48</b>
<b>METODA STATISTIKORE.....</b>	<b>48</b>
<b>5. REZULTATE .....</b>	<b>50</b>
<b>5.1 Të dhëna epidemiologjike të sepsisit në Terapinë Intensive të Pediatriisë .....</b>	<b>50</b>
5.1.1 Rastet me sepsis të ndarë sipas viteve. ....	51
5.1.3 Ditëqëndrimi i rasteve me sepsis.....	51
5.1.4 Format klinike të sepsisit .....	52
5.1.5 Mortaliteti.....	53
5.1.6 Mortaliteti sipas viteve në Terapinë Intensive.....	54
<b>5.2 Biomarkuesit në sepsis korrelacioni i tyre me diagnozën dhe prognozën .....</b>	<b>55</b>
<b>6. DISKUTIM .....</b>	<b>68</b>
<b>6.1 Të dhëna epidemiologjike të rasteve me sepsis në Terapinë Intensive të Pediatriisë .....</b>	<b>68</b>
<b>6.2. Biomarkuesit (PCT dhe CRP) në rastet me sepsis dhe bronkiolit .....</b>	<b>73</b>
<b>6.3. Vlerat e CRP, trombociteve dhe leukociteve në sepsis dhe bronkiolit .....</b>	<b>76</b>
<b>6.4. Korelacioni biomarkues -moshë.....</b>	<b>78</b>
<b>6.5 Korelacioni biomarkues – ditë qëndrim .....</b>	<b>79</b>
<b>6.6 Korelacioni biomarkues-mortalitet .....</b>	<b>79</b>
<b>7. PËRFUNDIME .....</b>	<b>82</b>
<b>8. KONKLUSIONE .....</b>	<b>83</b>
<b>10. REFERENCA.....</b>	<b>84</b>

## Lista e figurave

---

FIG. 1 KORELACIONI I SIRS, SEPSIS, SEPSIS I RËNDË, SHOK SEPTIK .....	12
FIG. 2 KASKADA E SEPSISIT .....	13
FIG. 3 KLASIFIKIMI I SEPSIS SIPAS GRAVITETIT DHE KRITERET PËR PËRCAKTIMIN E SECILIT GRUP .....	14
FIG. 4 IDENTIFIKIMI I MODS .....	15
FIG. 5 PIKËZIMI SOFA.....	16
FIG. 6 QSOFA .....	16
FIG. 7 PATOGJENEZA E SHOKUT SEPTIK.....	18
FIG. 8 PASOJAT E AKTIVIZIMIT TË MEDIATORËVE PRO DHE ANTIINFLAMATOR NGA INVADIMI BACTERIAL .....	21
FIG. 9 EFEKTET SISTEMIKE SI REZULTAT I CLIRIMIT MASIV TE CITOKINAVE .....	23
FIG. 10 KASKADA PATFIZIOLOGJIKE E SEPSISIT .....	29
FIG. 11 PREVALENCA E SEPSISIT NË TIP.....	50
FIG. 12 RAPORTI I RASTEVE ME SEPSIS NË KRAHASIM ME SHTRIMET TOTALE .....	51
FIG. 13 RASTET ME SEPSIS NË VITE NË TIP .....	51
FIG. 14 DITËQËNDRIMI I RASTEVE ME SEPSIS NË TIP. ....	52
FIG. 15 MORTALITETI NË SEPSIS .....	53
FIG. 16 MORTALITETI NË TIP TOTAL /SEPSIS .....	54
FIG. 17 SHPERNDARJA E PACIENTEVE ME SEPSIS SIPAS GJINISË.....	56
FIG. 18 BRONKIOLIT DHE SEPSIS SIPAS GJINISË DHE MOSHËS .....	57
FIG. 20 WBC DHE PLT NË SEPSIS NË DITËN E I-RË, III-TË DHE NË DALJE .....	59
FIG. 19 PCT DHE CRP NË DITËN E PARË SIPAS DIAGNOZAVE .....	59
FIG. 21 BE, CRP NË SEPSIS NË DITËN E I-RË, III-TË DHE NË DALJE.....	60
FIG. 22 KURBA ROC E VLERËSIMIT TË CRP DHE PCT NË DITËN E I-RË .....	61
FIG. 23 KURBA ROC E VLERËSIMIT TË CRP, PCT, PLT DHE WBC NË DITËN E I-RË .....	63
FIG. 24 PARAQITJE GRAFIKE E LIDHJES NDËRMJET CRP DHE PCT NË DITËN E I-RË.....	65
FIG. 25 PIRAMIDA E MOSHËS SIPAS DIAGNOZAVE .....	66



## Lista e Tabelave

---

TABELA. 1 SHENJAT VITALE DHE VLERAT LABORATORIKE SIPAS MOSHËS NË SIRS TEK FËMIJËT .....	13
TABELA. 2 FORMAT KLINIKE TË RASTEVE ME SEPSIS .....	52
TABELA. 3 FORMAT KLINIKE TË RASTEVE ME SEPSIS TË NDARË SIPAS VITEVE.....	53
TABELA. 4 LIDHJA MIDIS NR TË ORGANEVE TË PREKURA DHE MORTALITETIT .....	55
TABELA. 5 DIAGNOZAT SIPAS LLOJIT DHE GJINISË .....	56
TABELA. 6 BRONKIOLIT DHE SEPSIS SIPAS GJINISË DHE MOSHËS .....	57
TABELA. 7 BRONKIOLIT DHE SEPSIS: TË DHËNA KLINIKE, LABORATORIKE DHE TË TESTEVE DIAGNOSTIKUESE .....	58
TABELA. 8 KRAHASIMI ME REGRESION LOGJISTIK BINAR MES DIAGNOZËS DHE VLERËS SË PCT .....	60
TABELA. 9 VLERESIMI I ZONES AUC (AAREA UNDER THE CURVE) PËR CRP DHE PCT .....	62
TABELA. 10 KOORDINATAT E KURBËS ROC PËR VLERËSIMIN E CRP DHE PCT NË DITËN E I-RË .....	62
TABELA. 11 VLERESIMI I ZONES AUC (AAREA UNDER THE CURVE) PËR WBC DHE PLT .....	64
TABELA. 12 VLERAT E MARKUESVE CRP DHE PCT NË DITËN E I-RË SIPAS NDARJES SË MOSHËS .....	66
TABELA. 13 KORRELACIONI I CRP DHE PCT NË DITËN E I-RË ME KOHËN E QËNDRIMIT NË TIP .....	67

## Shkurtime

---

ACTH	Hormoni adrenokortikotrop
ALT	Alaninë aminotransferaza
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Sindroma e detresit respirator akut
AST	Aspartate aminotransferazë
CRH	Hormoni i stimulimit të kortikotropinës
CRP	Proteina C-Reaktive
DKA	Ketoacidoza diabetike
Gas6	Growth Arrest-specific Protein 6
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICAM-1	Molekule 1 e adezionit intercelular
ICD-9 CM	Klasifikimi internacional i sëmundjeve
IL	Interleukin
IFN	Interferon
Fc $\gamma$ RI	Fc-gamma receptor 1
G-CSF	Faktori stimulues I kolonisë së granulociteve
KID	Koagulimi intravascular i diseminuar
LCS	Likidi cerebrospinal
LPS	Lipopolisaharidi
MAP	Presioni arterial mesatar
MODS	Sindroma e insuficiencës multiorganore
NO	Oksidi nitric
NOD	Domene të oligomerizimit-nukleotidik
ODIN	Insuficienca organore dhe infeksioni

PAMPs	Modele molekulare patogene
PCT	Procalcitonina
PMNs	Leukocite polimorfonukleare
PRR	Receptorët Njohës të Modeleve
SIRS	Sindromë e përgjigjes sistemike inflamatore
SNP	Polimorfizmi i një nukleotidi të vetëm
SNQ	Sistemi Nervor Qendror
SOFA	Vlerësim Sekuencial i Insuficiencës Organore
sTREM-1	Receptor i tretshëm i shprehur në qelizat mieloide-1
suPAR	Receptor I tretshëm tipi-urokinaze aktivizues I plasminogen
T3	Trijodiotironinë
T4	Tiroksinë
TA	Tensioni Arterial
TBG	Proteina lidhëse e hormoneve të tiroides
TIP	Terapia Intensive Pediatrike
TLR -	Receptorët e Ngjashëm me Toll
TNF $\alpha$ -	Faktori i Nekrozës Tumorale alfa
VCAM-1	Molecule 1 e adhezionit te qelizave vaskulare
WBC	Leukocite

# 1. HYRJJE

## 1.1. Konsiderata të reja rreth sepsisit

Sepsis paraqet një sfidë për sistemin shëndetësor dhe në vecanti atë pediatrik. Kjo për shkak të mënyrës së shpejtë të prezantimit, shpesh me shenja jo tipike; për gravitetin e sëmundjes; sëmundshmerinë dhe vdekshmërinë e lartë që shfaq. <sup>(1.3)</sup> Gjithë kjo tablo specifike e sepsisit do të ndikojë drejtpërdrejt në shpejtësinë e ndërhyrjes dhe menaxhimit e përshtatshëm. Për këtë arsye vazhdimisht janë organizuar diskutime dhe është rishikuar literatura për të gjetur një përkufizim sa më të qartë, me kritere të mirë përcaktuara që menaxhimi të jetë në kohë, i përshtatshëm dhe i unifikuar.

Vendosja e hershme e diagnozës do të ndihmojë në përdorimin e shpejtë dhe adekuat të protokolleve bazë duke ndikuar në këtë mënyrë në një dekurs më të mirë dhe në uljen e vdekshmërisë. <sup>(4.5)</sup>

Përkufizimi i mëparshëm e konsideronte sepsisin si sindromën e përgjigjes inflamatore sistemike në prani të një infeksioni të vërtetuar ose supozuar. Me kriteret e këtij përkufizimi, sepsis konsideroheshin edhe raste të përgjigjeve normale të organizmit ndaj një agresori të jashtëm. Hallkat kryesore të një infeksioni kalojnë nga SIRS, Sepsis, Sepsis i rëndë, dhe Shok Septik.

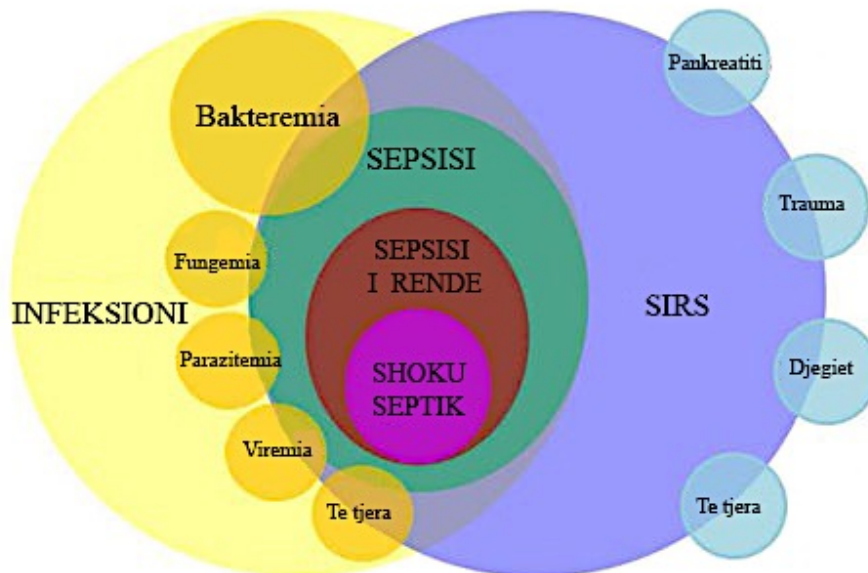


Fig. 1 Korelacioni i SIRS, Sepsis, Sepsis i rëndë, Shok Septik

**SIRS** sipas autorëve (1.3.4.5) përfaqëson një përgjigje sistemike inflamatore që mundet ose jo të shoqërohet me infeksion. Karakterizohet nga prania e dy ose më shumë kritereve të mëposhtme (njëri nga kriteret duhet të jetë temperaturë ose leukocite jonormale):

- ❖ Temperaturë >38.5°C ose <36°C
- ❖ Takikardi ose bradikardi (tab. 1)
  1. Takikardi: frekuenca kardiake më shumë se dy deviacione standarte për moshën
  2. Bradikardia: frekuenca kardiake < percentile i 10-të për moshën
- ❖ Frekuenca respiratore mbi dy deviacione standarte mbi moshën ose ventilim mekanik në sëmundje akute pulmonare (tab.1)
- ❖ Leukocitet e ulura ose të larta për moshën, ose >10% neutrofile imature

Grup Moshë	Frekuenca kardiake (rrahje /min)		Frekuenca Respiratore	Leukocite x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Presioni Arterial Sistolik (mmHg)
	Takikardi	Bradikardi			
Neonat (0-1 javë)	>180	<100	>50	>34	<59
Neonat (1 javë-1 muaj)	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<79
Infant (1muaj-1 vit)	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<75
Fëmijë (1-5 vjeç)	>140	NA	>22	>15.5 or <6	<74
Fëmijë (5-12 vjeç)	>130	NA	>18	>13.5 or <4.5	<83
Adoleshent (12-18 vjeç)	>110	NA	>14	>11 or <4.5	<90

Tabela. 1 Shenjat vitale dhe vlerat laboratorike sipas moshës në SIRS tek fëmijët

Ndërkohë autorët (2.3.4) theksojnë se SIRS nuk është i lidhur gjithmonë me infeksionin. SIRS mund të shkaktohet dhe nga trauma, pankreatit, crregullime autoimmune, vaskulit, tromboembolizëm, ndërhyrje kirurgjikale të mëdha.

**Sepsis** është përkufizuar si sindromë e përgjigjes sistemike inflamatore (SIRS), por me etiologji infektive të njohur e karakterizuar nga prezenca e mikroorganizmave (bakterie, fungi, viruse) dhe e produkteve të tyre toksike në gjakun qarkullues (infeksion i dokumentuar).



Fig. 2 Kaskada e Sepsisit

Shumë përkufizime e diferencojnë më tej sepsisin në varësi të agresivitetit dhe përgjigjes ndaj terapisë.

**Sepsis i rëndë** – Sepsis konsiderohet i rëndë kur shoqërohet me disfunktion kardiovaskular, sindromën e detresit respirator akut (ARDS) ose disfunktion të dy ose më shumë organeve të përcaktuara në MODS. (7.8.9)

**Shoku septik** i referohet sepsisit me disfunktion kardiovaskular, i cili persiston pavarësisht administrimit të  $\geq 40$  ml/kg likid isotonik për një orë. Klinikisht identifikohet si hipotension me MAP  $< 65$  mmHg, që ka nevojë për vazopresorë të mbahet mbi këtë vlerë dhe me laktate  $>2$  mmol/L pavarësisht boluseve të perfuzioneve mbi 40ml/kg gjatë orës së parë. (1.4.6)

**Shok septik refraktar**: Janë dy tipe: shoku septik refraktar ndaj likideve kur disfunzioni kardiovaskular persiston pavarësisht administrimit të paktën 40- 60 mL/kg likide; dhe shok septik katekolaminë- rezistent kur shoku persiston pavarësisht terapisë me dopaminë mbi 10 mcg/kg/min dhe/ose katekolaminat me veprim të drejtpërdrejtë (epinefrinë, norepinefrinë).

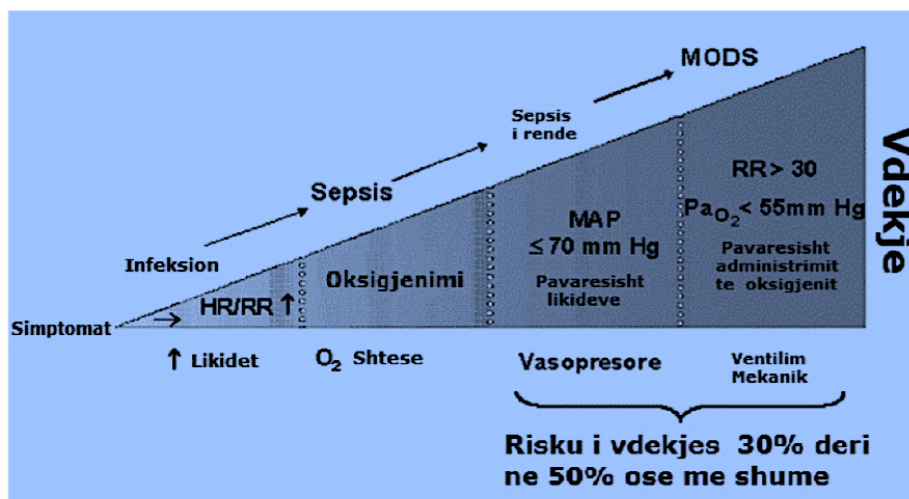


Fig. 3 Klasifikimi i sepsis sipas gravitetit dhe kriteret për përcaktimin e secilit grup

**Sindroma e Insuficiencës Multiorganore (MODS)** përkufizohet si disfunktion i dy ose më shumë organeve, kriteret bazë të së cilës janë: (Fig.4)

- ❖ Kardiovaskular – Hipotension ose nevoja për një vazoaktiv për të ruajtur tensionin arterial; ose dy nga kriteret e mëposhtme: acidozë metabolike, rritje e laktateve arteriale, oliguri, ose zgjatje e rimbushjes kapilare.
- ❖ Respiratore – Presioni i oksigjenit arterial / Fraksionin e oksigjenit të inspiruar ( $PaO_2/FiO_2$ )  $< 300$ ; Presioni i  $CO_2$  arterial ( $PaCO_2$ )  $> 20$ mmHg mbi limitin e sipërm të normës; nevoja për  $FiO_2 > 50$  % për të ruajtur saturimin  $\geq 92\%$ ; ose nevoja për ventilim mekanik.

- ❖ Neurologjike - GCS  $\leq 11$  ose alterim i menjëhershëm i statusit mendor.
- ❖ Hematologjike – PLT  $< 80000$ / microL ose rënie me 50% nga vlera më e lartë e tre ditëve të fundit të PLT, KID, koagulopati nga konsumi e diagnostikuar nga hemorragjia, trombocitopenia, zgjatja e PT, aPTT dhe prezenca e fibrinolizës (ulje e fibrinogjenit me rritje të produkteve të degranulimit të fibrinës) që është një manifestim hematologjik i zakonshëm i sepsisit.
- ❖ Renal – Kreatinina  $\geq 2$  herë limitin e sipërm të normës për moshën.
- ❖ Hepatike – Bilirubina totale  $\geq 4$  mg/dL (përvec neonatit) ose ALT  $> 2$  herë limitin e sipërm për moshën.

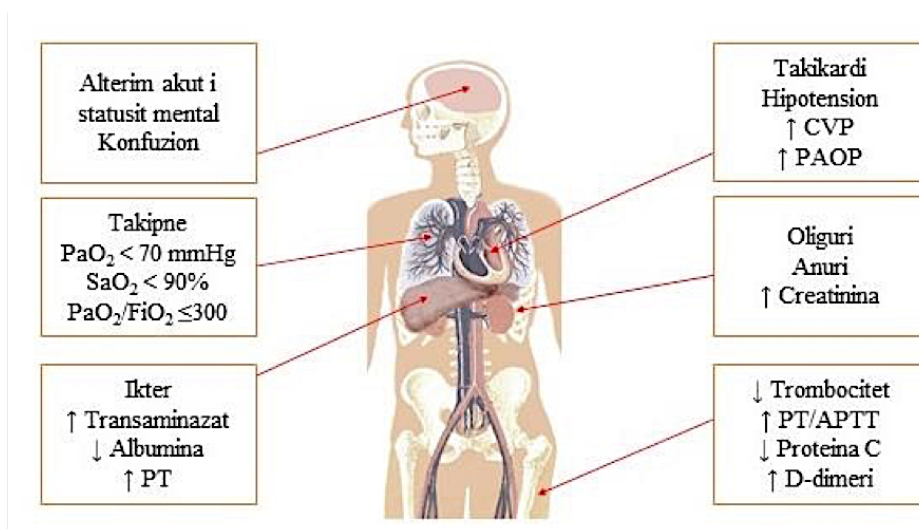


Fig. 4 Identifikimi i MODS

Ndryshe nga përkufizimi i dikurshëm, sipas vlerësimeve të reja të përcaktuar në Konsensusin e fundit kriteret klinike dhe laboratorike të sepsisit sipas ACCP (American College of Chest Physician) dhe SCCM (Society of Critical Care Medicine) për përkufizimin e sepsisit u referua se “Sepsis” konsiderohet një disfunkcion organor jetë-kërcënues i shkaktuar nga një përgjigje jo e pershtatshme ndaj një infeksioni”. (2.5.6.7)

Ky disfunkcion organor vlerësohet duke përdorur SOFA-score (Vlerësim Sekuencial i Insuficiencës Organore). Kemi disfunkcion organor jetë-kërcënues kur SOFA-score merr 2 ose më shumë pikë, gjë që mbart një vdekshmëri rreth 10% (Fig. 5). Një risi tjetër është futja e q-SOFA (quick SOFA), një pikëzim klinik që bën të mundur një vlerësim të shpejtë të pacientit, kur akoma nuk kemi rezultatet e matjeve dhe ekzaminimeve pjesë të pikëzimit SOFA, pikëzim ky i rëndësishëm për vlerësimin në kohë të sepsisit jashtë Terapisë Intensive.

Pikëzimi SOFA	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg) ose	<400	<300	<220	<100
SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	221-301	142-220	67-141	<67
Trombocitet (*10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	<150	<100	<50	<20
Bilirubina (μmol/L)	20-32	33-101	102-204	>204
Hipotension	TAM* <70	dopaminë ≤5 ose çdo dozë dobutamine**	dopaminë >5 ose noradrenalinë ≤ 0.1	dopaminë >15 ose noradrenalinë >0.1
Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
Creatinina (μmol/L) ose	110-170	171-299	300-440	>440
Debiti urinar (mL/ditë)			<500	<200

Fig. 5 Pikëzimi SOFA

q-SOFA merr në konsideratë tre komponentë: frekuenca respiratore, alterimi i ndërgjegjes dhe tensioni arterial, megjithatë duhet nënvizuar që akoma nuk janë vendosur vlerat e referencës që do përdoren për fëmijet (Fig.6). Pacientët të cilët dyshohen për një infeksion të mundshëm dhe plotësojnë të paktën 2 nga kriteret e qSOFA, kanë më shumë gjasa të zhvillojnë ose të kenë gjëndje septike. (2.8)



Fig. 6 qSOFA

## 1.2. Patogjeneza e sepsit dhe e insuficiencës multiorganore

Megjithë përdorimin korrekt të kalendarit të vaksinimit dhe përdorimit të medikamenteve farmakologjike, infeksionet të cilat shkaktojnë sepsis dhe që mund të progredojnë në sepsis ose shok septik shpesh shoqërohen me vdekje. Spektri i sepsit varion nga bakteremia ose intoksikimi me shenja të hershme të kompromentimit cirkulator, përfshirë këtu takikardinë, takipnenë, vazodilatacionin periferik dhe temperaturën (ose hipoterminë) deri në kolapsin e plotë cirkulator me insuficiencë multiorganore dhe vdekje. (9.11)

Sepsisi pediatrik ashtu si edhe sepsisi në të rritur, konsiderohet si një spektër crregullimesh,



të cilat janë rezultat i një infeksioni bakterial, viral, fungal ose parazitar si dhe të produkteve toksike të këtyre mikroorganizmave. Bakteriet dhe viruset janë patogenët më të zakonshëm të identifikuar. <sup>(8.9)</sup> Termat bakteremi, viremi, fungemi dhe parazitemi i referohen invadimit të gjakut nga këto mikroorganizma, që mund të shoqërohen me temperaturë, por nuk kanë shenja ose simptoma të tjera të kompromentimit cirkulator ose të keq-perfuzionit ose disfuzionit në stadi terminale.

Diagnostikimi dhe ndërhyrja e hershme përmirësojnë qartazi ecurinë e fëmijëve dhe infantëve me infeksione që mund të shkaktojnë sepsis. <sup>(3.7.10)</sup> Sepsisi është një sfidë për tu menaxhuar si për ato që kujdesen për infantë edhe për ato që kujdesen për fëmijë më të rritur. Normalisht ka një ekuilibër midis organizmit të fëmijës dhe mikroorganizmave që ndodhen në lëkurë, mukoza si dhe në ambientin përreth.

Kur ky ekuilibër midis këtyre mikroorganizmave patogene dhe mekanizmave mbrojtës të organizmit prishet zhvillohet infeksioni. <sup>(2.3)</sup> Prezenca e infeksionit dhe graviteti i tij janë të lidhura ngushtë me agresivitetin e mikrobit patogen, aftësinë e tij për të mposhtur mekanizmat mbrojtës të organizmit si dhe mekanizmat mbrojtës të organizmit. <sup>(2.3.4.9)</sup>

Shumë faktorë mund të ndikojnë në prezencën si dhe përhapjen e infeksionit. Moshë është e njohur si një nga faktorët kryesorë të rrezikut të sëmundjeve infektive. Në situata të caktuara, në imunodeficiencë (e lindur ose e fituar), në shtatëzani, ndërhyrje kirurgjikale, gjendje të ndryshme emocionale, moshë 3 muaj-3 vjeç, përdorimi i kateterëve venozë, urinar, procedura invazive, intubimi predispozojnë prishjen e ekuilibrit host-mikrobvrasës. <sup>(9.10.11)</sup>

Sepsis është një përgjigje inflamatorë ndaj një invadimi mikrobial. Kjo përgjigje inflamatorë, e cila ka si qëllim të luftojë dhe të kufizojë përhapjen e agjenteve infektive shkakton ndryshime komplekse imune, koagulative dhe cirkulatore, të cilat mund të përparojnë drejt një insuficiencë organore që njihet edhe si shok septik.

Përgjigja normale e organizmit ndaj një infeksioni është një proces kompleks që ka si qëllim të lokalizojë dhe kontrollojë invadimin bakterial dhe nga ana tjetër të fillojë riparimin e indeve të dëmtuara. Ajo përfshin aktivizimin e qelizave fagocitare indore dhe qarkulluese si edhe gjenerimin e mediatorëve pro-inflamatorë dhe anti-inflamatorë. Sepsis kemi atëherë kur përgjigja ndaj një infeksioni është e gjeneralizuar dhe përfshin edhe indet normale në distancë nga vatra primare e infeksionit. <sup>(10.11)</sup>

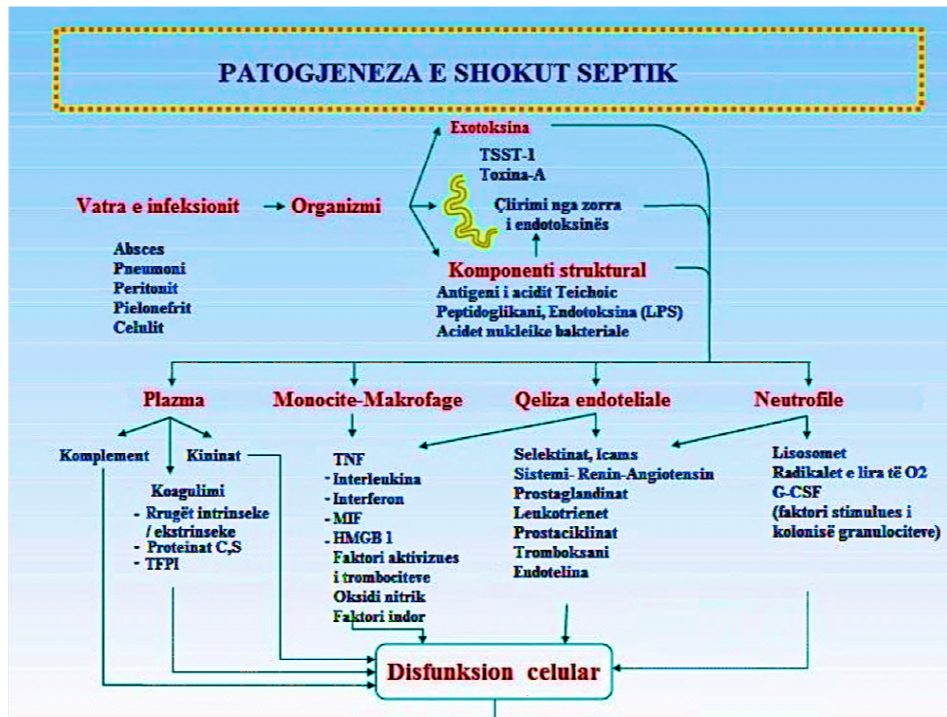


Fig. 7 Patogjeneza e shokut septic

### 1.2.1. Përgjigja normale ndaj infeksionit

Përgjigja mbrojtëse normale e organizmit ndaj një infeksioni fillon me imunitetin e lindur, në vecanti me makrofagët, të cilët njohin komponentë të mikroorganizmave dhe lidhen me to. Ky sistem ka aftësinë të përgjigjet shpejt një game të gjërë mikroorganizmash. Ai lufton infeksionin në pikën e hyrjes, sinjalizon sistemet e tjera imunitare dhe i lë kohë sistemit imun humoral (adaptiv), limfociteve T dhe B antigen-specifike të aktivizohen.

Përgjigja imunitare e lindur nxitet nga aktivizimi i qelizave fagocitare si makrofaget e linjës monocitare, Natural Killer, qelizat dentritike dhe qelizat endoteliale, të cilat janë të pajisura me elementë njohës dhe lidhës për patogenet ose komponentët specifik të tyre. Është e rëndësishme të theksohet se njohja e sinjaleve mikrobike kërkon një sistem receptorësh, të cilët njohin komponente strukturale të mikroorganizmave që nuk preken nga evolucioni, në këtë mënyrë mikroorganizmi nuk ka mundësi që të shpëtojë sistemit imun nëpërmjet variabilitetit të tij gjenetik. Këto struktura të mikroorganizmave që nxisin përgjigjen imune janë emërtuar modele molekulare patogene (PAMPs /pathogen-associated molecular patterns). Këtu përfshihen lipopolisaharidi (LPS) dhe peptidoglikani, përbërës të murit qelizor, ADN dhe ARN-ja mikrobiale. <sup>(12.14)</sup>

Receptorët e imunitetit të lindur, të cilët njohin PAMPs sinjalizues të mikroorganizmave patogjen njihen si Receptorët Njohës të Modeleve (PRR/Pattern recognition receptor), të

cilët ndodhen në sipërfaqen e qelizave të imunitetit të lindur. Ekzistojnë tre familje të receptorëve njohës të Modeleve (PRR). Kryesorët janë: Receptorët e Ngjashëm me Toll (TLR); proteinat e pasura me leucinë me domene të oligomerizimit-nukleotidik (NOD); helikazat e ngjashme me Genin I i induktueshëm nga acidi-retinoik (RIG-I).<sup>(12,14)</sup>

### *1.2.1 a. Receptorët Toll-like (TLR)*

Morën këtë emër për shkak të ngjashmërisë me receptorin Toll të mizave të frutave *Drosophila*. Te gjitarët janë identifikuar 11 TLR të ndryshme. Nga këto më i studiuar është TLR4, i cili është përgjegjës për reagimin e imunitetit të lindur ndaj endotoksinës (LPS) në invadimet e organizmit nga bakteve gram negative si edhe TLR2, i cili njih peptidoglikanin e murit qelizor të bakteveve gram pozitive. Në një pjesë të rasteve TLR njohin vetë ligandet e tyre të mikroorganizmat, por në raste të tjera ato kanë nevojë për bashkëveprim me molekula të tjera të sipërfaqes së qelizave të sistemit imun ose për krijimin e homodimereve psh. dy TLR4 ose heterodimere, psh një TLR2 dhe një TLR6.<sup>(12,13)</sup>

Receptorët TLR kanë lokalizime të ndryshme subqelizore. TLR2 dhe TLR 04 janë të vendosur në sipërfaqen e qelizave të imunitetit të lindur, nga ku bien direkt në kontakt me materialet e murit qelizor të mikrobeve. Ndërsa TLR3 dhe TLR9 janë të vendosur brënda endosomeve dhe bien në kontakt me ligandet e tyre që vijnë nga produktet e lizës së mikroorganizmave të fagocituara. Gjithsesi shumica e mikroorganizmave prezantohen me më shumë se një ligand për receptorët TLR, duke aktivizuar një numër receptorësh TLR, duke mundësuar një numër përgjigjesh ndaj klasave të caktuara të patogeneve.<sup>(14)</sup>

### *1.2.1 b. Sinjalizimi TLR*

Receptorët TLR bëjnë të mundur aktivizimin qelizor dhe prodhimin e mediatorëve inflamatorë nëpërmjet transduktimit të sinjalit intraqelizor, produkt përfundimtar i të cilit është aktivizimi i faktorëve transkriptues, të cilët zhvendosen në bërthamë dhe modulojnë transkriptimin e geneve target. Faktori kryesor transkriptues në inflamacion është faktori nuklear NFκB, i cili rrit transkriptimin e gjeneve për mediatorët e inflamacionit si TNF-α, IL, ciklooksigenaza e geneve të chemokinave (ICAM-1), të molekulave të adezionit të qelizave vaskulare (VCAM-1) dhe oksidit nitric (NO).

Të gjithë TLR-të realizojnë sinjalizimin brënda qelizor nëpërmjet molekulës adaptore MyD-88, me përjashtim të TLR3. Elementët e ndërmjetëm të rrugës sinjalizuese, të cilët në të ardhmen do të jenë objekt studimi për futjen e terapive imunomodulatore në trajtimin e sepsisit ose sëmundjeve inflamatore tashmë janë identifikuar.

Aktivizimi i TLR mund të nxisë një përgjigje të shpejtë inflamatorë, por rruga e sinjalizimit TLR kontrollohet në nivele të shumta. Disa nga molekulat rregullatore gjenden në plazëm

dhe në inde, të tjerat janë në rrugën sinjalizuese të TLR dhe induktohen nga aktivizimi i saj, duke bërë në këtë mënyrë feed-back negativ. <sup>(14.15)</sup>

Duhet pasur parasysh edhe ekzistenca e fenomenit të tolerancës ndaj endotoksinave. Është vënë re se gjatë zhvillimit të sepsisit krahas fazës së hershme të një përgjigje të fuqishme inflamatorë nga imuniteti i lindur ekziston edhe faza e një frenimi relativ të imunitetit, fazë në të cilën individi bëhet vulnerabel ndaj përhapjes së infeksionit. Gjatë kësaj faze të dytë të përhapjes së infeksionit, përgjigja inflamatorë është më e vakët dhe infeksioni përhapet në heshtje.

Ky fenomen njihet si “tolerancë ndaj endotoksinës”. Toleranca ndaj endotoksinës mund të jetë zhvilluar si një mekanizëm mbrojtës i organizmit për të shmangur shkatërrimin e tij nga stuhia e citokinave. Megjithatë ajo mund të shërbejë si një terren ndërhyrjeje terapeutike për të përmbysur tolerancën dhe për të përforcuar përgjigjen e imunitetit të lindur me shpresën e përmirësimit të mbijetesës pas sepsisit. Sinjalet nxitëse për imunitetin e lindur mund të vijnë si nga organizmi, si rezultat i dëmtimeve indore (p.sh., produkte të lizës qelizore, të koagulimit dhe nga kaskada e komplementit) ashtu edhe nga materiale ekzogjene, të cilat janë molekulat e sipërfaqes së mikroorganizmave. Nëpërmjet këtij mekanizmi të nxitjes së sistemit imun si nga faktorë të brëndshëm edhe të jashtëm shpjegohet ngjashmëria ndërmjet sindromit septik dhe SIRS me origjinë jo infektive që precipitohet nga një traumë ose djegie. <sup>(10.15.18)</sup>

Qelizat e aktivizuara më pas sekretojnë mediatore inflamatorë duke përfshirë këtu citokinat si faktori i nekrozës tumorale (TNF- $\alpha$ ), IL-1, IL-6, prostaglandina dhe histamina. Këto mediatore veprojnë më pas në endotelin vaskular duke ndërmjetësuar çlirimin e Oksidit Nitrik (NO) dhe ky i fundit vazodilacionin, rritjen e permeabilitetit vaskular dhe grumbullimin e polimorfonuklearëve në hapësirën indore. Edhe kaskada e koagulimit aktivizohet lokalisht nëpërmjet rritjes së shprehjes së faktorit indor dhe uljes së shprehjes të trombomodulinës dhe produktit të saj antitrombotik - proteina C aktive. <sup>(12)</sup>

Në sepsis kjo përgjigje lokale bëhet e gjeneralizuar. Vazodilatacioni është sistematik dhe shkakton hipotension, shunte dhe ulje të perfuzionit indor me oksigjen. Rritja e permeabilitetit vaskular për shkak të veprimit të mediatorëve inflamatorë dhe apoptoza e qelizave endoteliale con në prishje të integritetit vaskular dhe fillimin e eksudatit proteinik dhe edemave. Koagulimi intravaskular i diseminuar shoqërohet me mikrotrombe në vazat e vogla, konsumim të faktorëve të koagulimit dhe ndërlikohet më pas me koagulopati. Nga aktivizimi i neutrofileve dhe nga efekti indor i oksidit nitrik prodhohen radikale të lira të oksigjenit, të cilat dëmtojnë më tej metabolizmin qelizor. Të gjitha këto dëme akumulohen dhe përkeqësojnë prognozën duke rritur rriskun për mortalitet. I gjithë ky proces i përgjigjes ndaj infeksionit rregullohet nga një bashkëveprim i koordinuar i mediatorëve pro dhe anti-inflamatorë të sekretuar nga makrofagët, të cilët janë aktivizuar nga invadimi bakterial i indeve.

Mediatorët proinflammatorë përfshijnë: Faktorin e Nekrozës Tumorale alfa (TNF $\alpha$ ) dhe Interleukinën-1 (IL-1), të cilët kanë të përbashkët një tërësi efektsh biologjike si temperatura, hipotensioni, aktivizimi i proteinave të fazës acute të inflamacionit, aktivizim të koagulimit dhe të fibrinolizës, degranulim të neutrofileve, leukocitozë, rritje të hormoneve të stresit dhe shtim të glukoneogenezës dhe lipolizës. Sekretimi i TNF $\alpha$  është autokrin ndërsa citokinat jo. TNF rrit nivelin e mediatorëve të tjerë nëpërmjet mekanizmit parakrin. Ky ambient pro-inflamator con në rekrutimin e më shumë polimorfonuklearëve dhe makrofagëve.

Mediatorë anti-inflamatorë konsiderohen citokinat, të cilat frenojnë prodhimin e TNF $\alpha$  dhe IL-1. Këto mediatorë frenojnë sistemin imun nëpërmjet frenimit të prodhimit të citokinave nga mononuklearët dhe nga qelizat T-helper të induktuara nga monocitet. Gjithsesi efekti i tyre mund edhe mos të jetë antiinflamator universal. Si për shembull IL-10 dhe IL-6, rrisin funksionin e qelizave B (proliferim dhe sekretim të imunoglobulinave) dhe nxisin krijimin e qelizave T - cytotoksike. (3.7.10)

Balanca e mediatorëve pro dhe anti-inflamatorë rregullon procesin inflamator përfshirë këtu aderencën, kemotaksisin dhe fagocitozën e bakteve invaduese, vrasjen e bakteve dhe fagocitozën e mbetjeve të indeve të dëmtuara. Nëse mediatorët janë të balancuar dhe infeksioni fillestar tejkalohet do të rivendoset homeostaza. Rezultati përfundimtar do të jetë riparimi dhe shërimi i indeve.

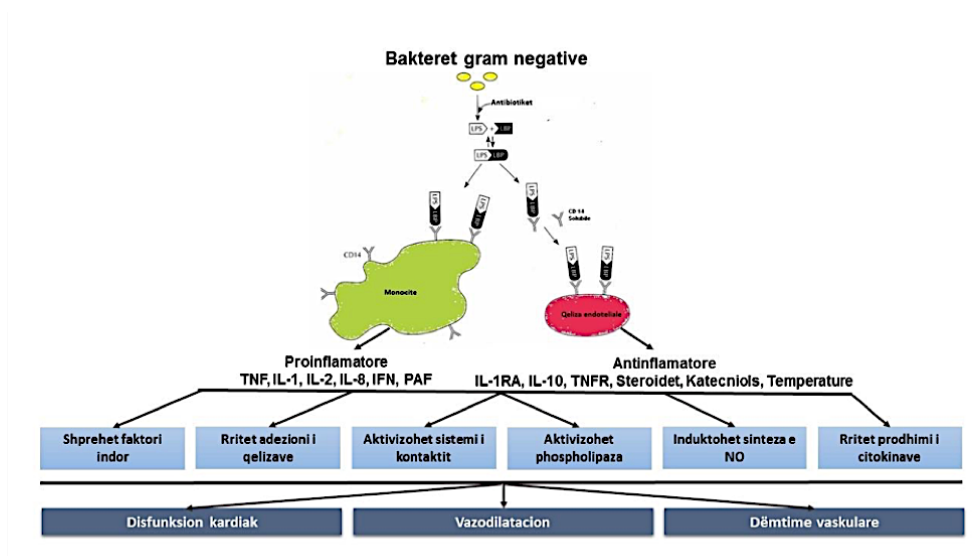


Fig. 8 Pasojat e aktivizimit të mediatorëve pro dhe antiinflamator nga invadimi bacterial

### 1.2.2. Kalimi në sepsis

Sepsisi ndodh kur clirimi i mediatorëve pro-inflamatorë në përgjigje ndaj një infeksioni i tejkalon kufijnjtë lokale duke cuar në një përgjigje më të përgjithshme. Kur ndodh një proces

i tillë si përgjigje ndaj një shkaku jo infeksioz (p.sh, pankreatit ose traumë), procesi njihet si Sindromi i Përgjigjes Inflammatorë Sistemike (SIRS).

Sepsisi mund të konceptohet edhe si inflamacion intravaskular malinj. Malinj sepse është i pakontrolluar, i parregulluar dhe i vetë-mbështetur. Intravaskular sepse mediatorët e hapësirës intersticiale shpërndahen më gjërë nëpërmjet gjakut. Inflammator sepse përgjigja septike përbën një ekzagjerim të një përgjigjeje inflamatorë normale. Akoma nuk është e qartë se përse përgjigja immune, e cila normalisht duhet të ishte e lokalizuar shpërndahet përtej nivelit lokal dhe shkakton sepsis. Ka të ngjarë që është pasojë e një bashkëveprimi shumë faktorësh, si ato që kanë të bëjnë me mikroorganizmin shkaktar ose me produktet e tyre toksike, clirimin e sasive të mëdha të mediatorëve proinflammatorë dhe aktivizimin e komplementit, por edhe me prirjen genetike për të zhvilluar sepsis. (3.7.10)

#### 1.2.2.a. Efektet e mikroorganizmave

Komponentët e murit qelizor bakterial dhe produktet bakteriale mund të kontribuojnë në ndërlikimin e një infeksioni lokal me sepsis. Kjo është mbështetur nga observimet e mëposhtme:

- ❖ Në gjakun e pacientëve me sepsis është gjetur endotoksina.
- ❖ Nivele të larta plazmatike të endotoksinës janë shoqëruar me shok dhe insuficiencë multiorganore.
- ❖ Eshtë parë që infuzioni i endotoksinës në njerëz është shoqëruar me shfaqjen e shenjave të sepsisit përfshirë këtu aktivizimin e sistemit të komplementit, të koagulimit dhe atë fibrinolitik.

#### 1.2.2.b. Sasia e madhe e mediatorëve pro-inflammatorë

Sasi të mëdha mediatorësh proinflammatorë të cliruara në pacientë me sepsis kalojnë në rrymën e gjakut duke kontribuar në progredimin e infeksionit lokal në sepsis. Këtu futen TNF $\alpha$  dhe interleukina-1 (IL-1), niveli plazmatik i të cilave ka një pikë të hershëm dhe më pas bie në nivele të padetektueshme. Të dhënat që provojnë se TNF $\alpha$  ka një rol të rëndësishëm në zhvillimin e sepsisit janë: niveli i lartë i TNF $\alpha$  në pacientët me shok septik krahasuar me ato me shok jo-septik; futja e TNF $\alpha$  në qarkullim shkakton simptoma të ngjashme me ato të observuara në shokun septik, dhe antikorpet anti-TNF $\alpha$  i mbrojnë kafshët nga nivelet letale të endotoksinave. Nivelet e larta të TNF $\alpha$  në rastet me sepsis janë pjesërisht për shkak të lidhjes së endotoksinës me proteinën lidhëse të lipopolisaharidit (LPS) dhe transferimit të saj te CD14 e makrofagëve, e cila stimulon clirimin e TNF $\alpha$ . (11.13.15)

### 1.2.2.c. Aktivizimi i komplementit

Sistemi i komplementit është një kaskadë proteinash që ndihmon në pastrimin e agjentëve patogen nga organizmi. Është parë që aktivizimi i sistemit të komplementit luan një rol të rëndësishëm në zhvillimin e sepsisit ndërsa frenimi i kaskadës së komplementit ul inflamacionin dhe përmirëson mortalitetin në modelet e kafshëve.

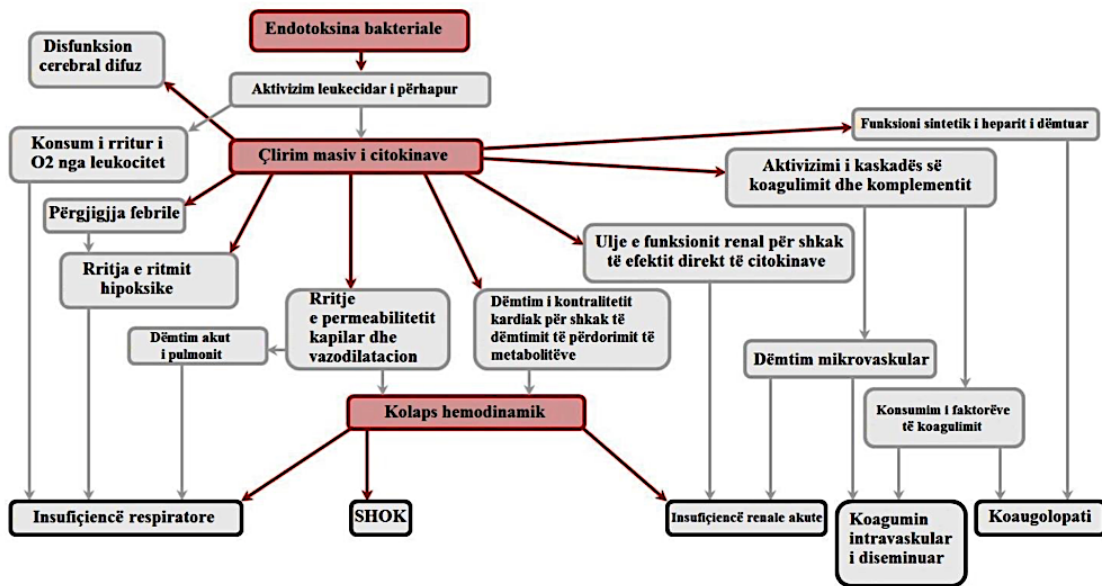


Fig. 9 Efektet sistemike si rezultat i çlirimit masiv të citokinave

### 1.2.2.d. Prirja gjenetike

Forma më e zakonshme e variacionit gjenetik është polimorfizmi i një nukleotidi të vetëm (SNP /single nucleotide polymorphism). SNP-të janë zëvendësime të qëndrueshme të një baze të vetme, të cilat kanë një shpeshësi prej më shumë se 1% në të paktën një popullatë dhe janë të shpërndarë në genome përfshirë zonat e promotorëve dhe ato intergenike. Por vetëm 2-3% alterojnë funksionin dhe shprehjen e një geni. Numri total i SNP-ve në genomën humane është më shumë se 10 milion. Ato përdoren si markues gjenetik. <sup>(10-16)</sup>

SNP të ndryshme janë të shoqëruara me shkallë të ndryshme ndjeshmërie ndaj infeksionit dhe me prognozë jo të mirë. Ato përfshijnë SNP të geneve që kodojnë citokinat (TNF, IL-10, IL-8, IL-1, IL-6; INF  $\gamma$ ), receptorët e sipërfaqeve të qelizave (CD14; MD2; TLR 2,4; dhe Fc-gamma receptor); ligandet e lipopolisaharideve; lektina lidhëse e manosës; proteina 70 e shokut të nxehtësisë; ACE-I; Inhibitori i Plasminogjenit Aktivizues; caspase-12.

### 1.2.3. Efekti sistematik i sepsisit

Kur përgjigja është e gjeneralizuar shkaktohen dëmtime qelizore masive të përhapura.

**Dëmtimi qelizor** është pararendës i disfunkcionit të organit. Mekanizmi i dëmtimit qelizor nuk njihet mirë, por ekzistenca e tij është provuar në studimet e autopsive ku janë vënë re dëmtime masive të shpërndara të qelizave endoteliale dhe atyre parenkimale. Mekanizmat e propozuara të dëmtimit qelizor janë: ishemia indore (pamjaftueshmëria e oksigjenit krahasuar me nevojat), dëmtimi i qelizës (dëmtimi i drejtpërdrejtë qelizor nga mediatorët proinflamatorë) dhe alterimi i apoptozës.

**Ishemia indore:** Në sepsis ndodhin dëmtime të endotelit dhe mikrocirkulatore. Dëmtimet e endotelit janë pasojë e bashkëveprimit ndërmjet qelizave endoteliale dhe leukociteve polimorfonukleare të aktivizuara (PMNs). Sekretimi i radikaleve të oksigjenit, enzimave litike dhe substancave vazoaaktive në mjedisin ekstraqelizor con në dëmtimin e qelizave endoteliale. Lezionet mikrocirkulatore janë rezultat i disbalancës ndërmjet sistemit fibrinolitik dhe atij prokoagulant, të cilët janë njëkohësisht aktiv gjatë sepsisit.

Këto leziona zvogëlojnë sipërfaqen indore të shkëmbimit të oksigjenit me pasojë isheminë indore dhe dëmtimin qelizor. Krahas tyre në sepsis edhe vetë eritrocitet bëhen më rigide dhe humbasin aftësinë e tyre për tu deformuar brënda sistemit mikrocirkulator duke ulur fluksin e gjakut dhe oksigjenimin e indeve. <sup>(3.7.10)</sup>

**Dëmtimi citopatik:** Mediatorët proinflamatorë dhe/ose produkte të tjera të inflamacionit mund të shkaktojnë disfunktion mitokondrial të induktuar nga sepsisi nëpërmjet një tërësie mekanizmash, duke përfshirë frenimin direkt të komplekseve enzimatike të sistemit respirator, dëmtimin nëpërmjet stresit oksidativ dhe shkatërrimin e ADN-së mitokondriale. Këto lloj dëmtimesh mitokondriale shkaktojnë citotoksicitet. <sup>(3.4.7.8.10)</sup>

**Apoptoza:** Procesi i vdekjes së programuar qelizore, nëpërmjet të cilës eliminohen qelizat e plakura dhe jo funksionale është procesi nëpërmjet të cilit frenohet inflamacioni pasi infeksioni është neutralizuar. Gjatë sepsisit, citokinat proinflamatore mund ta ngadalësojnë apoptozën e makrofagëve dhe neutrofileve të aktivizuara, duke e zgjatur në këtë mënyrë veprimin e tyre inflamator me pasojë shfaqen e insuficiencës multiorganore. Sepsisi gjithashtu indukton apoptozë të theksuar të qelizave dendritike dhe limfociteve, duke alteruar në këtë mënyrë efikasitetin e përgjigjes imune dhe pastrimin e mikroorganizmave infektues. <sup>(10.11.13.)</sup>

**Imunosupresioni:** Në observimet klinike është vënë re që përgjigja e tepruar inflamatorë në sepsis ndiqet nga faza e imunosupresionit.

### **Por çfarë ndodh me sistemin kardiovaskular gjatë sepsisit?**

**Miokardi:** pavarësisht rritjes së debitit kardiak, e cila është një përgjigje karakteristike ndaj një situatë inflamatorë, në sepsis haset shpesh deprimimi paradoksal i miokardit. Klinikisht kjo manifestohet me mos rivendosje të tensionit pavarësisht perfuzioneve dhe katekolaminave të dhëna për të ruajtur perfuzionin indor, dilatim të ventrikujve dhe



reduktim të fraksionit të ejsionit. Ulja e kontraktilitetit të miokardit është e rikthyeshme dhe rikuperohet brenda 7-10 ditëve. Kjo mendohet se ndodh si pasojë e crregullimit të clirimit dhe rikapjes së  $Ca^{2+}$  nga kanalet e  $Ca^{2+}$  voltazh vartëse në retikulumin sarkoplazmatik. Reduktimi i këtyre receptorëve në fazën hipodinamike mund të shkaktojë ulje të clirimit të  $Ca^{2+}$  nga retikulumi sarkoplazmatik, uljet e sasia e  $Ca^{2+}$  në dispozicion të proteinave kontraktile dhe uljet për rrjedhje fuqia kontraktuese, pra dobësohet funksioni sistolik. Kjo shoqërohet edhe me vonim të rikapjes së  $Ca^{2+}$  nga citozoli në retikulum sarkoplazmatik duke vonuar në këtë mënyrë fillimin e relaksimit dhe për rrjedhje diastolën. Mekanizmi që ul numrin e këtyre kanaleve është pasojë e citokinave deprimuese të miokardit psh, TNF ose IL1. (3.7.10.13.16)

**Qarkullimi sistematik:** Sepsisi shoqërohet me një vazodilatacion sistematik dhe ulje të përgjigjes së sistemit vaskular si pasojë e kaskadës inflamatorë. Nuk dihet se cili prej faktorëve ka kontributin kryesor, por të gjithë prej faktorëve të mëposhtëm ndikojnë: aktiviteti i adrenoreceptorëve, alterimi i potencialit membranor, aktiviteti i kanaleve të kaliumit të varura nga ATP-ja, prostaglandinat, tromboksani dhe leukotrienet. NO mbetet faktori më i studiuar si shkaktar i vazodilatacionit në sepsis. NO prodhohet nga L-arginina nëpërmjet enzimës NO sintetazë (NOS), të cilat ndodhen në endotel (EONS), qelizat neuronale (nNOS) dhe në makrofagët e muskulaturës të lëmuar. iNOS nxit prodhimin e sasive të mëdha të NO, të cilat janë jashtë kontrollit të feedback negativ me pasojë vazodilatacionin sistematik. Edhe vazopresina, e cila rritet në një fazë fillestare për të kompesuar vazodilatacionin më pas uljet duke e rënduar kolapsin cirkulator. (11.13.17.20)

Qarkullimi i diferencuar në sisteme të ndryshme për të ruajtur perfuzionin e organeve vitale ka kontributin e tij në progredimin drejt MODS. Mendohet se një nga faktorët predispozues në MODS është hipoperfuzioni hepatomezenterik. Dëmtimi që vjen nga loja ishemi-riperfuzion shkakton si dëmtime endoteliale ashtu edhe mukozale dhe lehtëson futjen e endotoksinave dhe shpërndarjen në sistemin limfatik. Nëse sistemi limfatik mezenterial nuk arrin të eliminojë endotoksinat, shpërndarja sistematike e tyre do të shkaktojë dëmtim të organeve në distancë.

Nga ana tjetër edhe shpërndarja nëpërmjet sistemit portal hepatic mund të promovojë si dëmtimin hepatic portal ashtu edhe përkeqësimin e përgjigjes inflamatorë sistematike. Nga këtu ka lindur “teoria e goditjes së dytë”, pasi rruga hepatic shërben si një stimul inflamator sekondar, i cili con drejt MODS. Nga ana tjetër alterimi i fluksit renal si pasojë e vazodilatacionit dhe hipovolemisë redukton filtrimin glomerular. Funksioni i tubulave renale dëmtohet si pasojë e edemës endoteliale dhe sequestrave neutrofile. Ky disfunktion shkakton crregullim të ekuilibrit hidroelektrolitik dhe acido-bazik. (19.20.21)

Suporti kardiovaskular në sepsis është shumë i rëndësishëm duke qënë se në fillim të sepsisit pacientët bëhen hipovolemik për shkak të zhvendosjes së likideve nga hapësira ekstraqelizore. Për rrjedhje debiti kardial bie. Reanimimi kardiovaskular përfshin dhënie

e likideve dhe medikamenteve vazoaktive me synim për të korriguar hipotensionin për të reduktuar dëmtimin e mëtejshëm. Medikamentet vazoaktive shtohen kur perfuzionet nuk arrijnë të ruajnë perfuzionin organor.

Evidencat e fundit sugjerojnë përdorimin e norepinefrinës në shokun vazodilatator për të rritur MAP nëpërmjet receptorëve alfa-adrenergjik në vaskulaturën periferike. Ndërsa ulja e kontraktilitetit të miokardit ka nevojë për dobutaminë, e cila vepron nëpërmjet receptorëve  $\beta_1$ -adrenergjikë. Agjentë të tjerë intotrop përfshijnë dopaminën, frenuesit e fosfodiesterazës, kalciumin dhe digoksinën. Së fundi po diskutohet përdorimi në shokun septik i vazopresinës dhe kortizonikëve, duke qënë se është vënë re rënie e shpejtë e nivelit të vazopresinës në shokun septik. <sup>(21,23)</sup>

#### 1.2.4. Efektet multiorganore në sepsis

Dëmtimet qelizore të përshkruara më lart, të shoqëruara me clirimin e agjentëve pro dhe anti- inflamatorë përparojnë shpesh drejt insuficienës multiorganore (MODS) dhe ecuria e sepsisit varet nga numri i organeve insuficiente. <sup>(3.7.13.16)</sup>

**Qarkullimi:** Hipotensioni për shkak të vazodilatacionit difuz është shprehja më e rëndë e disfunkcionit në sepsis. Kjo është konsekuencë e clirimit të mediatorëve vazoaktive qëllimi i të cilëve është përmirësimi i autorregullimit metabolik duke induktuar vazodilatacionin e duhur. Mediatorët përfshijnë vazodilatatorët prostaciklin dhe oksidin nitrik, të cilat prodhohen nga qelizat endoteliale.

NO luan një rol të rëndësishëm në vazodilatacionin në shokun septik. Kur NO arrin në qarkullimin sistematik deprimon autorregullimin metabolik qëndror, regjional dhe në nivele mikroregjionale. NO mundet gjithashtu që të shpërthejë një dëmtim në sistemin nervor qëndror në zona që rregullojnë kontrollin autonomik. Një faktor tjetër që kontribuon në persistencën e vazodilatacionit gjatë sepsisit është dëmtimi i sekretimit të hormonit antidiuretik. Nga studimet rezulton se niveli plazmatik i vazopresinës është më i ulët në pacientët me shok septik sesa në pacientët me shok kardiogjen.

Vazodilatacionin nuk është i vetmi shkak i hipotensionit gjatë sepsisit. Hipotensioni mundet gjithashtu të jetë për shkak të rishperndarjes të likideve intravaskular. Kjo është një konsekuencë e rritjes së permeabilitetit endotelial dhe e reduktimit të tonusit vaskular arterial që con në rritje të presionit kapilar.

Një manifestim i hershëm i sepsisit në zemër dhe në enët e mëdha është deprimimi sistolik dhe diastolik ventrikular për shkak të clirimit të substancave deprimuese të miokardit. Pavarësisht kësaj, funksioni ventrikular mund të jetë në gjëndje të përdorë mekanizmin Frank Starling për të rritur debitin kardiak, i nevojshëm për të mbajtur tensionin arterial në prezencë të vazodilatacionit sistematik.

Në vazat e vogla që furnizojnë organet kanë pamundësi për vazokonstriksion duke cuar në pamundësinë për të shpërndarë sic duhet gjakun sistematik në sistemet. Sepsisi ndërhyt në rishpërndarjen e gjakut duke ulur sasinë e gjakut në vazat spanknike për të favorizuar organet vitale si (zemër dhe tru) kur shpërndarja e oksigjenit është e deprimuar.

Kapilarët janë targeti më i rëndësishëm në sepsis. Sepsisi shoqërohet me uljen e numrit të kapilarëve funksionale duke cuar në pamundësi për të shfrytëzuar oksigjenin maksimalisht. Kjo ulje mund të jetë nga komprimimi i jashtëm i kapilarëve nga edema e indeve, edema endoteliale, dhe pellgëzimi në lumenin e kapilarëve nga eritrocitet dhe leukocitet (të cilat deformohen në sepsis).

Sepsisi shkakton ndryshime fenotipike në qelizat endoteliale. Këto ndryshime shkaktojnë disfunktion endothelial, që shoqërohet me crregullime të koagulimit, reduktim të leukociteve, crregullime në deformimin e eritrociteve, aderencë të trombociteve dhe leukociteve dhe degradim të strukturës glikoksalike.

**Sistemi respirator**– Dëmtimi endotelial në vaskulaturën pulmonare gjatë sepsisit crregullon fluksin kapilar të gjakut dhe rrit permeabilitetin mikrovaskular duke cuar në edemë pulmonare intersticiale dhe alveolare. Neutrofilet e ngecura në mikroqarkullimin pulmonar fillojnë dhe / ose amplifikojnë dëmtimin në membranën alveolo-kapilare. Rezultati është edemë pulmonare që krijon një crregullim ventilim – perfusion, i cili con në hipoksemi. Këto efekte manifestohen me ARDS.

**Trakti gastrointestinal** – Crregullimet cirkulatore tipike të sepsisit mund të deprimojnë funksionin barrierë normal të zorrës duke lejuar kalimin e bakteve dhe endotoksinave në qarkullimin sistematik (kryesisht nëpërmjet rrugës limfatike).

**Hepari** - Sistemi retikuloendotelial i heparit vepron si linjë e parë mbrojtëse në pastrimin e bakteve dhe produkteve të tyre, të cilët vijnë në sistemin portal nga zorra. Disfunksioni hepatic lejon kalimin e këtyre produkteve në qarkullimin sistematik.

**Veshkat** - Sepsisi shpesh shoqërohet me insuficiencë renale akute. Mekanizmi është i panjohur. Mendohet se kontribuojnë hipoperfuzioni dhe /ose hipoksemia. Kontribuojnë gjithashtu hipotensioni sistematik, vazokonstriksioni renal direkt, clirimi i citokinave dhe aktivizimi i neutrofileve nga endotoksinat.

**Sistemi Nervor Qëndror** – Komplikacionet e SNQ ndodhin shpesh në pacientët septikë, shpesh përpara se të ndodhë insuficienca e organeve të tjera. Komplikacioni më i shpeshtë është encefalopatia. Kjo mund ti dedikohet mediatorëve inflamatorë që shkaktojnë ndryshime në metabolizëm dhe alterim të sinjalit qelizor. Komplikacionet e SNQ gjithashtu janë dhe për pasojë të disfunksionit të barrierës gjak-tru.

### 1.2.5. Mediatorët që shkaktojnë dëmtime celulare.

Shoku septik është një ndërthurje e shokut hipovolemik me shokun kardiogen.

Kaskada septike patfiziologjike përfshin:

- ❖ Antigenët bakterialë gram pozitivë dhe gram negativë si dhe produktet e tyre (endotoksinat dhe exotoksinat) kur hyjnë në organizëm ndërveprojnë me qelizat e sistemit imun (neutrofilet, monocitet si dhe makrofagët).
- ❖ Nga ndërveprimi me qelizat e sistemit imun stimulohet aktivizimi dhe çlirimi i mediatorëve inflamatorë të quajtur citokina. (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, metabolitët e acidit arakidonik dhe oksidi nitrik).
- ❖ Komponentët e murit të qelizave bakteriale njëkohësisht çlirojnë citokina të tilla si; lipopolisaharide (bakteriet gram negativë), peptidoglikan (bakteriet gram negativë dhe pozitivë), dhe acidi lipoteikoik (bakteriet gram-positivë). Komponenti më toksik i bakterieve gram negativë është lipidi A (lipopolisaharid). Disa citokina, si faktori i nekrozës tumorale (TNF), ndikojnë në efektet e SIRS, rrisin permeabilitetin, shkaktojnë hipotensionin, ARDS dhe MODS. Interleukinat, vecanërisht IL-1, ndihmojnë për të mbajtur infeksionin e lokalizuar, ndonëse ndonjëherë infeksioni merr karakter sistematik. Niveli i IL-6 qarkulluese është i lidhur me prognozën dhe mortalitetin e shokut. IL-8 është një rregullator i rëndësishëm i funksioneve të neutrofileve dhe sintetizohet dhe çlirohet në sasi sinjifikante në sepsis. IL-8 kontribuon në dëmtimet pulmonare dhe disfunkcionin e organeve të tjerë.
- ❖ Citokinat mund të jenë proinflamatore (TNF, IL-6, IL-1) si dhe antiinflamatore (IL-10, IL-1RA). Ka një imbalancë midis pro dhe antiinflamatorëve ku mbizotërojnë citokinat proinflamatore, të cilat janë përgjegjëse për klinikën e shokut. Mekanizmat e këtij procesi nuk dihen, por mund të lidhen me kodimin gjenetik të individit të sëmurë.

### 1.2.6. Mekanizmat me të cilat citokinat shkaktojnë shok:

- ❖ Citokinat shkaktojnë vazodilatacion arterial duke u shoqëruar me hipovolemi.
- ❖ Dilatojnë arteriet dhe arteriolat, duke u shoqëruar me uljen e rezistencës periferike arteriale. Në fazën fillestare, për kompensim, volumi goditës si dhe debiti kardiak janë të lartë. Ky stad quhet stadi i I ose stadi i “shokut të ngrohtë”. Më vonë debiti kardiak bie, TA bie, (me ose pa rritje të rezistencës periferike) duke shfaqur tablonë klinike të shokut (faza e “ftohtë e shokut”).
- ❖ Citokinat dëmtojnë integritetin vaskular (permeabilitetin), rrisin kapacitetin vascular duke cuar në uljen e parangarkesës e për pasojë kompromentimin e volumit goditës. Fluksi i varfër kapilar nga ky shuntim si dhe obstruksioni i shtratit kapilar nga mikrotrombet do të cojnë në uljen e shpërndarjes së O<sub>2</sub> si dhe dëmtim të eliminimit të CO<sub>2</sub>. Ulja e perfuzionit shkakton disfunkcion dhe ndonjëherë insuficiencë të një

ose disa organeve të tilla si pulmonet, hepari, truri dhe zemra.

- ❖ Disfunzioni miokardiak. Në shok septik funksioni i miokardit mund të dëmtohet, sepse shpërndarja e oksigjenit në zemër nga arteriet koronare ndodh kryesisht në diastolë prandaj takikardia si dhe rritja e kërkesave për oksigjen në shokun septik mund të rrezikojnë oksigjenimin kardiak. Edhe acidoza metabolike gjithashtu dëmton qelizat miokardiake në nivelin mitokondrial. Në SIRS, sepsis si dhe në shok dëmtimet e miokardit janë të lidhura me praninë e “faktorit depresant” të miokardit.
- ❖ Në shokun septik qeliza nuk përdor sic duhet oksigjenin. Kjo ndodh për shkak të bllokimit në nivelin mitokondrial të konsumit të oksigjenit nga qeliza. Kur ky dëmtim i konsumimit të oksigjenit progredon çon në insuficiencë multiple të organeve.
- ❖ Koagulopatia mund të zhvillohet për shkak të koagulimit intravaskular, ose konsumimit të faktorëve të koagulimit duke cuar në fibrinolizë të shtuar ose kombinim të dy proceseve.

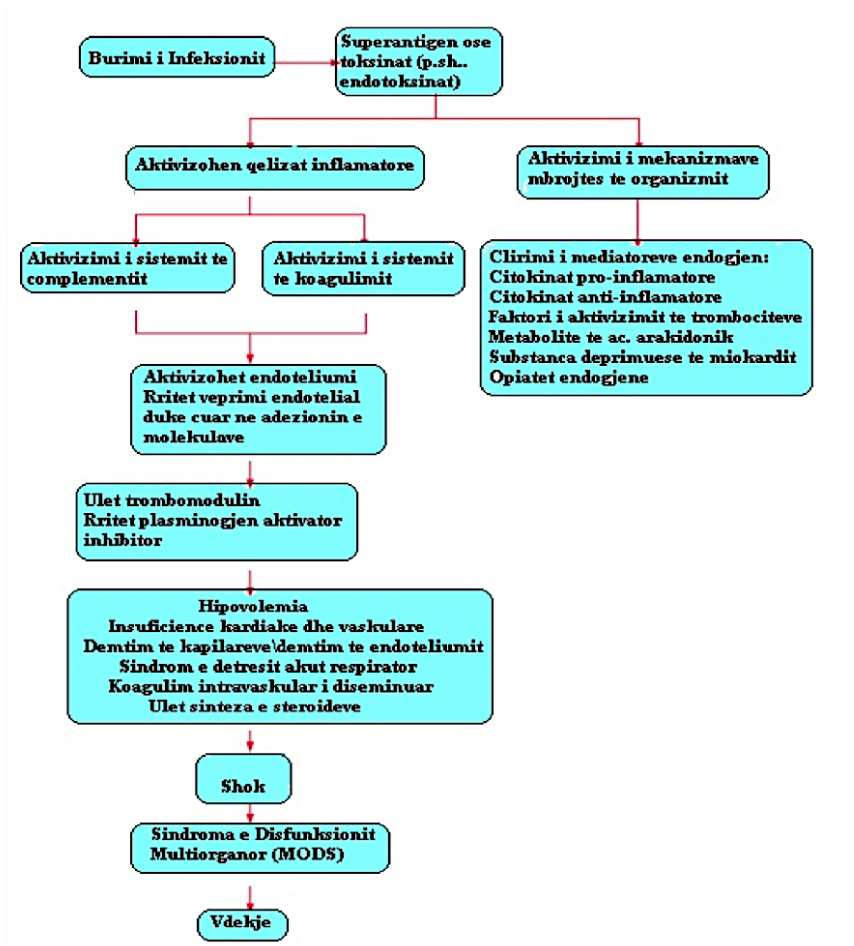


Fig. 10 Kaskada patfiziologjike e Sepsisit

### 1.2.7. Përgjigja hipermetabolike në sepsis

Fillimisht përgjigja inflamatore sistemike shoqërohet me një gjëndje hipermetabolike, e cila furnizon me energjinë e nevojshme për të siguruar përgjigjen imune të nxitur nga prezenca e patogenit.

Gjatë periudhës së hipermetabolizmit që shoqëron inflamacionin ndodhin procese qelizore si sintezë proteinash, riciklim i AND-së dhe prodhim i ATP-së, gjatë të cilave gjenerohen sasi të mëdha të peroksidit të hidrogjenit. Efekti i ekspozimit të vazhduar të mikrovaskulaturës sistemike ndaj  $H_2O_2$  është shkatërrimtar. Kjo con në edemë mikrovaskulare dhe shunte arteriovenoze si rezultat i dëmtimit oksidativ kumulativ nga penetrimi i  $H_2O_2$  në qelizat endoteliale. Nga ana tjetër  $H_2O_2$  kalon lehtësisht barrierën gjak-tru duke difuzuar lehtësisht në inde dhe qeliza dhe duke cuar në ndryshimet mentale të hershme që vihen re në pacientët me sepsis.

Te pacientët me sepsis është vënë re ulje e nivelit të glutacionit dhe akumulimi patologjik i  $H_2O_2$ , i cili ndikon në pothuajse të gjitha organet.

### 1.2.8. Ndryshimet metabolike në sepsis

Sistemi endokrin dhe sistemi nervor autonomik sigurojnë mekanizma për të realizuar adaptim të shpejtë për të mbajtur homeostazën. Shpejtësia me të cilën një organizëm i përgjigjet sepsisit varet nga gjenetika dhe zhvillimi i fëmijës. Sistemi nervor parasimpatik mund të jetë një mediator i inflamacionit sistematik gjatë sepsisit. Stimulimi aferent i nervit vagus rrit sekretimin e CRH, ACTH dhe kortizolit.

#### 1.2.8. a. Aksi hipofizë-hipotalamus-adrenale

Në sepsis NO (oksidi nitrik) difuzohet në neuronet sekretuese të CRH dhe cliron CRH, ndërsa citokinat veprojnë direkt në hipofizë dhe stimulojnë sintezën dhe clirimin e CRH. Shkalla e aktivizimit të aksit Hipotalamus–Hipofizë-Adrenale është proporcionale me gravitetin e stresit të organizmit në sepsis. Rritja e kortizolit ka rol në imunomodulim dhe ruajtjen e përgjigjes vaskulare ndaj katekolaminave. Ai ka rol të rëndësishëm dhe në ruajtjen e përfuzionit të organeve vitale. Me agravimin e sepsisit mund të kemi hipoperfuzion të adrenales, e cila mund të çojë deri në nekrozë ishemike ose hemoragjike (Sindroma Waterhouse-Friderichsen). Kjo sindromë shoqërohet me hipotension persistent, hipoglicemi, hiponatremi dhe hiperkalemi.

#### 1.2.8. b. Hormone të tjera

Nivelet e hormonit të rritjes janë fillimisht të rritura, pastaj ulen në varësi të zgjatjes së sëmundjes.<sup>(24,25)</sup> Fillimisht niveli i prolaktinës është i rritur dhe bie kur sëmundja futet në fazën kronike. Po ashtu nivelet e vazopresinës janë të larta në fazën fillestare të shokut septik dhe pastaj bien.<sup>(26)</sup>

### **1.2.8.c. Hiperglicemia**

Hiperglicemia është pasojë e lipolizës dhe glikolizës së muskullit që lidhet përkohësisht me glikogenolizën dhe neoglukogenezën. Në gjëndjen e shokut septik glicemia rritet akoma më shumë nga clirimi i laktateve në qarkullim nga muskujt dhe që përdoren nga hepari për të prodhuar glukozë (cikli i Corit).<sup>(27)</sup> Për më tepër gjithëcka ndodh në kuadër të rezistencës ndaj insulinës, për shkak të veprimit të hormoneve kundër-rregullator (katekolaminave, kortizoli, hormoni i rritjes) dhe citokinave të shumta që ndikojnë në veprimin e insulinës nëpërmjet mekanizmave që përfshijnë receptorin e insulinës dhe sinjalizimin postreceptor. Hiperglicemia është një markues i gravitetit të sëmundjes dhe parashikues i prognozes së rëndë.<sup>(28)</sup>

Përveç hiperglicemisë në sepsis vihet re dhe hipoglicemia. Sipas Krinsley dhe Grover dhe një episod i vetëm hipoglicemie rrit riskun e mortalitetit.

Janë e raportuar shumë faktorë që predispozojnë për hipoglicemi:<sup>(29,30)</sup>

- 1- sepsis
- 2- përdorimi i insulinës
- 3- terapia e vazhdueshme zëvendësuese renale me bikarbonate
- 4- diabeti
- 5- deficioni nutricional pa rregullimin e duhur të insulinës
- 6- suporti inotropik

Preferohet mbajtja e një niveli glicemie midis 140 dhe 180 mg/dL për pacientët pa anamnezë për diabet mellitus.

### **1.2.8.d. Tiroidja**

Crregullimi më i shpeshtë është ulja e T3 total. Crregullimet e hormoneve të tiroides fillojnë me uljen e T3 total të ndjekur nga rënia e T4 totale si rezultat i uljes së TBG (thyroxin-binding globulin) si dhe ulja e afinitetit lidhës; ose inhibimi i lidhjes i shkaktuar nga mediatorë të tjerë sic janë citokinat qarkulluese ose medikamente (salicilatet, fenitoina, furosemidi dhe karbamazepina). Pavarësisht uljes së T3 dhe T4 totale niveli i hormoneve të lira mbetet fillimisht në nivele normale.

### **1.2.8.e. Gonadet**

Hipogonadizmi qëndror akut ndodh në të dy gjinitë dhe shfaqet brenda 24 deri 48 orëve.<sup>(31)</sup> Suprimimi i aksit hipotalamo-hipofizo-gonadal është në proporcion me gravitetin e sëmundjes në pacientët kritikë.

## **1.3. Epidemiologjia e rasteve me sepsis në moshat pediatrike**

Studimet epidemiologjike për sepsisin në moshat femënore janë të rralla në literaturën

mjekësore. Arsyet janë multi-faktoriale, një arsye është mungesa e evidencave bazë të të dhënave specifike të sepsisit në moshat feminare ndryshe nga adultët. Të dhënat e sakta të epidemiologjisë të sepsisit tek fëmijët do të ndihmojnë në përmirësimin e kuptimit të tendencave të përkohshme (si një numër në rritje të fëmijëve me sëmundje kronike që bëjnë sepsis), të planifikimit të shërbimeve të përshtatshme si dhe ndërhyrjeve të shëndetit publik nëpërmjet imunizimit. <sup>(11)</sup> Studimet bashkëkohore sot janë të pasqyruara në Konsensuset e Sepsisit duke konkluduar në kriteret bazë klinike dhe laboratorike (ACCP; SCCM). Incidenca e sepsisit në TIP në mjaft studime nuk është reale, sepse fëmijët që shtrohen në TIP diagnostikohen me insuficiencë respiratore, status epileptik, DKA etj, të cilat mund të jenë në kuadrin e infeksionit, por duke mos plotësuar kriteret specifike për sepsis shpesh nuk evidentohen. <sup>(2.6.11)</sup>

Të dhënat globale për sepsisin në fëmijë nuk janë të plota, por vlerësohet se infeksioni përbën shumicën e vdekjeve tek fëmijët nën moshën 5 vjeçare. Organizata Botërore e Shëndetësisë deklaroi se në 2016, shkaqet kryesore të vdekjes tek fëmijët nën moshën 5 vjeç ishin: komplikacione të lindjes së parakohshme, pneumoni, ndërlikime të lidhura me intrapartum, diarre dhe anomalitë kongjenitale. <sup>(16.19.20)</sup> Në fëmijët pas lindjes, nën moshën 5 vjeç shkaqet kryesore të vdekjes ishin pneumonia, diarrea dhe meningokoksemia. <sup>(14)</sup>

Raportimet më të mëdha epidemiologjike të incidencës së sepsisit të rëndë tek fëmijët vijnë nga studimet bashkëkohore amerikane. Në këto studime përshkruhet incidenca vjetore e sepsisit në moshat feminare, duke referuar një rritje vjetore (0.56-0.89 raste / 1000 fëmijë) në të gjitha grupmoshat. <sup>(16)</sup>

Incidenca e sepsisit të rëndë në moshën pediatrike ishte dukshëm më e lartë në grupmoshat më të reja (incidenca në grupmoshat neonatale dhe foshnjat e moshës <1 vit ishin 9.7 dhe 2.25 raste / 1000 fëmijë krahasuar me 0.23-0.52 në fëmijët e moshës 1-19 vjeç).

Sepsisi i rëndë ishte gjithashtu më i zakonshëm tek fëmijët me komorbiditet. Pavarësisht rritjes së incidencës së sepsisit të rëndë, shkalla e vdekshmërisë ka rënë nga 10.3% në 8.9%. <sup>(16)</sup>

Sepsis mbetet një shkak i rëndësishëm i vdekjes tek foshnjat dhe fëmijët në Shtetet e Bashkuara. Incidenca e sepsisit është disi më e lartë në botën në zhvillim sesa në Shtetet e Bashkuara. Megjithatë, raportet janë më pak dhe shifrat e sakta nuk janë të disponueshme. <sup>(16.17)</sup> Në studimet e fundit, incidenca vjetore në USA e sepsisit u referua në 0.56/1000 fëmijë (<19 vjeç) ose më shumë se 42000 raste në vit. Në UK u raportuan 1200 fëmijë për çdo vit me diagnozën “Sepsis” (47% të rasteve në fëmijët ≤ një vjeç).

Rreziku i sepsisit është i lidhur në mënyrë inverse me moshën. Neonatët janë në rrezik më të lartë për sepsis bakterial, i cili ndodh në 1-10 raste për 1000 lindje të gjalla në Shtetet e Bashkuara. Nuk dihet preferenca përse i përket gjinisë në sepsis, me përjashtim të urosepsisit, e cila është më e zakonshme tek femrat sesa tek meshkujt. Nuk është vërejtur



preferencë e veçantë racore për sepsis, përvec rasteve me infeksione bakteriale invazive, të cilat janë më të zakonshme te eskimezët, indianët, amerikanët dhe individët me sëmundje të hemoglobinës S. <sup>(16.17)</sup>

Në një rishikim të tendencave 20-vjeçare të kujdesit ndaj nënës dhe fëmijës, përsa i përket komplikacioneve dhe mortalitetit të foshnjave të lindura parakohe në Qendrat e Rrjetit Kërkimor Neonatal (RKN) raportoi se përkundër përmirësimit nga viti 1993 deri në vitin 2004, përqindjet e sepsisit filluan të ulen ndërmjet 2005 dhe 2012 për foshnjat e çdo moshe gestacionale. <sup>(18.19)</sup>

Megjithë trajnimet e avancuara, mbikqyrjen e duhur, monitorimin, terapinë agresive, suportin e duhur në insuficiencën multiorganore, mortaliteti në mjaft studime mbetet i lartë 10 - 20%.

Shumë autorë studjuan të dhëna rreth incidencës së sepsisit sipas moshës, seksit, sekelave dhe kostot shoqëruese spitalore të sepsisit të rëndë në fëmijët në USA duke perdorur 1995 dalje nga spitali dhe të dhëna të popullatës nga 7 shtete (24 % të popullatës USA). Nga 1,586,253 shtrime 75.8% ishin fëmijë, të cilët plotësonin kriteret klinike të modifikuara të Sepsisit të rëndë. <sup>(11.15.16)</sup> Incidenca ishte më e lartë tek infantët (5.16/ 1000 banorë), ulej në mënyrë dramatike në fëmijët më të rritur (0,20/ 1000 në moshat 10- 14 vjec), dhe ishte 15 % më e lartë në djem sesa në vajza (0.60 versus 0.52/ 1000,  $p < 0.001$ ).

Mortaliteti spitalor ishte 10.3 %. Gjysma e rasteve kishin sëmundje latente (49%) dhe mbi 1/5 e rasteve (22.9 %) ishin të porsalindur me peshë të ulët në lindje. Infeksionet respiratore (37%) dhe bakteremia primare (25%) ishin infeksionet më të zakonshme. Kohëzgjatja mesatare e qëndrimit dhe kostoja ishin 31 ditë dhe 40.600 \$ respektivisht. Kostoja totale vjetore e vlerësuar ishte 1.97 bilion \$. <sup>(16)</sup> Sepsis i rëndë është një problem shëndetësor sinjifikant në fëmijë dhe shoqërohet me përdorimin e burimeve të shumta të kujdesit shëndetësor.

Edhe në një studim epidemiologjik të kohëve të fundit në vendet e Europës u gjetën diferenca në incidencë dhe mortalitet midis fëmijëve dhe adultëve me sepsis të rëndë. <sup>(6.17.18.19)</sup> Nuk është surprizuese vecanërisht diferenca moshë - dependente midis adultëve dhe fëmijëve në fiziologji, sëmundje predispozuese dhe strategjitë menaxhuese. Në mënyrë të ngjashme programet kombëtare të vaksinimit mund të kenë efekte të mëdha në sepsisin në fëmijë krahasuar me adultët. <sup>(13.14.19)</sup> Sidoqoftë nuk ka një analizë të detajuar të epidemiologjisë së sepsisit pediatrik në Europë. Në këtë studim, në mënyrë specifike u analizuan impakti i moshës, gjinisë, peshës në lindje, sëmundjet pediatrike latente dhe etiologjia mikrobiologjike në incidencë, mortalitet dhe kostot spitalore të fëmijëve që zhvillojnë sepsis të rëndë.

U evidentua se sepsis i rëndë është një problem madhor shëndetësor në fëmijë, me një vdekshmëri të lartë, me më shumë se 42.000 raste dhe 4.400 vdekje në vit. <sup>(20)</sup> Djemtë ishin

më të prirur të zhvillojnë sepsis dhe infantët meshkuj me peshë të ulët në lindje ishin më të prirur të vdisnin. Fëmijët që zhvillojnë sepsis të rëndë konsumojnë burime të rëndësishme të kujdesit shëndetësor, me një mesatare të kostos dhe kohëzgjatjes së qëndrimit më të madhe, të vërejtur në një raportim federal të kohëve të fundit. Etiologjia mikrobiologjike ishte krejt ndryshe duke sugjeruar që ndonjë strategji parandaluese mund të ketë aspekte të ndryshme.

Këto gjetje janë të pa ndryshueshme me ato të studimeve të tjera. Për shkak se sepsis shfaqet më shpesh midis fëmijëve me sëmundje latente ose të rëndë, duke qënë fatale dhe e kushtueshme vetë sëmundja bazë, asnjë studim nuk ka përcaktuar cfarë proporcioni kanë vdekjet e lidhura direkt me sepsisin. <sup>(13.15.16)</sup>

Diferencat në gjini përtej moshës së infantit janë më pak evidente dhe më të vështira për tu interpretuar. Incidenca e sepsisit të rëndë në djem < 10 vjec ishte më e lartë sesa në vajza, pa diferencë në mortalitet. Në fëmijët e moshës ≥10 vjec nuk kishte diferenca në gjini. Gjithashtu meshkujt > 30 vjec kishin një incidencë më të rritur për sepsis sesa femrat. Këto gjetje sugjerojnë që diferencat e lidhura me gjininë në imunokompetentë dhe sekelat lidhur me infeksionet, të cilat janë gjetur në studimet në kafshë dhe adultë mund të jenë të aplikueshme dhe në fëmijë.

Sidoqoftë nëse diferencat e lidhura me seksin janë hormonale në origjinë, është e paqartë se përse nuk pamë një diferencë midis adoleshentëve, moshë në të cilën hormonet seksuale janë të shprehura më shumë.

#### **1.4. Biomarkuesit si diagnozë laboratorike në sepsisin pediatrik**

Identifikimi sa më herët i sepsisit në fëmijë është akoma një nga sfidat më të mëdha të mjekësisë dhe sidomos të rasteve që ndiqen në Terapinë Intensive. Identifikimi i hershëm është një proces thelbësor për menaxhimin sa më të hershëm dhe korrekt. Pavarësisht konferencave për konsensuset, kriteret për përkufizimin e sepsisit konsiderohen akoma të ndjeshme dhe jo specifike, fenomen ky që mund të rezultojë në gabim të diagnozës, ose diagnozë të vonuar, sidomos në moshat fëminore. Për më tepër shenjat klinike dhe gjetjet laboratorike në gjëndjet septike në fëmijë mund të jenë instaluar më vonë dhe proceset patologjike në organizëm kanë avancuar.

Kjo do të thotë që efektiviteti i strategjive të reja për suportin e fëmijëve me sepsis dhe aplikimi në kohë të mjekimeve bashkëkohore janë të lidhura drejtpërdrejt me shpejtësinë në të cilën është vendosur diagnoza.

Biomarkuesit gjithmonë e më shumë po vijnë në ndihmë në këtë aspekt. Biomarkuesit në sepsis kanë tre aplikacione kryesore.:

Së pari, ato përdoren për të përjashtuar një infeksion. Shpesh thuhet që biomarkuesit

përdoren për të identifikuar një infeksion, por më e saktë do të ishte të thuhet se ato përdoren për të përjashtuar një infeksion. Asnjë biomarkues nuk është specifik për një infeksion, sepse ka situata të ngjashme me infeksionin që aktivizojnë të njëjtën rrugë, si psh trauma ose nderhyrjet kirurgjikale.

Një vlerë negative e biomarkuesit na sugjeron mungesën e infeksionit duke e orientuar mjekun të vazhdojë apo të ndalojë antibiotikun. Ky përdorim i biomarkuesve është përdorur fillimisht nga Christ-Crain dhe kolegët e tij, duke treguar se përdorimi i PCT mund të reduktojë përdorimin e antibiotikëve kur suspektohet infeksion i traktit të poshtëm respirator.

Së dyti, biomarkuesit janë markues të gravitetit të sëmundjes, informacion i vlefshëm për të vendosur kalimin në Terapinë Intensive dhe për të parashikuar mortalitetin tek fëmijët me sepsis.

Së treti, matjet në dinamikë janë të dobishme për të vlerësuar dekursin klinik dhe si rrjedhim nevojën për trajtim. Shehabi dhe kolegët e tij provuan se PCT influenconte në ndërprerjen e antibiotikut kur ishte në vlera të ulta. PCT është një nga biomarkuesit më të mirë dhe më të studiuar, por nuk është perfekt. Kombinimi i disa biomarkuesve është treguar më i dobishëm.

#### **1.4.1. C-Reaktive Proteina (CRP)**

Është përshkruar për herë të parë në fillimin e viteve 1930 dhe është një nga biomarkuesit që është përdorur më gjatë në sepsis. Ajo është një proteinë e fazës akute jo specifike që rritet 4-6 orë pas ekspozimit ndaj një trigeri inflamator (infeksioz ose jo) dhe dyfishohet cdo 8 orë, duke arritur kulmin 36-50 orë pas stimulit shpërthyes. Të dhënat e një studimi të realizuar në SHBA nga 'National Health and Nutrition Evaluation Survey' e mbi 21.000 njerëzve në SHBA treguan që niveli i CRP varion me moshën, gjininë dhe racën, me nivele më të larta me rritjen e moshës, seksi femër dhe në afro-amerikanët.

Ndryshime shumë të vogla të niveleve të CRP-së që zbulohen me metoda shumë specifike, mund të ndodhin në streset metabolike, në mungesë të inflamacionit akut ose kronik. Këto rritje të vogla të CRP-së (përqëndrime midis 3 dhe 10 mg/L) referohen zakonisht si markues të një inflamacioni të shkallës së ulët. CRP shfaq rritje edhe gjatë gjëndjeve inflamatore si artriti rheumatoid dhe disa sëmundje kardiovaskulare. <sup>(27,28)</sup> Si rrjedhojë CRP-ja është një tregues jo specifik i sepsisit. Megjithatë, ajo është një ekzaminim i lirë, i cili mund të aplikohet gjerësisht, si dhe kur vlerat e saj janë të rritura në një pacient me shenja që sugjerojnë për sepsis, jep të dhëna shumë të vlefshme që mbështesin diagnozën.

Si një proteinë e fazës akute të inflamacionit CRP-ja rritet me të paktën 25% gjatë sëmundjeve inflamatore. <sup>(33)</sup> Nivelet më të larta të CRP-së janë gjetur në serum në disa infeksione bakteriale, në nivele deri në 100 herë më të larta.

Matja e CRP-së në LCS (likidin cerebrospinal) ka sensitivitet 100% dhe specificitet 94% për të diferencuar meningitin bakterial dhe meningitin viral. <sup>(34)</sup>

Një studim Povia et al, me 112 pacientë të njësisë së terapisë intensive, raportoi se një rritje e CRP >8.7mg/dl kishte një sensitivitet 93.4% dhe specifitet 86.1% për infeksion; si dhe kombinimi i vlerave të rritura të CRP >8.7 mg/dl dhe temperaturë >38.2°C rrit specifitetin për infeksion me 100%. <sup>(21.25.31)</sup>

Në pacientët me sëmundje inflamatore kronike vlerat bazë të CRP-së janë më të rrituara, për këtë arsye matjet e herë pas hershme në kohë janë më efikase sesa një matje e vetme. Povia et al tregoi se vlerat e CRP-së rriten me kohën në pacientët me infeksion dhe mbeten të pandryshuara në pacientët jo të infektuar. Një rritje me 4.1mg/dl në ditë sygjeron për një infeksion nozokomial me sensitivitet 92.1% dhe specifitet 71.4%; megjithatë kjo rritje e kombinuar edhe me vlera të CRP >8.7mg/dl kanë sensitivitet dhe specifitet 92.1% dhe 82.1 % respektivisht. Vlerat e CRP-së ulen gjatë kohës që gjendja septike përmirësohet, prandaj këto vlera duhen përdorur si tregues për vazhdimin e terapisë antimikrobike. <sup>(39)</sup>

Pra, vlera parashikuese e CRP-së rritet me matjet seriale, duke e bërë atë të rëndësishme për menaxhimin terapeutik. Matjet seriale në të cilat CRP-ja qëndron e rritur ose rritet 48 orë pas fillimit të terapisë tregojnë për dështim të mjekimit. Studimet në neonatë dhe infantë kanë treguar që rritja e niveleve të CRP < 10 mg/L në kampionet të mbledhura në intervale 24 orëshe janë të dobishme për të përjashtuar diagnozën e infeksionit ose sepsisit. <sup>(35.37)</sup> Kjo mënyrë monitorimi bën të mundur që të stopohet antibiotiku në pacientë të caktuar duke ulur ekspozimin e panevojshëm të antibiotikëve si dhe duke ulur kohëzgjatjen e përdorimit të tyre.

Pavarësisht specificitetit të ulët, CRP-ja ka disa karakteristika që përbëjnë avantazh të madh për përdorimin e tij në pacientë kritikë.

CRP-ja ndikohet shumë pak nga kortikosteroidet sistemik, në qoftë se shkak i rritjes së saj është infeksioni, niveli i saj në gjak nuk ndryshon nga imunosupresioni. Gjithashtu, në ndryshim nga biomarkues të tjerë si psh PCT, CRP-ja nuk ndikohet nga disfunksioni renal ose dializa. <sup>(40.41)</sup>

Studimet në fëmijë me neutropeni febrile përfshijnë CRP si parashikues të sepsisit të rëndë. Në këta fëmijë kur CRP-ja kombinohet me biomarkues të tjerë duke përfshirë IL-8, nivelet e larta të CRP-së janë parashikues më të mirë diagnostikues në 24 orët e para. <sup>(38)</sup>

Vlefshmëria e CRP-së e vetme në diagnozën e infeksionit bakterial të rëndë (sepsis/sepsis i rëndë) në pacientët me kancer dhe neutropeni febrile është më e ulët sesa e biomarkuesve të tjerë përfshirë IL -6, dhe prokalcitoninën. <sup>(38)</sup>

Vlen të përmendet që CRP-ja nuk është një biomarkues specifik për të diferencuar infeksionin nga inflamacioni ose për të diferencuar agjentët infeksioz specifik. Ashtu si në

rastin e biomarkuesve të tjerë përdorimi i tij duhet të shoqërohet gjithmonë me vlerësimin klinik të pacientit dhe kritere të tjera klinike. Kur është e mundur, përdorimi i CRP i kombinuar me biomarkues të tjerë përfshirë PCT, IL-6, dhe IL-8 rrit specificitetin në diagnozën e infeksioneve. <sup>(38,39)</sup>

#### 1.4.2. Prokalcitonina (PCT)

Prokalcitonina është prekursor i kalcitoninës, një hormon rregullator i kalciumit, i cili sekretohet nga qelizat neuroendokrine C të tiroides në pacientë të shëndetshëm, normalisht me nivele minimale në serum. Në kushte infeksioze, PCT sekretohet nga inde të tjera duke përfshirë mushkëritë, heparin, veshkat, pankreasin, lienin, kolonin dhe indin adipoz, duke cuar në rritje të nivelit të saj në gjak. Në 1993, PCT është përshkruar për herë të parë si një biomarkues i infeksioneve bakteriale. <sup>(42)</sup> Në 1998, PCT u propozua si një biomarkues diagnostikues ndihmës për të diferencuar infeksionin bakterial nga gjëndje të tjera inflamatore. Në një review sistematike dhe meta-analizë, PCT u gjet të ishte më specifike (81%) sesa CRP (67%) për të diferencuar infeksionin bakterial në pacientët e hospitalizuar. <sup>(43)</sup>

PCT është konsideruar një biomarkues i besueshëm për të dalluar sepsisin nga SIRS. Për shkak të prodhimit të shtuar në përgjigjen inflamatore të sepsisit, analiza e PCT është aktualisht në përdorim si një mjet diagnostikues për sepsis, në SHBA, Evropë, Australi, Azi dhe në disa pjesë të Afrikës. <sup>(17,21,36)</sup>

Vlerat e PCT të zakonshme të vëzhguara në individë të shëndoshë që janë të moshës > 3 ditësh janë më pak se 0.05 ng / mL. Ndërsa nivelet e PCT nga 0.5 ng / mL deri në 2.0ng/ mL mund të tregojnë praninë e sepsisit, nivelet mbi 2.0 ng / mL, por më pak se 10 ng / mL tregojnë një rrezik të lartë. <sup>(16,38)</sup> Në mungesë të sepsisit, është raportuar një rritje në nivelet e PCT në fëmijë pas ndërhyrjeve kirurgjikale, shokut kardiogjen, transfuzionit me granulocite, fëmijë me Addison <sup>(17,18)</sup>, fëmijët që i nënshtrohen transplantimit të qelizave burimore duke përdorur globulin anti-thymocyte <sup>(14,15,21)</sup> si dhe tek njerëzit që i nënshtrohen transplantimeve me pan-antitropa të qelizave T. <sup>(21)</sup>

Niveli i PCT-së rritet në pacientët me sepsis dhe është i vlefshëm për diferencimin e infeksioneve bakteriale nga format e tjera të infeksioneve. Në pacientët me pneumoni të fituar në komunitet, vlerat e PCT >0.25ng/mL kanë sensitivitet 96% dhe specifitet 40% për bakteremi. Në mënyrë të ngjashme, në pacientët febril me infeksion të traktit urinar që janë paraqitur në departamentin e emergjencës, vlerat e PCT >0.25ng/ml kanë sensitivitet 95% dhe specifitet 50% për një diagnozë bakteremie. Në pacientët e pranuar në departamentin e emergjencës me simptoma të një infeksioni sistemik, vlerat e PCT prej 0.15ng/nl kanë një sensitivitet 75% dhe specifitet prej 79% për bakteremi. Këto studime sugjerojnë se PCT është një biomarkues më i besueshëm i sepsisit sesa CRP. <sup>(11,13,17,22,24,36)</sup>

Një studim Cohort i publikuar në 2015, i cili kishte të përfshirë në studim 82 fëmijë të

diagnostikuar me meningit bakterial tregoi se niveli i PCT në gjak lidhej me gravitetin e infeksionit në pacientët me meningit bakterial dhe ulja e nivelit të PCT-së gjatë trajtimit ishte faktor prognostik i favorshëm. <sup>(44)</sup>

Një meta-analizë e të njëjtit vit tregoi se PCT-ja është shumë e vlefshme për të bërë dallimin e meningitit bakterial nga ai viral te fëmijët, me 96% sensitivitet dhe 89% specificitet. <sup>(45)</sup> Vlen të përmendet se PCT është përdorur gjithashtu si indikator i sepsisit dhe bakteremisë tek fëmijët me kancer dhe neutropeni febrile, dhe në disa studime është parë që është më e vlefshme se CRP. PCT duket sikur nuk ndikohet nga kimioterapia dhe kortikosteroidet dhe përdorimi i saj në pacientët me kancer dhe neutropeni febrile është inkurajuar vitet e fundit. <sup>(48.49)</sup>

Matjet e vlerave të PCT në dinamikë janë më të vlefshme sesa një matje e vetme. <sup>(23.25.26.31)</sup> Megjithatë, roli i saktë i PCT mbetet i paqartë në disa studime meta-analitike. Një rishikim konkludonte se prokalcitonina duhet të përfshihet në udhërrëfyesin diagnostik të sepsisit dhe për vlerësim e ecurise klinike të pacientëve të terapisë intensive.

Në këtë kontekst përdorimi i biomarkuesve luan një rol kryesor dhe përdorimi i PCT është studjuar gjërësisht. Përdorimi i vlerave të PCT si një tregues për antibiotikoterapinë është testuar nga shumë klinika për grupe të ndryshme pacientësh me infeksion bakterial.

Megjithëse shumë studime raportojnë për përfitime nga përdorimi i PCT si tregues në përdorimin e antibiotikëve, disa studime të tjera nuk e mbështesin. Schuetz et al në një studim me 327 pacientë me infeksion akut respirator raportoi se përdorimi i PCT si tregues për fillimin dhe kohëzgjatjen e antibiotikoterapisë ishte efektiv në reduktimin e ekspozimit të fëmijëve ndaj antibiotikëve pa ndikuar në rritjen e shkallës së mortalitetit ose dështimit të mjekimit. <sup>(86)</sup>

Një studim tjetër meta-analitik sugjeron se megjithëse përdorimi i vlerave të PCT si udhërrëfyes për antibiotikoterapinë redukton përdorimin e antibiotikëve dhe koston, kjo gjë nuk mund të përjashtojë edhe një rritje me 7% të mortalitetit spitalor. <sup>(23.26)</sup> Pranohet se matje serike të PCT mund të jenë indikator i mirë për të treguar se kur duhen ndaluar antibiotikët.

Përdorimi i PCT bën të mundur shkurtimin e kohës së përdorimit të antibiotikëve dhe ndikon në reduktimin e rezistencës bakteriale ndaj antibiotikëve dhe minimizimin e efekteve anësore sic janë nefrotoksiciteti dhe ototoksiciteti.

### **1.4.3. Citokinat**

Disa citokina, të cilat janë mediatorët kyc në pergjigjen ndaj infeksionit, luajnë rolin e tyre si biomarkues në sepsis. Niveli plazmatik i disa prej citokinave kryesore si IL-6, TNF dhe IL-8 rritet në pacientët me sepsis. Këto citokina janë të gjitha të përfshira në përgjigjen inflamatore të sepsisit, por janë të rritura edhe në proceset e tjera inflamatore si psh artritin

dhe infarktën e miokardit.

IL-6: Nivelet e saj janë më të larta te pacientët me sepsis sesa tek pacientët me inflamacion sistematik joinfeksioz dhe vlera e tij diagnostikuese rritet kur kombinohet me biomarkues të tjerë si psh. CRP. Në fëmijët me sepsis një nivel i lartë i IL-6 lidhet me rastet më të rënda dhe përdorimi i tij në praktikën klinike është një prediktor i mirë i sepsisit të rëndë. IL-6 përdoret gjithashtu dhe te fëmijët me kancer dhe neutropeni febrile. Megjithatë përdorimi i kësaj citokine është i limituar në praktikën klinike për shkak të kostos por edhe të studimeve më të gjera që ta justifikojnë përdorimin.

IL-8: Një studim ku u përfshijnë fëmijë me shok septik, tregoi që  $IL-8 \leq 220\text{pg/mL}$  (e matur në 24 orët e para) parashikon mbijetesën tek fëmijët në probabilitetin 95%. Në një studim tjetër, nivelet e  $IL-8 > 300\text{pg/mL}$  bashkë me nivele të larta të CRP në fëmijët >12 vjec shoqëroheshin me një rrisht më të lartë graviteti në pacientet me kancer dhe neutropeni febrile. <sup>(47.48.50)</sup>

IL-18: Një citokinë proinflamatore e prodhuar nga makrofagët e aktivizuar që merr pjesë në induktimin e imunitetit qelizor. Nivele të larta janë parë në sëmundjet inflamatore duke përfshirë artritin reumatoid, infeksionet neonatale dhe sepsisin. Studimet për këtë interleukinë janë të limituara në nivele kërkimore. <sup>(51.52)</sup>

Në një studim kohort me 60 pacientë me gjëndje septike të rëndë, Bozza et al, u studiuan vlerat e 17 citokinave (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IFN- $\gamma$ , G-CSF, faktori stimulues për koloninë granulocite-makrofagë, MCP-1, makrofagë inflamator protein-1 and TNF- $\alpha$ ). Niveli i citokinave korrelonte me gravitetin e sëmundjes dhe me disfunktionin organor. IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, MCP-1 dhe G-CSF kishin një saktësi të lartë për parashikimin e hershëm të mortalitetit, kurse IL-8 dhe MCP-1 kishin vlera të mira parashikuese për mortalitetin brenda 28 ditëve. <sup>(54)</sup>

Në një studim tjetër me 30 pacientë me sepsis, të kryer nga Mera et al u matën vlerat e 17 citokinave, dhe u raportua se nivele të larta të IL-8 ishte parashikues më i saktë për rastet fatale. Nivelet e IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, INF- $\gamma$ , G-CSF dhe TNF- $\alpha$  mbeteshin të larta në pacientët që nuk mbijetuan. Në një studim me 126 pacient me SIRS dhe sepsis, në të cilin u analizuan 22 citokina, vetëm forma e receptorit të IL-2 (sIL-2R) ishte faktor i pavarur që lidhej me format severe të sepsisit.

Nivelet e IL-1 $\beta$ , sIL-2R dhe IL-8 ishin faktorë të pavarur që lidheshin me diagnozën e shokut septik. Megjithatë nga analizimi i këtyre komponentëve, autorët demonstruan se nuk ka një profil tipik të citokinave që mund të lidhet me diagnozën e sepsisit të rëndë ose të shokut septik. <sup>(53.56.63.68)</sup>

#### **1.4.4. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1)**

sTREM-1 bën pjesë në superfamiljen e imunoglobulinave, shprehja e së cilës rritet nga

prezenca e bakteve ose mykrave. Vlerat në gjak të sTREM-1 rriten në pacientët me sepsis dhe disa studime sygjerojnë se sTREM-1 është më sensitive dhe specifike për infeksionet sesa CRP dhe PCT.

Megjithatë në pacientët e departamentit të emergjencës specifiteti dhe sensibiliteti për diagnozën e sepsisit janë respektivisht 59% dhe 60%. Një ulje e vlerave të sTREM-1 me kalimin e kohës është e lidhur me prognozë më të favorshme, e cila sugjeron për rolin potencial të saj në ndjekjen e terapisë. Vlerat e sTREM-1 janë studiuar gjithashtu edhe në lëngjet e tjera të trupit. Vlerat e rritura të sTREM-1 janë gjetur në lavazhin bronkoalveolar në pacientët me pneumoni.

Gjithashtu nivele të larta urinare të sTREM-1 janë lidhur me diagnozën e hershme të sepsisit, gravitetin e sëmundjes dhe prognozën. Vlerat e rritura urinare të sTREM-1 janë një faktor rrisht për zhvillimin e insuficencës renale akute në pacientët me sepsis. Në një studim të fundit në departamentin e emergjencës, në pacientët me sepsis që i nënshtroheshin reanimimit të hershëm, vlerat e sTREM-1 ishin më të larta në pacientët që reanimoheshin, por nuk mbijetonin sesa në pacientet që reanimoheshin dhe mbijetonin; ndërkohë që vlerat e PCT dhe CRP ishin të njëjta në të dyja rastet. Në analizat retrospektive vlerat e larta të sTREM-1 në praninë ishte faktor i pavarur që lidhej me prognozën e rëndë. <sup>(32.63.65)</sup>

#### 1.4.5. CD64

CD64 është një glikoproteinë membranoze, e njohur si Fc receptor që lidh antitruapat të tipit IgG me afinitet të lartë. Zakonisht njihet si receptori Fc-gama 1 (Fc $\gamma$ RI). Pasi lidhet me IgG, CD64 ndërvepron me një zinxhir të njohur si zinxhiri  $\gamma$ , i cili është i nevojshëm për nxitjen e aktivizimit qelizor.

Shprehja e CD64 në membranën e neutrofileve është e papërfillshme në pacientët e shëndetshëm, por rritet nga përgjigjet e citokinave proinflamatore në situata të tilla si sepsis dhe artrite. Shprehja neutrofile e CD64 është e raportuar të ketë një rol në diagnostikimin e sepsisit dhe në prognozën e tij. Në një studim me 132 pacientë të departamentit të emergjencës që kishin temperaturë të lartë, 87% e tyre që kishin infeksion bakterial kishin indeksin e CD46 më të lartë krahasuar me ato që nuk kishin infeksion bakterial. Në 163 infantë që ishin dyshuar për sepsis, sensitiviteti dhe specifiteti i indeksit të CD46 ishin respektivisht 70% dhe 62%, dhe kur kjo kombinohet me numrin absolut të neutrofileve >7500 qeliza/mm<sup>3</sup> sensitiviteti rritej në 95%. Në 293 pacientë të njësive së terapise intensive, të cilët kishin të paktën 2 nga kriteret e SIRS-it, duke përdorur vlera kufi prej 2.2 të indeksit të CD64 parashikueshmëria që kishim të bënim me infeksion bakterial kishte sensitivitet 63% dhe specifitet 89%. Në 631 pacientë të dyshuar për sepsis në departamentin e emergjencës, sensitiviteti i CD64 për të diagnostikuar gjëndjen septike ishte 66% ndërsa specifiteti 65%. <sup>(54.64.65)</sup>

#### 1.4.6. Analizimi i Kurbave të Koagulimit (Clot Waveform Analysis)

Në pacientët me sepsis kurbat optimale që masin kohën e tromboplastinës parciale janë të



alternuara duke dhënë modelin bifazik të kurbës. Prezenca e kurbave anormale të kuagulimit është përdorur për të mbeshtetur diagnozën e sepsisit. Në një studim me 331 pacientë të njësisë së terapisë intensive, 59.3% e tyre që kishin kurba bifazike të kuagulimit në praninë dhe 45.3% e tyre që i zhvillonin këto kurba gjatë kohës së qëndrimit në terapinë intensive, zhvillonin sepsis. Sensitiviteti i analizimit të kurbave të kuagulimit për të zbuluar sepsisin është i vogël; duke variuar nga 22-25 % tek pacientët që i analizohen kurbat që në praninë, kurse sensitiviteti i analizimit të kurbave të kuagulimit për të zbuluar sepsisin gjatë gjithë kohës që pacientët janë në repartin e terapisë intensive variojnë nga 48-74%. Megjithatë, specifiteti për sepsisin është më i lartë duke variuar nga 92-98% për matjet që bëhen që në praninë, dhe 81-94% për matjet që bëhen gjatë qëndrimit të pacientit në repartin e terapisë intensive.

Kurba bifazike e kuagulimit e matur në ditën e 3-të të qëndrimit në spital ka një sensibilitet më të mirë (91%) dhe vlera parashikuese përjashuese (98%) për parashikimin e mortalitetit të lidhur me sepsisin brënda 28 ditëve (specifiteti i CRP 57%, vlera parashikuese përjashtuese 95%; specifiteti i PCT 83%, vlera parashikuese përjashtuese 95%). Kombinimi i kurbave anormale të kuagulimit plus një vlerë e PCT>1ng/ml të matura që në praninë tek pacientët e njësisë së terapisë intensive, jep sensitivitet 79% dhe specifitet 96%, me vlera parashikuese përjashtuese deri në 96%.

#### **1.4.7. Growth Arrest-specific Protein 6 (Gas6)**

Gas6 është një proteinë intraqelizore, vitaminë-K vartëse e ngjashme me Proteinën S, megjithëse i mungon aktiviteti antikoagulues dhe i ndryshëm në afinitetin e tij lidhës me receptorët TAM.

Gas6 ka rol kundër apoptozës qelizore, në migrimin dhe adezionin qelizor. Në disa studime kontrolli u pa se niveli plazmatik i Gas6 ishte më i lartë në pacientët me sepsis të rëndë (vlerat 75-139ng/ml; mesatarisht 101ng/ml) sesa në ato pacientë që kishin dëmtim organor jo të lidhur me infeksionin (vlerat 56-101ng/ml; mesatarisht 85ng/ml) dhe në pacientët e shëndetshëm (vlerat 49-68ng/dl; mesatarisht 54ng/ml).

Në pacientët me sepsis të rëndë, nivelet e Gas6 lidheshin me gravitetin e sëmundjes sipas sistemit të vlerësimit APACHE II dhe Organ Dysfunction and Infection (ODIN). Në një studim me 232 pacientë me temperaturë dhe që dyshoheshin për infeksion, vlerat e Gas6 ishin në mënyrë sinjifikante më të larta në pacientët me sepsis sesa me pacientët e shëndetshëm, gjithashtu vlerat e Gas6 ishin në mënyrë sinjifikante më të larta në pacientët me sepsis të rëndë krahasuar me pacientët me sepsis.

Në 45 pacientë të njësisë së terapisë intensive, vlerat e Gas6 korrelojnë me sistemi e pikëzimit SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), me nivelin e transaminazave (AST) dhe kohën e protrombinës. Vlerat e Gas6 janë gjithashtu të rritura në pacientët që kërkojnë terapi suportive renale. Vlerat e Gas6 kanë një korrelim të fortë me nivelin plazmatik të PCT. <sup>(71)</sup>

#### 1.4.8. Angiopoetina

Angiopoetina 1 dhe angiopoetina 2 (ANGPT1, ANGPT2) janë faktore rritës vaskular që e marrin origjinën nga qelizat endoteliale, dhe luajnë rol në aktivizimin endotelial në gjëndjet septike. ANGPT1 stabilizon endotelin, ndërsa ANGPT2 ndikon në prishjen e integritetit endotelial. Rritja e vlerave të ANGPT2 është parë të jetë e pranishme në pacientët me sepsis të rëndë krahasuar me pacientët që nuk kishin evidencë për përgjigje inflamatore. Gjithashtu vlerat e ANGPT2 ishin më të larta në pacientët që nuk mbijetuan krahasura me ato që mbijetuan (24,9ng/ml {21.5-38} vs. 13.5ng/ml {8.1-21.6}).

Në një studim me 70 pacientë me sepsis të rëndë, pacientët që mbijetuan kishin vlera më të larta të ANGPT1 (13 vs 10ng/ml) dhe vlera më të ulura të ANGPT2 (2.8 vs 6.2ng/dl), në krahasim me ato pacientë të cilët nuk ja dolën që të mbijetonin.

Në pacientët me sepsis, nivelet e ANGPT1 korrelojnë me gravitetin e sëmundjes sipas pikëzimeve të analizuar nga APACHE II ose SOFA.

Vlerat e ulura të ANGPT1 (<5.5ng/ml) të matura në praninë janë një faktor i pavarur risku që lidhet me rritje të riskut për mortalitet brenda 28 ditëve krahasuar me vlerat e larta të ANGPT1. Vlerat e ANGPT2 janë të larta edhe në pacientë me trauma dhe në ndërhyrjet kirurgjikale kardipulmonare.<sup>(57)</sup>

#### 1.4.9. Soluble Urokinase-type Plasminogen Receptor (suPAR)

Urokinase-type Plasminogen Receptor (uPAR) është i shprehur në disa tipa qelizash, duke përfshirë neutrofilet, limfocitet, monocitet, makrofagët dhe qelizat endoteliale. suPAR është e përfshirë në shumë funksione imunologjike duke përfshirë migrimin, adezionin, angiogenezën, fibrinolizën dhe proliferimin qelizor. Gjatë proceseve inflamatore si në sepsis uPAR shpeshputet nga sipërfaqja qelizore ndërmjet proteazave duke cliruar formën e tretshme të receptorit (suPAR).

Vlerat e larta të suPAR janë parë në pacientët me sepsis krahasuar me pacientët që nuk kishin sepsis (11.05 ng/ml vs 7.62 ng/ml). Në një studim prospektiv me 273 pacientë në gjëndje kritike për jetën, 197 prej të cilëve kishin sepsis sipas sistemit të pikëzimit AUROC, suPAR kishte parashikueshmëri për sepsis vetëm 0.62, e krahasuar me CRP që kishte parashikueshmëri 0.86 dhe PCT me 0.78.

Në 151 pacientë me SIRS të suspektuar për sepsis, 96 prej tyre kishin infeksion bakterial, dhe sipas sistemit AUROC diagnostikimi i sepsisit bakterial duke përdorur suPAR ishte 0.5, 0.72 për PCT dhe 0.81 për CRP. Edhe këtu vihet re se suPAR ka një vlerë më të vogël diagnostikuese sesa biomarkuesit e tjerë. Në një studim tjetër në pacientë në gjëndje shumë të rëndë, për vlera kufi të suPAR prej 5.5ng/ml sensitiviteti dhe specifiteti për diagnostikimin e sepsisit është 75% dhe 72% respektivisht.

Disa studime sygjerojnë se suPAR mund të ketë vlera më të mira si markues prognostik sesa

terapeutik. Në një studim me 543 pacientë, vlerat e suPAR ishin në mënyrë sinjifikante më të ulura në pacientë që mbijetuan pas 30 ditësh (4.97ng/ml vs 7.31 ng/ml) dhe pas 90 ditësh (4.87ng/ml vs 7.29ng/ml) krahasur me ato që nuk mundën të mbijetonin. Vlerat e rritura të suPAR lidhen në mënyrë sinjifikante më një shkallë mortalitetit më të lartë pas 30 dhe 90 ditësh. Në një studim të fundit meta-analitik për rolin prognostik të suPAR, u konkludua se suPAR kishte vlera më të mira prognostike sesa diagnostike, dhe është më superior në parashikimin e mortalitetit sesa biomarkuesit e tjerë si CRP, PCT, dhe sTREM-1. <sup>(55)</sup>

#### 1.4.10. HLA

Të gjithë biomarkuesit që përmëndëm më sipër janë tregues për fazën pro-inflamatore të sepsisit, por sepsisi është i lidhur edhe me fazën anti-inflamatore, e cila po të zgjasë në kohë mund të çojë në imunodepresion. HLA-DR e monocitëve është pjesa kryesore e sistemit histokompatibilitetit të klasës së II-të. Roli i HLA-DR në infeksion është të prezantojë antigenin në qelizat T-helper, të cilat çlirojnë citokinat proinflatore në pacientët me sepsis.

Shumë studime sugjerojnë se shprehja e HLA-DR mund të jetë një tregues për diagnozën. Në një studim të hershëm, Volk et al, në pacientët që kishin sepsis, shkalla e mbijetesës ishte 81% për ato pacientë që kishin shprehje normale të HLA-DR, dhe vetëm 19 % për ato pacientë që kishin shprehje të reduktuar të HLA-DR (<30%) në mënyrë persistente (të paktën 5 ditë). Në një studim më të vonë, Monneret et al, u demonstrua gjithashtu diferenca sinjifikante në shprehjen e HLA-DR në pacientët me shok septik që mbijetuan në krahasim me ato që kishin perfundim letal; HLA-DR ishte e reduktuar në të gjithë pacientët me shok septik në 48 orëshin e parë, por në ditën e 3-4 shprehja e HLA-DR u rrit më shumë në pacientët që mbijetuan në krahasim me ato që nuk mbijetuan. <sup>(61)</sup>

Nga analizimet retrospektive u pa se shprehja e ulur e HLA-DR (<30%) tek pacientët me shok septik, në ditët 3-4 lidhej me rritjen e mortalitetit. Në një studim tjetër retrospektiv nga Trimmel et al, pohohej se ishte e pamundur të identifikohesh një vlerë kufi për HLA-DR që të korrelonte saktë me mortalitetin, dhe hodhi idenë për të përdorur vlera absolute për të parashikuar riskun. Duke mbështetur këtë tezë ata raportojnë se tek pacientët me gjëndje septike të rëndë, nuk pati diferencë të rëndësishme ndërmjet pacientëve që mbijetuan dhe atyre që nuk mbijetuan, duke përdorur si kufi vlerën 30% të shprehjes së HLA-DR, por kur shprehja HLA-DR monocitare ndryshonte me 4.8% brënda 3 ditëve, mund të kategorizonte personat që mund të mbijetonin nga ato që nuk mund të mbijetonin me një sensitivitet 89% dhe specifitet prej 93.7%. <sup>(56,60,61)</sup>

#### 1.5. Studimet e së ardhmes

Panele dhe sisteme pikëzimi të kombinuara janë sugjeruar për të evidentuar prezencën e sepsisit. Duke pasur parasysh kompleksitetin e mekanizmave fizpatologjike, kombinimet

dhe panelet e biomarkuesve, të kombinuara me shenjat klinike dhe parametrat e tjerë laboratorikë të sepsisit, kanë më shumë gjasa të udhëheqin diagnozën, trajtimin dhe të ndihmojnë në prognozë. <sup>(92)</sup> Kjo qasje tashmë është përdorur gjerësisht në praktikën e përditshme, pasi mjekët kombinojnë rezultatet e disa testeve individuale për të ndihmuar diagnozën dhe prognozën. Megjithatë, se cilat kombinime janë më të parashikueshme dhe se si testet e ndryshme mund të kombinohen më së miri, janë sfida për të ardhmen. Rezultatet nga studimet që vlerësojnë panelet e shumëfishtë të citokinave janë diskutuar më lart, këtu do të përmendim disa nga sistemet e tjera që tashmë janë propozuar. <sup>(78.)</sup>

Peres Bota et al. studjuan dhe krijuan një sistem pikëzimi “Score Probability Infection” duke përdorur teknikat e regresionit logjistik. Rezultati përmban katër parametra në rastet e fëmijëve me sepsis (temperatura, frekuenca kardiake, frekuenca respiratore, niveli i leukociteve). Duke përdorur një vlerë të ndërprerë prej 14 pikësh, rezultati i probabilitetit të infeksionit kishte një vlerë pozitive parashikuese për infeksionin prej 53.6% dhe një vlerë negative parashikuese prej 89.5%. <sup>(102.107)</sup>

Pacientët me rezultat më të vogël se 14 kishin vetëm 10% mundësi për të patur një infeksion. Grupet e tjera kanë zhvilluar në mënyrë të ngjashme sisteme pikëzimi për infeksion. Në një studim pilot, sistemet e pikëzimit që përdornin nivelet e mRNA-së IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , FasL dhe CCL2 saktësisht parashikuan zhvillimin e sepsisit në një mesatare prej 83% të rasteve të pacientëve ndërmjet 4 dhe 1 ditë para diagnozës klinike me ndjeshmëri dhe specifitet të lartë (91 dhe 80%, përkatësisht). <sup>(114.115.120)</sup> Andaluz-Ojeda et al. përdorën një rezultat që kombinuan nivelet në serum të IL-6, IL-8 dhe IL10, për të parashikuar rezultatin në pacientët me sepsis të rëndë ose shok septik; HR-të për vdekshmëri me rezultatin e kombinuar ishin dy-trefish më të larta se ato të marra me vlerat individuale të interleukinave. <sup>(121)</sup>

Kofoed et al. për parashikimin e një shkakut bakterial të inflamacionit, raportoi një zonë nën kurbë 0.88 (95% CI: 0.81-0.92) për një matje të kombinuar të suPAR, sTREM-1, faktor frenues migracioni makrofag, CRP, PCT dhe niveli i neutrofileve, në mënyrë të konsiderueshme se sa një biomarkuesi të vetëm. <sup>(108)</sup> Gibot et al. prodhoi një 'bioscore' që përbëhej nga përqendrime në plazëm të sTREM-1, PCT si dhe CD64. “Bioscore” kishte vlerë më të mirë parashikuese për infeksion se secili nga biomarkuesit I vetëm. <sup>(112.113)</sup>

## 1.6. Proteomik, Genomika & PCR

Teknika të reja rreth përcaktimit PCR, proteomikeve, gjenomave përdoren për të identifikuar kandidatët potencialë të biomarkuesve, të cilët mund të përdoren për të diagnostikuar, udhëzuar terapi ose për të vlerësuar prognozën e fëmijëve me sepsis. E rëndësishme është se këto teknologji të reja mundësojnë studimin e proteinave ose gjeneve, të cilët përdoren për të identifikuar dhe ndjekur në dinamikë sepsisin.

Të dhënat tashmë janë në dispozicion duke mbështetur potencialin e këtyre teknikave. Përdorimi i teknologjisë microarray me 54.675 transkripte dhe profilizimi i gjeneve në qelizat mononukleare të gjakut periferik, Tang et al. identifikuan një strukturë molekulare të 138 gjeneve që mund të dallonin ndërmjet pacientëve me sepsis dhe SIRS, me 91% dhe 80% saktësi respektivisht në grupet e studimit <sup>(124)</sup>

Metodat molekulare të bazuara në teknologjinë PCR janë zhvilluar gjithashtu për të ndihmuar në diagnostikimin e infeksionit. <sup>(126)</sup> Kulturat e gjakut kërkojnë disa ditë për tu përpunuar dhe në shumë pacientë me sëmundje kritike me sepsis, kulturat mund të jenë negative. Kështu që aplikimi i metodave që përcaktojnë ADN-në bakteriale, ndihmojnë duke dhënë rezultate pozitive kur kulturat tradicionale janë negative dhe njëkohësisht japin një rezultat shumë më të shpejtë duke ndikuar në diagnozë të hershme dhe prognozë më të mirë. <sup>(125.126)</sup>

## 2. QËLLIMI

---

Të evidentojë të dhënat epidemiologjike në rastet me sepsis si dhe të vlerësojë aplikimin e biomarkuesve në diagnostikimin e hershëm si dhe përcaktimin e prognozës në sepsis në fëmijët e shtruar në TIP.

### 3. OBJEKTIVAT

---

- ❖ Mbështetur në konceptet teorike bashkëkohore të perkufizimeve rreth sepsisit, shokut septik në moshat fëmimore të bëhet vendosja e kritereve klinike dhe laboratorike me qëllim menaxhimin e përshtatshëm të tyre.
- ❖ Të vlerësojmë gravitetin e sepsisit sipas formës klinike të prezantimit
- ❖ Të analizojmë të dhënat demografike të fëmijëve me sepsis në TIP për periudhën 5 vjecare të marrë në studim.
- ❖ Të evidentojë rolin e biomarkuesve në përcaktimin e diagnozës dhe prognozës në fëmijët me sepsis.
- ❖ Të evidentojë biomarkuesit si parametra për detektimin e hershëm të sepsisit në pacientët e hospitalizuar në TIP.
- ❖ Të verifikojë CRP si dhe PCT si indikatorë sensitive të hallkave të ndryshme të infeksionit.
- ❖ Të krahasojë vlerat diagnostike të biomarkuesve midis infeksionit bakterial (sepsis)/infeksion viral.

#### Rëndësia e problemit

- ❖ Duke u nisur nga fakti që sepsis përbën një faktor të rëndësishëm që ndikon në mortalitetin dhe morbozitetin e fëmijëve të shtruar në TIP, detektimi i hershëm i sepsisit merr një rëndësi të vecantë.
- ❖ Njëkohësisht fëmijët e shtruar në TIP, janë të rriskuar për të bërë infeksione të rënda shpesh kërcënuese për jetën e fëmijës të tillë si:
  - 1- mosha 3muaj-3vjec, është e predispozuar të bëjë bakteremi okulte, e cila mund të progredojë në sepsis të rëndë.
  - 2- përdorimi i kateterëve arterial, venoz, kateter urinar, intubim mekanik etj.
  - 3- malnutricioni
  - 4- imunodeficienca e lindur/e fituar
  - 5- sëmundje shoqëruese
- ❖ Vendosja e hershme e diagnozës në sepsis do të ndikojë në trajtimin adekuat dhe agresiv, në përmirësimin e prognozës, uljen e mortalitetit, ditëqëndrimin dhe koston e trajtimit.
- ❖ Më shumë se 170 biomarkues të ndryshëm janë vlerësuar për përdorim potencial në sepsis, biomarkues të lidhur me diagnozën e hershme si dhe prognozën e rasteve me sepsis.
- ❖ Ka mendime kontradiktore mbi specificitetin dhe sensitivitetin e biomarkuesve për t'u aplikuar në mënyrë rutine në praktikën klinike.
- ❖ Kombinimet e disa biomarkues mund të jenë më efektive se biomarkuesit e vetëm, por kjo kërkon studime bashkëkohore të mëtejshëm.

## 4. PACIENTËT DHE METODA

---

Studimi ka karakter prospektiv. Në studim janë përfshirë të gjithë fëmijët me diagnozë “Sepsis” të shtruar në Shërbimin e Terapisë Intensive Pediatrike, QSUT “Nënë Tereza” gjatë periudhës janar 2011- dhjetor 2015.

U analizuan të dhënat epidemiologjike të fëmijëve me sepsis për periudhën 5 vjecare të marrë në studim, vendi që sepsis zë në shtrimet totale në PICU, moshë, seksi, format klinike të sepsisit, PRISM III score, ditë qëndrimi, mortaliteti. Krahas të dhënave statistikore për epidemiologjinë dhe prezantimin klinik të sepsis, u analizuan vlerat e biomarkuesve të infeksionit për vendosjen e diagnozës së hershme, orientimit terapeutik dhe prognozës.

Për këtë qëllim nga numri total i pacientëve me sepsis është zgjedhur në mënyrë të randomizuar një mostër me 60 pacientë, që përbën dhe grupin I të vlerësimit. Ky grup pacientësh për efekt vlerësimi statistikor është krahasuar me një grup kontrolli me diagnozë “Bronchiolit”, që përbën grupin e II të vlerësimit. U përzgjedh diagnoza “Bronkiolit akut” për faktin sepse është diagnozë që vendoset klinikisht dhe përbën grupin e infeksionit viral.

Për të dy grupet: Grupi I (sepsis) dhe Grupi II (Bronchiolit) kemi vlerësuar PCT, CRP, Trombocit, WBC, ditëqëndrimin dhe mortalitetin. U përdor kartela tip për këtë studim.

### **Kriteret e përfshirjes:**

Për pacientët që u përfshinë në studim u përdorën kriteret klinike dhe laboratorike të sepsisit sipas konsensusit të konferencës të komitetit të ACCP si dhe SCCM (ACCP/SCCM - American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine).

### **Kriteret përjashtuese:**

- ❖ Pacientët që kanë marrë më parë antibiotik/antinfiamatorë/kortizonikë/vaksinuar (së paku 48 orët më parë)
- ❖ Pacientët me disfunktion endokrin, hepatic, renal.
- ❖ Situata ku rritet PCT, si infeksion bacterial lokal, sëmundje autoimmune, sëmundje alergjike, trauma, pankreatit.
- ❖ Fëmijë më shok kardiak të rëndë

### **METODA STATISTIKORE**

Të dhënat e vazhdueshme u paraqitën në vlerë mesatare dhe në deviacionin standart. Të dhënat diskrete u paraqitën në vlerë absolute dhe në përqindje. Lidhja midis dy variableve u analizua me anë të koeficientit të korrelacionit të Kendal’s tau. Paraqitja e të dhënave u



realizua përmes tabelave të thjeshta dhe të përbëra dhe grafikëve të tipeve të ndryshëm.

Analiza statistikore u realizua me anë të paketës statistikore SPSS 19.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago II USA) dhe Microsoft Excel.

Është përdorur regresioni logjistik për të vlerësuar ndikimin e vlerave të Prokalcitoninës në shanset e të sëmurëve për të pasur sepsis. Modeli i regresionit logjistik ishte statistikiisht sinjifikant,  $p < 0.01$ . Njëkohësisht është përdorur teknika statistikore e kurbave ROC. Kjo teknikë ka si qëllim vlerësimin e dy markuesve si vlerësues të diagnozave në studim, sepsis dhe bronkiolitis. Teknika e kurbave ROC do na japë një përgjigje për performancën e dy testeve.

Duhet të rikujtojmë që analiza e kurbave ROC mbështetet mbi dy konceptet e sensitivitetit dhe specificitetit që shërbejnë edhe për paraqitjen grafike të analizës.

Sensitiviteti mat proporcionin e pozitivëve që identifikohen saktësisht të kenë konditën e studjuar, pozitivë të vërtetë.

Sensitiviteti mat proporcionin e negativëve që identifikohen saktësisht të mos kenë konditën e studjuar, negativë të vërtetë.

Gjithashtu janë llogaritur edhe raportet e gjasave (likelihood ratios) të cilat janë masa që përdoren për të treguar performancën e testit diagnostikues. Raportet e gjasave për një test pozitiv janë llogaritur si  $\text{sensitivitet}/(1-\text{specificitet})$  dhe raportet e gjasave të një testi negativ llogariten si  $(1-\text{sensitivitet})/\text{specificitet}$ .

## 5. REZULTATE

---

### 5.1 Të dhëna epidemiologjike të sepsisit në Terapinë Intensive të Pediatriisë

Në studimin tonë u evidentua se për periudhën 5 vjecare të marrë në studim rastet të cilët plotësonin kriteret klinike dhe laboratorike të sepsisit përbënin 11% të fëmijëve të shtruar në Terapinë Intensive të Pediatriisë (360 raste me sepsis/3006 raste në total). Kriteret klinike dhe laboratorike të fëmijëve të përfshirë në studim janë bazuar në Konsensusin e ACCM si dhe SCCM.

Mosha mediane është 18 muaj (IQR 6-93 muaj), me raportin femra/meshkuj 1.6:1. Pikëzimi mesatar i PRISMUS III, rezultoi në vlerën  $9 \pm 7.8$ . Ditëqëndrimi mesatar i fëmijëve me sepsis është 7.85 ditë. Mortaliteti i rasteve me sepsis është në shifrat 29.1% (104/360).

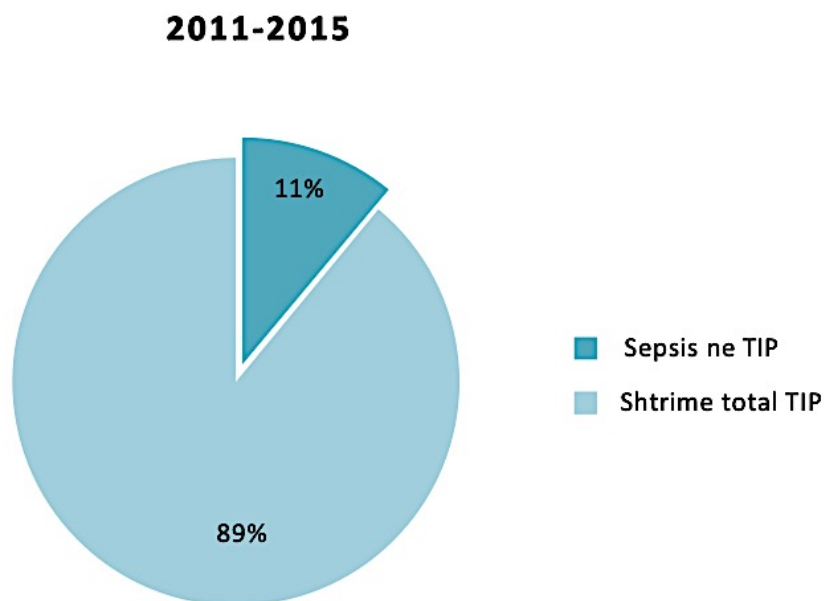


Fig. 11 Prevalenca e Sepsisit në TIP

### 5.1.1 Rastet me sepsis të ndarë sipas viteve.

Duke analizuar të dhënat e rasteve me sepsis në raport me vitet të marë në studim nuk u evidentuan ndryshime statistikisht të rëndësishme. ( $p > 0.005$ )

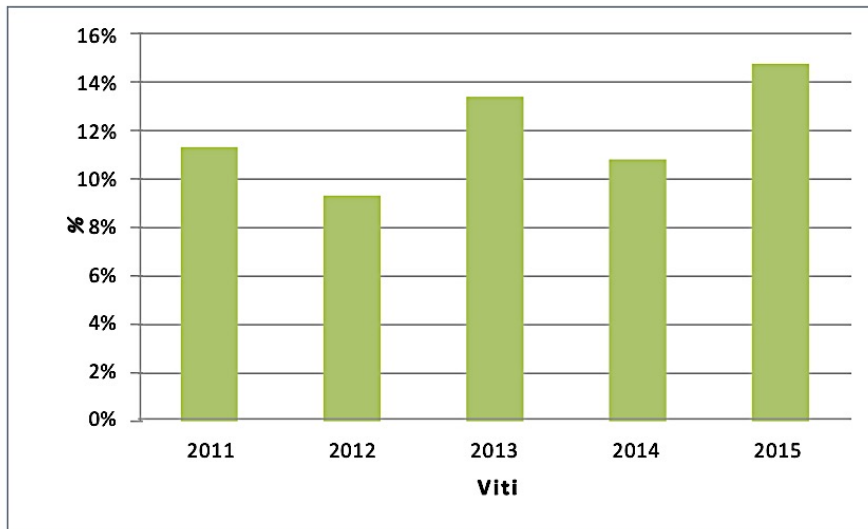


Fig. 12 Raporti i rasteve me sepsis në krahasim me shtrimet totale

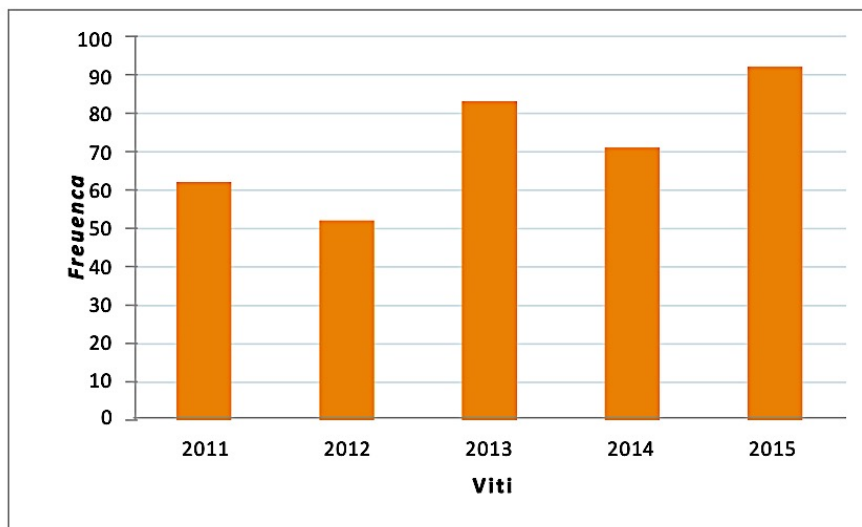


Fig. 13 Rastet me Sepsis në vite në TIP

### 5.1.3 Ditëqëndrimi i rasteve me sepsis

Ditëqëndrimi mesatar i rasteve me sepsis ka variuar 7.85 ditë. I krahasuar ky ditëqëndrim ndër vitë nuk u evidentuan ndryshime të rëndësishme statistikore. ( $p > 0.005$ ).

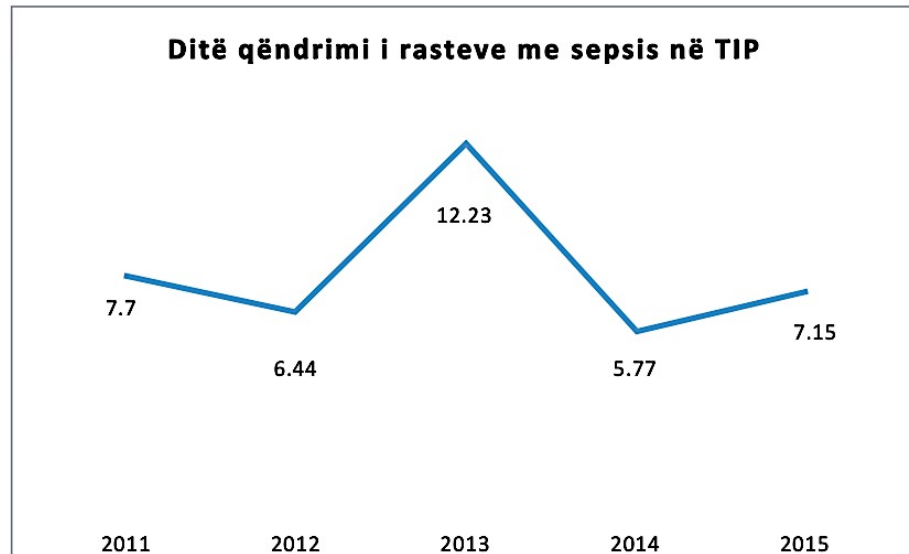


Fig. 14 Ditëqëndrimi i rasteve me sepsis në TIP.

#### 5.1.4 Format klinike të sepsisit

Të dhënat epidemiologjike të rasteve me sepsis sipas formave klinike të tij paraqiten në grafikun e mëposhtëm. Duke u mbështetur në kriteret diagnostike të ACCP/ACCM në raport me formën e sepsis u observua se SIRS ishte present në 54.4% të rasteve, e pasuar me 35% raste me sepsis, 6.6% shok septik si dhe MODS u vu re në 3.89% (14/360 raste).

	<b>SIRS</b>	<b>Sepsis</b>	<b>Shok</b>	<b>MODS</b>	<b>Totali</b>
<b>2011</b>	38 ( 61.2 %)	18 (29.1%)	3 (4.84%)	3 ( 4.84%)	62
<b>2012</b>	31 (59.61%)	16 (30.77%)	2 (3.85%)	3 (5.77 %)	52
<b>2013</b>	43 (51.81 %)	31 (37.35%)	6 (7.23%)	3 (3.61%)	83
<b>2014</b>	33 (46.48%)	28 (39.43 %)	7 (9.86%)	3 (4.23%)	71
<b>2015</b>	51 (55.43%)	33 (35.87%)	6 (6.53%)	2 (2.17%)	92
<b>Totali</b>	<b>196 (54.44%)</b>	<b>126 (35 %)</b>	<b>24 (6.67%)</b>	<b>14 (3.89%)</b>	<b>360</b>

Tabela. 2 Format klinike të rasteve me sepsis

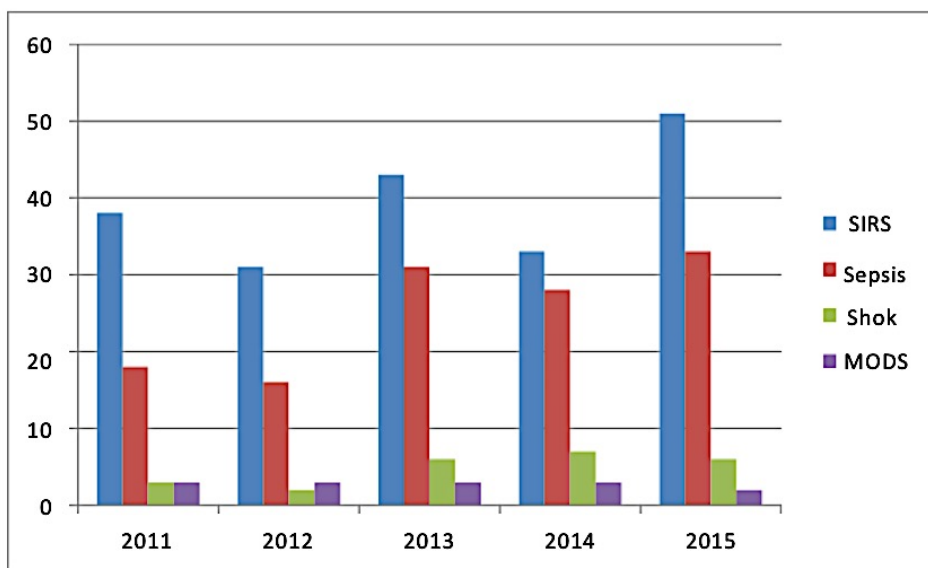


Tabela. 3 Format klinike të rasteve me sepsis të ndarë sipas viteve

### 5.1.5 Mortaliteti

Duke studjuar rastet me përfundim fatal u evidentua se mortaliteti i fëmijëve me sepsis ishte 29.1 % (104/360 raste në total). PRISM III score është një nga pikëzimet më të përdorura në TIP për të vlerësuar rriskun e mortalitetit, i cili bazohet në 17 variabla fiziologjike dhe është një mënyrë për të kuantifikuar gjëndjen fiziologjike të pacientit.

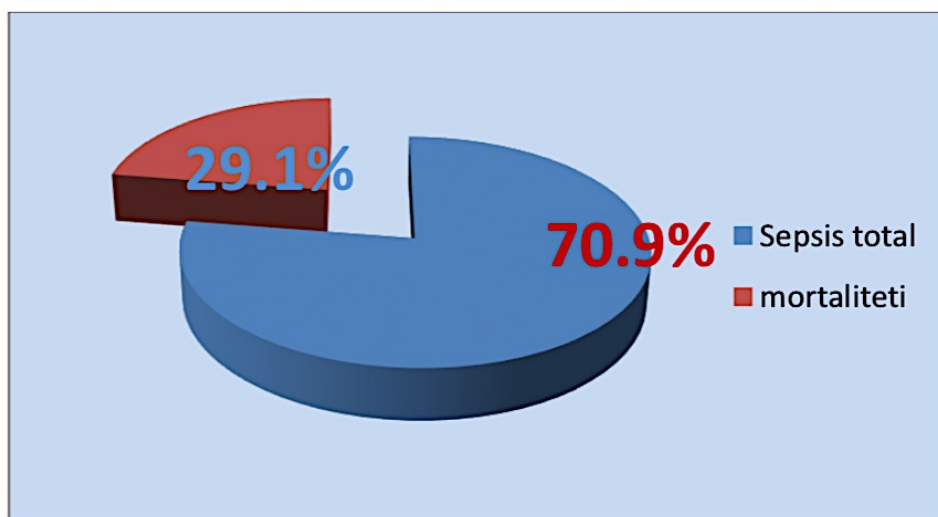


Fig. 15 Mortaliteti në Sepsis

Nga analiza e rasteve tona, rezultoi sistemi i pikëzimit PRISM >10, (OR 1.5, 95 % CI 0.6-4.0). Domosdoshmëria e përdorimit të dy inotropeve (Adjusted OR 3.5, 95% CI 1.3-9.2) janë të lidhur në mënyrë të pavarur me rrishtin për mortalitetin nga sepsisi.

### 5.1.6 Mortaliteti sipas viteve në Terapinë Intensive

I studjuar ky mortalitet në vite nuk u pa të kishte ndryshime të rëndësishme statistikore. ( $p > 0.005$ )

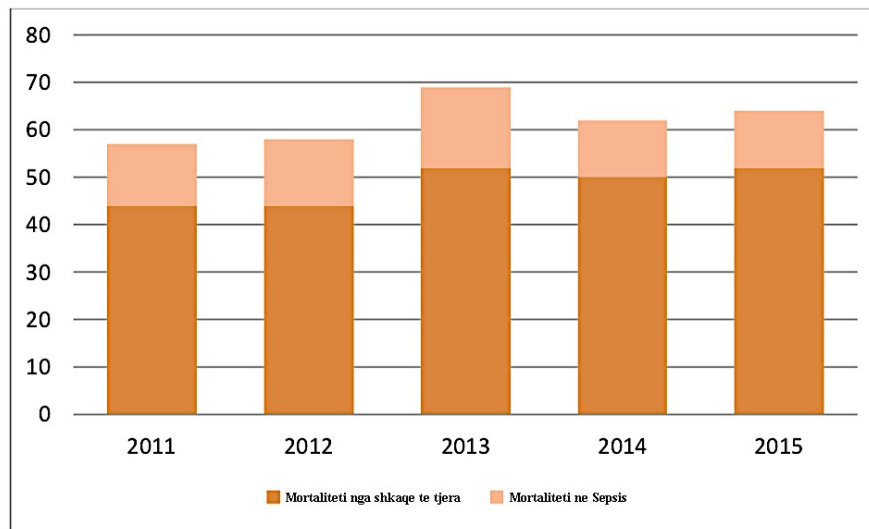


Fig. 16 Mortaliteti në TIP Total /Sepsis

Ndonëse gjatë analizës së rasteve të përfundimit fatal në rastet me sepsis krahasuar me nr e vdekjeve totale ndër vite nuk u ve re ndryshim i rëndësishëm statistikor ( $p > 0.005$ ), por u vu re se kishte një lidhje të fortë statistikore midis numrit të organeve të prekura me mortalitetin. Lidhja ishte në raport të drejtë, sa më i madh nr i organeve të prekura aq më e lartë mundësia për përfundimi fatal. ( $p < 0.05$ )

<b>Numri i Organeve</b>	<b>Mortaliteti (%)</b>
0	0.8
1	6.8
2	26.2
3	48.5
4	68.8
5	83.3

**Tabela. 4 Lidhja midis nr të organeve të prekura dhe mortalitetit**

## **5.2 Biomarkuesit në sepsis korrelacioni i tyre me diagnozën dhe prognozën**

Krahas të dhënave statistikore për epidemiologjinë e rasteve me sepsis në Terapinë Intensive të Pediatriisë u analizuan të dhënat rreth vlerave dhe ndikimit të biomarkuesve të infeksionit në raport me diagnozën dhe prognozën. Rezultatet e marra rreth biomarkuesve të fëmijëve të përfshirë në studim u grupuan, në tre moment kryesore:

- vlera e biomarkuesve në vendosjen e hershme të diagnozës
- vlerësimi i mundësisë për të qenë një test informativ rreth dekursit dhe prognosës së sëmundjes
- dhe orientimin në vendimmarrje.

Për të analizuar këto fenomene nga 360 raste me sepsis në mënyrë të randomizuar u morën mostra me 60 pacientë, diagnoza e të cilëve ishte “Sepsis”. Ky grup pacientësh u krahasua me grupin tjetër me diagnozë “Bronkiolit” një mostër ku u përfshinë 49 pacientë.

U studjuan të dhënat klinike dhe laboratorike duke u krahasuar midis tyre të dy grupet e fëmijëve të përfshirë në studim. Grupi i I janë fëmijët me kriteret klinike dhe laboratorike për sepsis si dhe Grupi i II rastet me infeksion viral. Për këtë diagnozë u përzgjedhën rastet me bronkiolit akut, si patologji ku diagnoza mbështetet në aspektin klinik.

Duke analizuar rastet me sepsis dhe bronkiolit në raport me gjininë u evidentua se sepsis është diagnozë mbizotëruese tek femrat, ndërkohë që bronkioliti haset më shumë tek meshkujt.

<b>Diagnoza</b>		<b>Frekuenca</b>	<b>%</b>
<b>Bronkiolit</b>	mashkull	35	71.4
	femër	14	28.6
	<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100.0</b>
<b>Sepsis</b>	mashkull	26	43.3
	femër	34	56.7
	<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100.0</b>

Tabela. 5 Diagnozatat sipas llojit dhe gjinisë

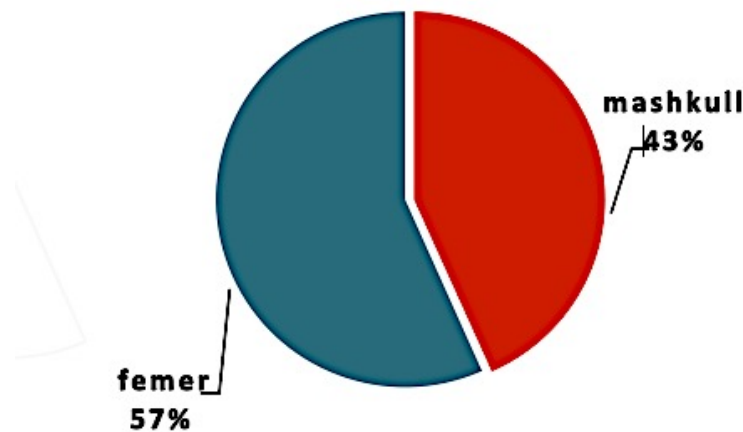


Fig. 17 Shpërndarja e pacienteve me sepsis sipas gjinisë

Ndër karakteristikat kryesore që diferencojnë diagnozat është moshë e shfaqjes së sëmundjes. Ndërkohë që rastet e fëmijëve me sepsis kanë një moshë mesatare  $33.5 \pm 45.2$  muaj, raste me bronkiolit përfshijnë një moshë mesatare dhe DS prej  $4.0 \pm 3.1$  muajsh

Këto të dhëna (në muaj) të shpërndarjes së dy diagnozave sipas gjinisë dhe moshave janë të përmbledhur në Tab. 5.



Diagnoza		N	Minimum	Maksimum	Mesatare	Dev. Stand.
Sepsis	mashkull	26	2.0	156.0	30.9	45.9
	femër	34	1.0	156.0	36.8	45.2
Bronkiolit	mashkull	35	1.0	18.0	5.2	3.2
	femër	14	2.0	10.0	3.5	2.5

Tabela. 6 Bronkiolit dhe Sepsis sipas gjinisë dhe moshës

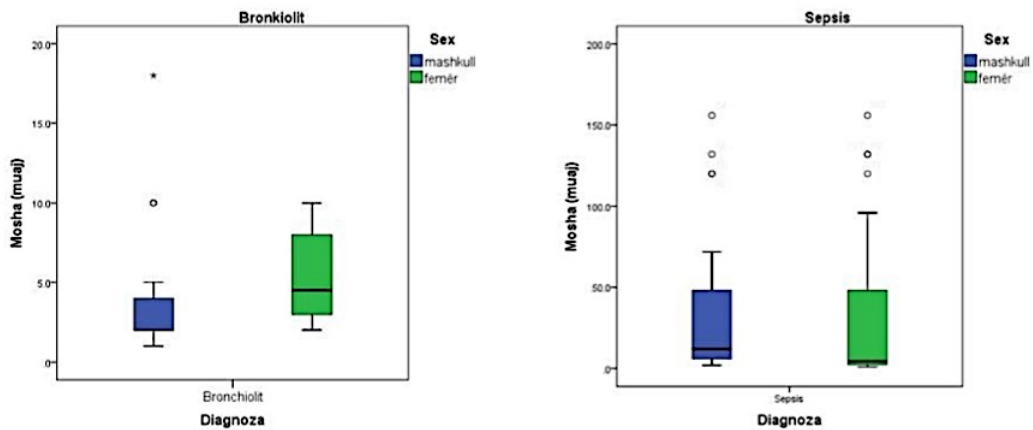


Fig. 18 Bronkiolit dhe Sepsis sipas gjinisë dhe moshës

Mosha e vendosjes së diagnozës të rasteve me bronkiolit ndërmjet meshkujve dhe femrave është statistikisht sinjifikante,  $p=0.005$ , ndërsa në sepsis, nuk ka sinjifikancë statistikore,  $p=0.143$ , Mann-Whitney U test.

Të dhëna për variablat e vazhdueshëm në bazën e të dhënave mund të ndahen si të dhëna të përgjithshme ku futet mosha, të dhëna klinike si presioni i gjakut dhe takipnea, të dhëna laboratorike si dhe të dhëna të testeve diagnostikuese, si Proteina C reaktive (CRP) dhe Prokalçitonina (PCT). Ndërkohë një e dhënë administrative është edhe koha e qëndrimit në spital (ditë qëndrimi), e cila nëse interpretohet me kujdes mund të shikohet edhe si reflektues i gravitetit të sëmundjes.

Diagnoza	Bronchiolitis				Sepsis				p
	N	Min.	Max.	Mes.±Dev. Std.	N	Min.	Max.	Mes.±Dev. Std.	
Mosha (muaj)	49	1.0	18.0	4.0±3.1	60	1.0	156.0	33.5±45.2	<0.001
Pesha	0				60	3.0	50.0	12.8±10.3	
Leukocite dita 1(mm <sup>3</sup> ) 10 <sup>3</sup>	49	5.0	37.0	11.2±5.0	60	3.6	44.9	15.6±9.3	0.025
Leukocite dita (mm <sup>3</sup> ) 10 <sup>3</sup>	0				58	3.6	43.0	13.9±8.6	
Leukocite në dalje (mm <sup>3</sup> ) 10 <sup>3</sup>	0				57	2.8	34.8	11.6±6.8	
Trombocite dita 1	49	143	815	391±133.3	60	35	764	275±172.0	<0.001
Trombocite dita 3	0				58	21	803	277.5±190.8	
Trombocite në dalje	0				57	33	1003	335.5±195.2	
BE dita 1	0				60	-22.3	8.9	-5.2±5.5	
BE dita 3	0				48	-16.0	11.2	-3.0±4.3	
BE në dalje	0				52	-12.6	132.0	4.4±19.2	
PCR dita 1 mg/L	49	1.0	66.0	11.9±12.8	60	2.2	454.0	106.5±94.1	<0.001
PCR dita 3 mg/L	0				55	10.0	243.0	90.6±54.6	
PCR në dalje mg/L	0				41	4.0	143.0	28.0±29.5	
Ig G mg/dl	0				13	15.0	1210.0	547±376.7	
Ig M mg/dl	0				15	16.0	369.0	93.4±91.7	
Ig A mg/dl	0				16	14.2	230.0	82.3±70.5	
Procalcitonine (ng/ml)	49	.10	2.40	0.4±0.5	60	0.00	15.61	3.9±3.6	<0.001
Tachypnea	49	32	72	47.2±10.5	60	20	66	38.2±12.5	<0.001
TA Systolic (mmHg)	0				60	65	126	93.7±13.1	
TA Diastolic (mmHg)	0				60	39	82	53.2±10.5	

Tabela. 7 Bronkiolit dhe Sepsis: të dhëna klinike, laboratorike dhe të testeve diagnostikuese

Ndërkohë që të dhënat për sepsis janë më të plota, për të dhënat e bronkioliteve kemi më pak informacion, kjo edhe nga karakteristikat e diagnozave përkatëse. Të dhënat të cilat ka qenë e mundur të mblidhen janë paraqitur në tabelat përmbledhëse në vazhdim, bashkë me vlerat e sinjifikancave statistikore kur ka qenë e mundur llogaritja e vlerave të tyre.

Krahasimet nga ana statistikore janë realizuar ndërmjet dy diagnozave, sepsis dhe bronkiolit dhe çdo vlerë sinjifikante tregon se kemi të bëjmë me gjetje statistikisht të rëndësishme ndërmjet dy diagnozave për variablin në studim.

Vlerat e prokalçitoninës dhe proteinës C reaktive janë vlera të hasura shumë më të larta në rastet e studimit me sepsis sesa në rastet me bronkiolit, në të dy rastet  $p < 0.001$ . Në vazhdim kemi paraqitur në mënyrë grafike shprehjen e këtyre vlerave të testeve në diagnozat respektive.

Në të dy diagnozat (sepsis dhe bronkiolit) vlerat e prokalçitoninës dhe proteinës C reaktive në ditën e parë janë shumë më të larta në sepsis sesa në rastet me bronkiolit  $3.9 \pm 3.6$  vs.

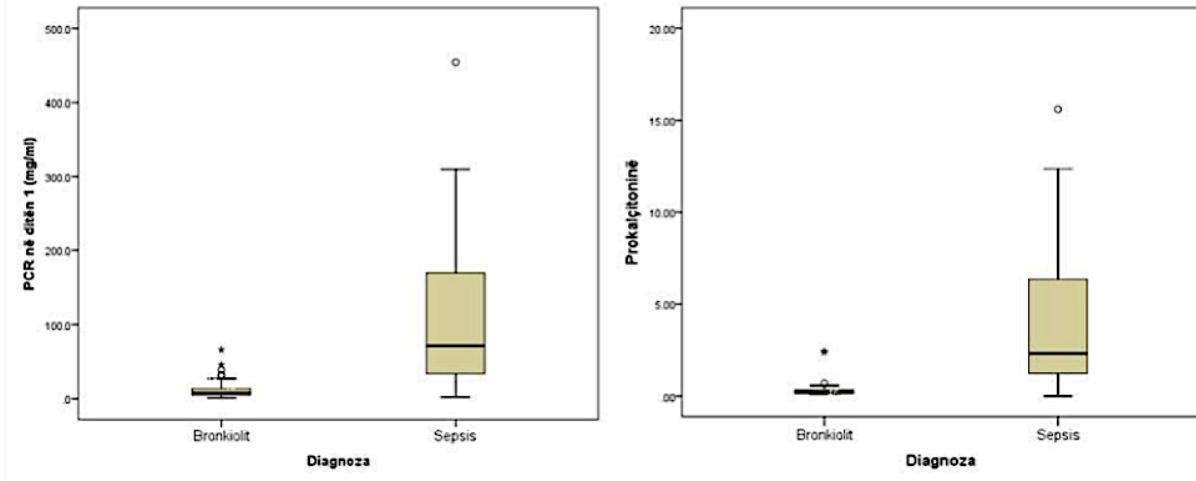


Fig. 19 PCT dhe CRP në ditën e parë sipas diagnozave

$0.4 \pm 0.5$  dhe  $106.5 \pm 94.1$  vs.  $11.9 \pm 12.8$ . Çfarë shikohet përveç ndryshimit të madh të vlerave në dy diagnozat është edhe vlera e madhe e DS,e cila duhet marrë në konsideratë sidomos nëse vërehen vlera ekstreme në matjet brenda grupeve, siç është rasti me moshën në rastet e mara në studim me sepsis.

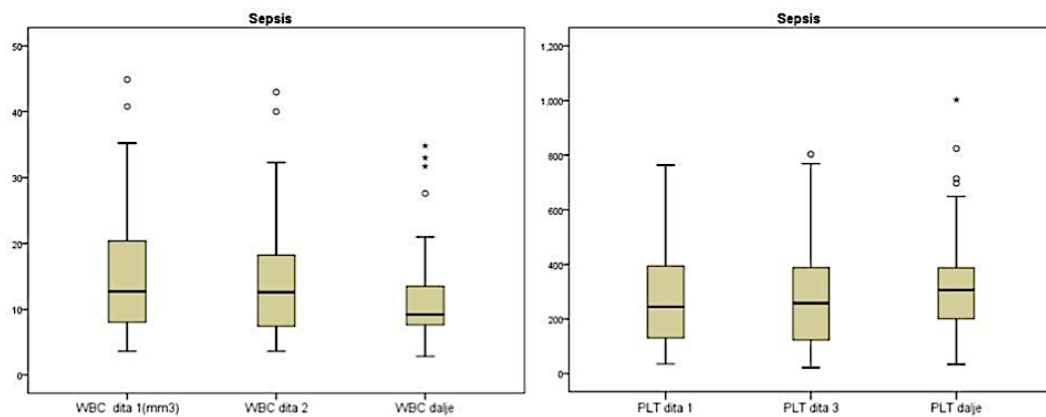


Fig. 20 WBC dhe PLT në sepsis në Ditën e I-rë, III-të dhe në dalje

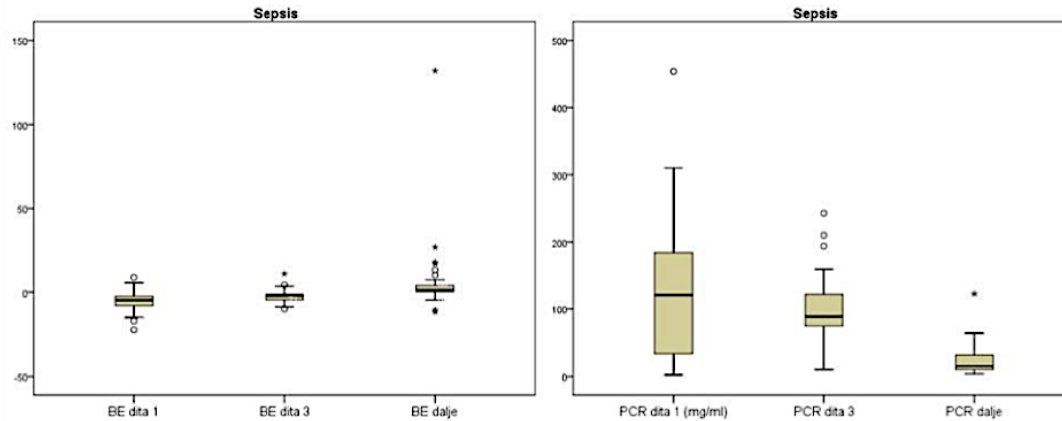


Fig. 21 BE, CRP në sepsis në Ditën e I-rë,III-të dhe në dalje

Sipas këtyre rezultateve, vlerat e prokalçitoninës dhe proteinës C reaktive gjenden më të larta në rastet e përfshirë në studim me sepsis. Për të kuantifikuar këtë ndryshim dhe për të vlerësuar besueshmërinë e tij nga ana statistikore kemi përdorur teknikën e regresionit logjistik binar, ku është studjuar lidhja e diagnozës me vlerat e prokalçitoninës. Për vlerësimin e ndryshimit është llogaritur raporti i gjasave (OR).

	<b>OR (95 % CI)*</b>	<b>p</b>	<b>OR (95 % CI)**</b>	<b>p</b>
<b>Procalçitoninë</b>	5.47 (2.60-11.50)	p<0.001	5.24 (2.36-11.62)	p<0.001

\* i pa axhustuar

\*\* i axhustuar për moshën dhe seksin

Tabela. 8 Krahasimi me regresion logjistik binar mes diagnozës dhe vlerës së PCT

Është përdorur regresioni logjistik për të vlerësuar ndikimin e vlerave të Procalcitoninës në shanset e të sëmurëve për të pasur sepsis. Modeli i regresionit logjistik ishte statistikisht sinjifikant,  $p < 0.01$ . Vlerat e larta të PCT shoqërohen me rritjen prej 5.47 herë të shansit për të pasur sepsis. Gjithashtu kur modeli axhustohet për moshën dhe seksin vlerat e larta të PCT shoqërohen me rritjen prej 5.24 herë të shansit për të qënë sepsis.

Në vazhdim krahasimi duhet bërë ndërmjet dy markuesve PCT dhe CRP për arsye të efektivitetit të tyre për vlerësimin e kostos meqenëse të dy markuesit janë të kushtueshëm dhe pjesërisht të rimbursueshëm. Njëkohësisht do të jetë një rezultat, i cili do të krahasohet me studime të tjera të ngjashme jashtë vendit në popullata që janë të ndryshme nga kjo e jona nga shumë aspekte dhe gjithashtu karakteristikat specifike të patogjenëve përgjegjës për diagnozat në studim.

Për këtë arsye është përdorur teknika statistikore e kurbave ROC. Kjo teknikë ka si qëllim

vlerësimin e dy markuesve si vlerësues të diagnozave në studim, sepsis dhe bronkiolitis. Nga të dhëna empirike dhe studime ku vlerësimi bëhet në mungesë të këtyre markuesve do të merret në konsideratë edhe vlerësimi i WBC në ditën e parë si vlerësues i vendosjes së diagnozës. Variabli i diagnozës kompozohet nga dy kategoritë, sepsis dhe bronkiolit. Teknika e kurbave ROC do të na japë një përgjigje për performancën e dy testeve.

Duhet të rikujtojmë që analiza e kurbave ROC mbështetet mbi dy konceptet e sensitivitetit dhe specificitetit që shërbejnë edhe për paraqitjen grafike të analizës.

Gjithashtu janë llogaritur edhe raportet e gjasave (likelihood ratios), të cilat janë masa që përdoren për të treguar performancën e testit diagnostikues. Raportet e gjasave për një test pozitiv janë llogaritur si sensitivitet/(1-specificitet) dhe raportet e gjasave të një testi negative llogariten si (1- sensitivitet)/specificitet.

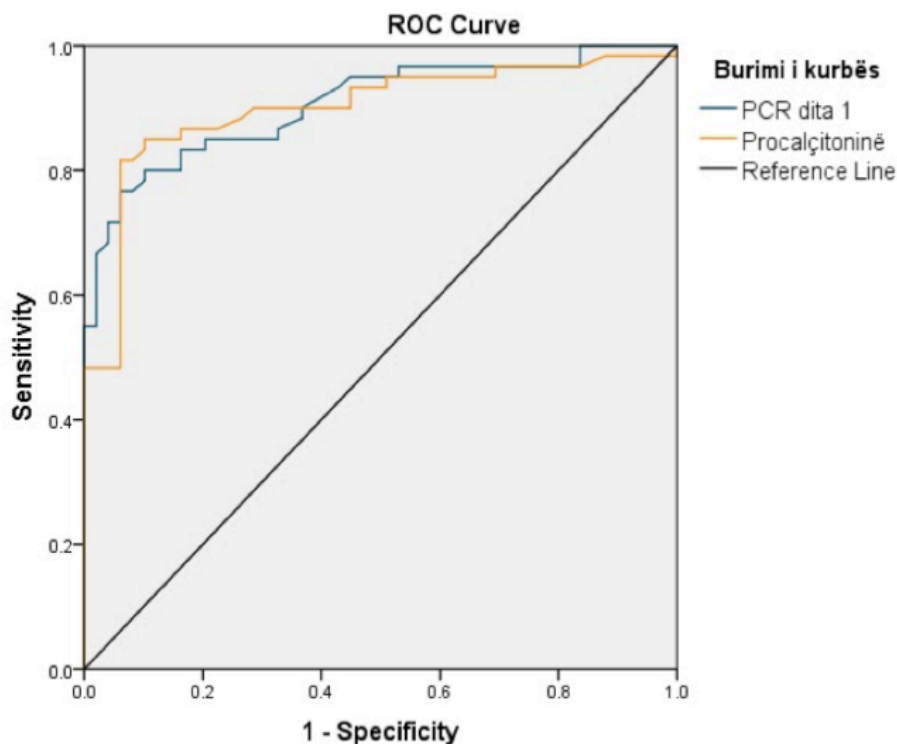


Fig. 22 Kurba ROC e vlerësimit të CRP dhe PCT në ditën e I-rë

Variablat e testuar	Zona	Gab.Stand.	Sig.	Intervali i Konfidencës 95%	
				Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm
PCR në ditën e I-rë	.906	.028	.000	.850	.961
Prokalçitoninë	.899	.031	.000	.837	.961

Tabela. 9 Vleresimi i zones AUC (Aerea under the curve) për CRP dhe PCT

PCR dita 1				Prokalçitoninë			
Poziti ve nëse është > ose = me <sup>a</sup>	Sensitiviteti	1 - Specificiteti	Specificiteti	Poziti ve nëse është > ose = me <sup>a</sup>	Sensitiviteti	1 - Specificiteti	Specificiteti
...	...	...	...	...	...	...	...
<b>16.450</b>	.833	.204	0.796	.3500	.883	.265	0.735
<b>17.500</b>	.833	.163	0.837	.3700	.867	.224	0.776
<b>19.500</b>	.817	.163	0.837	.3850	.867	.204	0.796
<b>21.500</b>	.800	.163	0.837	.3950	.867	.184	0.816
<b>24.500</b>	.800	.122	0.878	.4050	.867	.163	0.837
<b>27.550</b>	.800	.102	0.898	.4150	.850	.163	0.837
<b>29.550</b>	.783	.102	0.898	.4500	.850	.143	0.857
<b>31.500</b>	.767	.082	0.918	.4900	.850	.122	0.878
<b>32.600</b>	.767	.061	0.939	.5250	.850	.102	0.898
<b>33.600</b>	.750	.061	0.939	.5650	.833	.102	0.898
<b>34.500</b>	.733	.061	0.939	.6400	.817	.082	0.918
...	...	...	...	...	...	...	...

Tabela. 10 Koordinatat e kurbës ROC për vlerësimin e CRP dhe PCT në ditën e I-rë

Vlera më e vogël e cutoff është vlera minimale e observuar e testit minus 1 dhe vlera më e madhe e cutoff është vlera maksimale e observuar e testit plus 1. Të gjitha vlerat e tjera të cutoff janë mesataret e dy vlerave konsekuive të observuara të testit. Rezultati i testit variable (s): CRP në ditë 1 mg / ml, PCT ka të paktën një korelacion ndërmjet grupit krahasues.

Për parametrat CRP në ditën e I-rë dhe PCT kemi sipërfaqe të zonës më të madhe se 0.5, respektivisht 0.906 dhe 0.889. Të dyja mund të përdoren për vlerësimin e diagnozës së sepsisit dhe eksperimenti për të vlerësuar sensitivitetin dhe specificitetin e këtyre testeve konsiderohet sukses në të dy testet. Për rastin e CRP një vlerë prej 27.5 tregon një sensitivitet 0.800 dhe specificitet 0.898. Për rastin e PCT një vlerë prej 0.405 tregon një sensitivitet 0.867 dhe specificitet 0.837. Vlerat e cutoff janë zgjedhur në mënyrë arbitrare dhe mund të korrigjohen nëse shikohet e arsyeshme nga tabela bashkëngjitur nga klinikistë të ndryshëm.

Në vazhdim është përsëritur e njëjta teknikë duke shtuar si markues edhe PLT dhe WBC në ditën e parë.

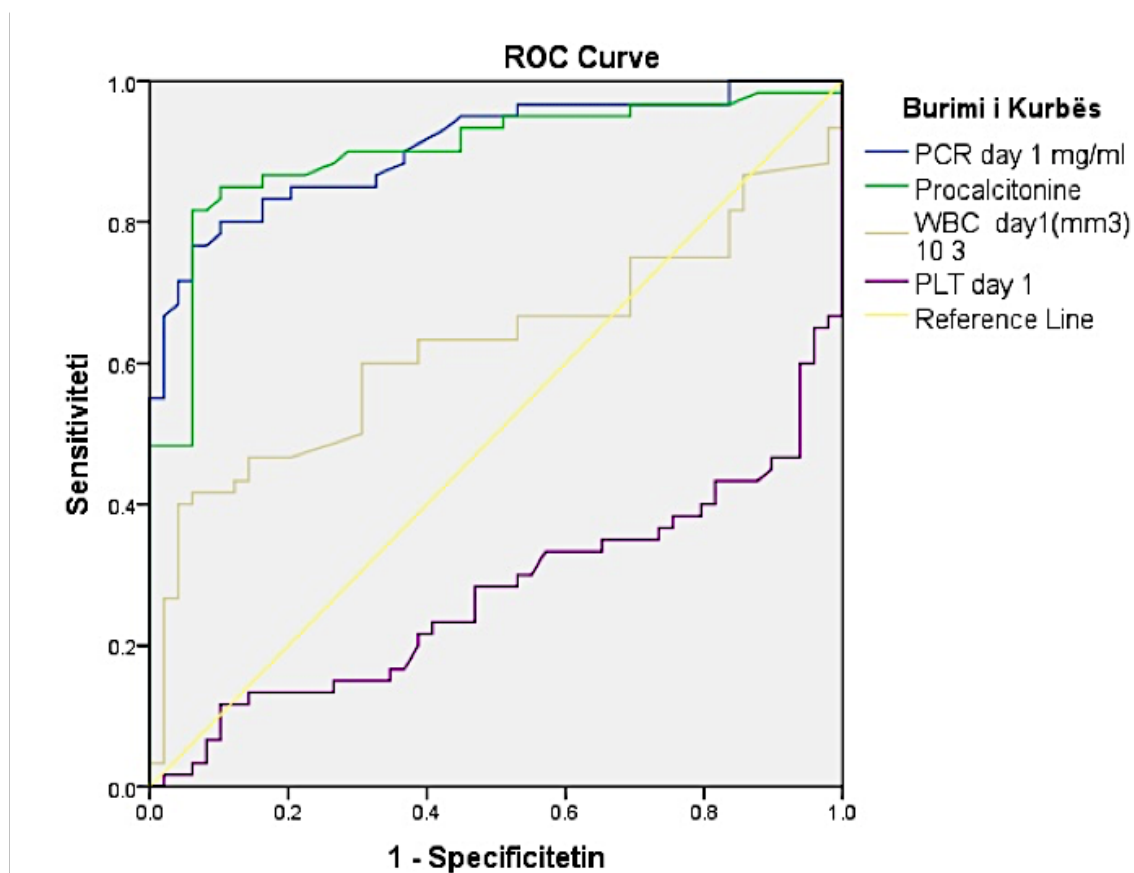


Fig. 23 Kurba ROC e vlerësimit të CRP, PCT, PLT dhe WBC në ditën e I-rë

Variablat e testuar	Zona	Gab.Stand.	Sig.	Intervali i Konfidencës 95 %	
				Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm
WBC day1(mm3) 10 <sup>3</sup>	.625	.054	.025	.518	.732
PLT day 1	.273	.049	.000	.177	.368

**Tabela. 11** Vlerësimi i zones AUC (Aerea under the curve) për WBC dhe PLT

PLT në ditën e I-rë nuk mund të përdoret si test vlerësimi për të diferencuar ndërmjet diagnozave bronkiolit dhe sepsis, ndërsa WBC në ditën e I-rë me vlerë të zonës 0.625 dhe  $p=0.025$  mbetet një vlerësues i dobët nëse përdoret për vlerësimin e diferencimit ndërmjet dy diagnozave. Një supozim i mundshëm praktik është që një vlerë e WBC në ditën e I-rë mbi 10,000 mm<sup>3</sup> ka një sensitivitet prej 0.667 dhe specificitet 0.531.

Në varësi të të dhënave në dispozicion mund të përpiqemi të vlerësojmë për ndryshime të mundshme të dy testeve në lidhje me përfundime të rëndësishme si graviteti i sëmundjes dhe vdekshmëria duke u bazuar kryesisht në vlerat e matura në ditën e parë të dy markuesve mundësisht të vlerësuara në nëngrupe specifike siç është rasti i shpërndarjes moshore në rastet e përfshira në studim me sepsis. Analiza vështirësohet për faktin se siç shikohet nga rezultatet e mësipërme të dy markuesit në një vlerësim fillestar paraqesin rezultate shumë të mira. Më poshtë mund të shohim edhe lidhjen e dy markuesve me njëri tjetrin në formë korrelacioni.



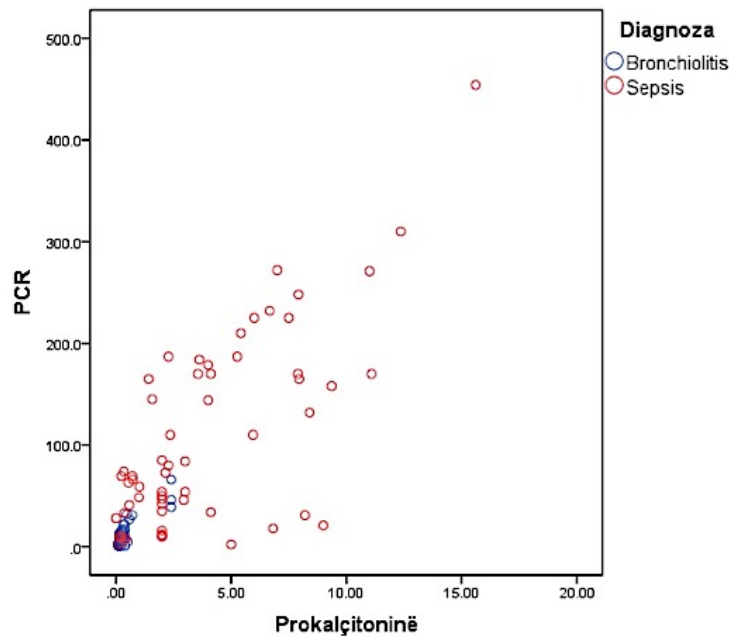


Fig. 24 Paraqitje grafike e lidhjes ndërmjet CRP dhe PCT në ditën e I-rë

Koefiçienti i korrelacionit sipas Pearson është 0.809,  $p < 0.001$  për të gjithë pacientët, 0.856,  $p < 0.001$  në rastet me bronkiolit dhe 0.721,  $p < 0.001$  për rastet me sepsis. Kjo tregon se në përgjithësi vlerat e të dy markuesve gjenden njëkohësisht të rritur në të njëjtët pacientë dhe në tre matjet vlerat tregojnë një lidhje të fortë korrelative pozitive. Ky është rezultat i pritshëm.

Duke pasur parasysh që vetëm 1 nga 49 pacientët e paraqitur me diagnozë përfundimtare bronkiolit është  $> 1$  vjeç, ndërkohë që një numër i madh pacientësh me sepsis janë mbi një vjeç duket e arësyeshme që markuesit të studiohen në dy nënkategori grupmoshash, respektivisht;  $\leq 1$  vjeç dhe  $> 1$  vjeç. Vendosja e këtij cutoff moshor bën të mundur vlerësimin e grupeve duke vendosur si kriter moshën.

Piramida e popullatës së dy diagnozave i tregon qartë ndryshimet moshore ndërmjet diagnozave.

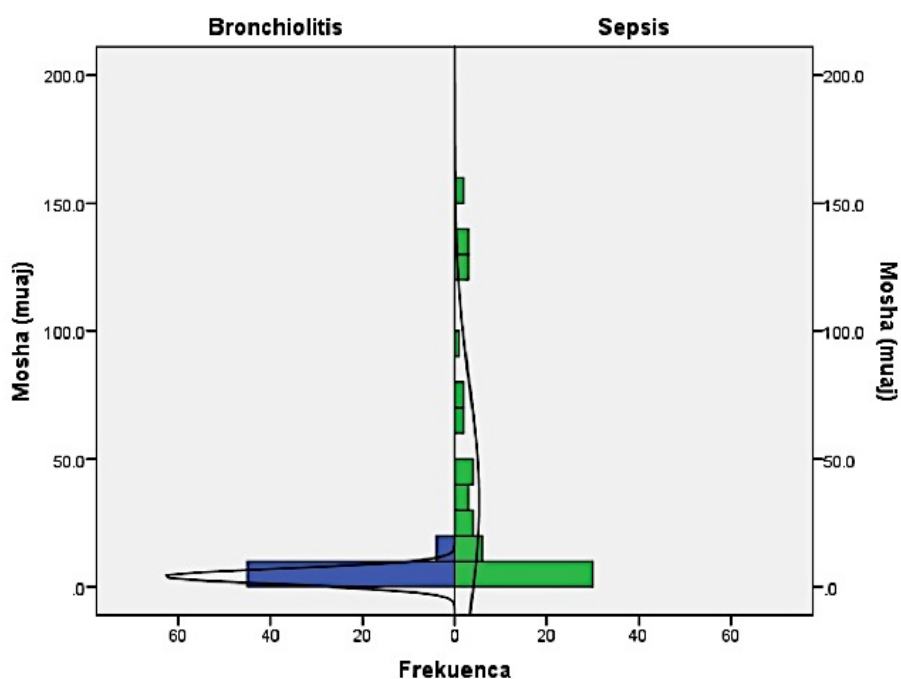


Fig. 25 Piramida e moshës sipas diagnozave

Diagnoza			N	Min.	Max.	Mesatar e	Dev. Std.
<b>Bronkiolit</b>	0-1 vjeç	Procalcitonine	48	.10	2.40	.3806	.54300
		PCR day 1 mg/ml	48	1.0	66.0	11.667	12.8068
		Valid N (listëise)	48				
	>1 vjeç	Procalcitonine	1	.38	.38	.3800	
		PCR day 1 mg/ml	1	22.0	22.0	22.000	
		Valid N (listëise)	1				
<b>Sepsis</b>	0-1 vjeç	Procalcitonine	35	.13	11.00	3.1080	2.95038
		PCR day 1 mg/ml	35	2.4	272.0	96.303	76.7549
		Valid N (listëise)	35				
	>1 vjeç	Procalcitonine	25	0.00	15.61	5.0693	4.06295
		PCR day 1 mg/ml	25	2.2	454.0	120.736	114.3018
		Valid N (listëise)	25				

Tabela. 12 Vlerat e markuesve CRP dhe PCT në ditën e I-rë sipas ndarjes së moshës

Duke përjashtuar bronkiolitin nga rezultatet e mëparshme, pra shifrat vazhdojnë të jenë persistente me vlera shumë më të larta edhe pas kësaj ndarje. Për këtë arsye fokusohemi për ti vlerësuar dy markuesit me njëri tjetrin vetë brenda grupit me sepsis edhe sipas moshës. Shohim se në moshat > se 1 vjeç vlerat e të dy markuesve janë më të larta se në grupmoshën tjetër, për prokalçitoninën vlerat janë për moshën > se 1 vjeç,  $5.07 \pm 4.06$  dhe për moshën  $\leq 1$  vjeç,  $3.11 \pm 2.95$ , ndërsa për PCR vlerat janë për moshën > se 1 vjeç,  $120.74 \pm 114.30$  dhe për moshën  $\leq 1$  vjeç,  $96.30 \pm 76.75$ . Mann-Whitney U test tregon vlera të  $p=0.46$  për prokalçitoninën dhe  $p=0.713$  për CRP. Si përfundim pavarësisht se vlerat e markuesve janë të ndryshme sipas grupmoshave vetëm në rastin e prokalçitoninës kemi një ndryshim statistikisht të rëndësishëm të vlerave ndërmjet dy grupmoshave. Meqenëse ka pak raste të përfshira në studim me bronkiolit mbi 1 vjeç në grupmoshën  $\leq 1$  vjeç mund të themi që edhe vlera relativisht më të ulëta prokalçitonine na orientojnë drejt diagnozës për sepsis, gjë që nuk mund ta mbështesim nga ana statistikore për CRP.

Ndërsa vlerësimi i korrelacionit të dy markuesve me kohën e qëndrimit në Shërbimin e Terapisë Intensive të Pediatriës është treguar më poshtë.

<b>Sepsis</b>		<b>Prokalçitoninë</b>	<b>PCR në ditën e parë</b>
<b>PICU (days)</b>	Pearson Correlation	-.048	.085
	Sig. (2-tailed)	.713	.516
	N	60	60

**Tabela. 13 Korrelacioni i CRP dhe PCT në ditën e I-rë me kohën e qëndrimit në TIP**

Duke vlerësuar kohën e qëndrimit në spital si një tregues i rëndësës shohim se në rastet me sepsis nuk ka ndonjë lidhje të fortë për asnjërin markues me ditë qëndrimin në spital.

## 6. DISKUTIM

---

### 6.1 Të dhëna epidemiologjike të rasteve me sepsis në Terapinë Intensive të Pediatriisë

Sepsis është një nga situatat më të rënda në Terapinë Intensive Pediatrike, shkak kryesor i sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë, megjithë aplikimet e protokolleve bashkëkohore. Sepsis është një përgjigje inflamatore ndaj një invadimi mikrobial (bakterie, funge, viruse, parazitë). Kjo përgjigje inflamatore që ka si qëllim të luftojë dhe të kufizojë përhapjen e agjenteve infektive, shkakton ndryshime komplekse imune, koagulative dhe cirkulatore në organizëm, të cilat mund të përparojnë drejt shokut si dhe insuficiencës multiorganore e me pasojë vdekjen. <sup>(1.2)</sup>

Normalisht ka një ekuilibër midis organizmit të fëmijës dhe mikroorganizmave që ndodhen në lëkurë, mukoza si dhe në ajër. Kur ky ekuilibër midis mikroorganizmave patogenë dhe mekanizmave mbrojtës të fëmijës prishet zhvillohet infeksioni. <sup>(5)</sup> Prezenca e infeksionit si dhe graviteti i tij janë të lidhura ngushtë me agresivitetin e mikrobit patogen, me aftësinë e tij për të mposhtur mekanizmat mbrojtës të organizmit si dhe me shkallën e mekanizmave mbrojtës të organizmit. <sup>(3.4.5.6)</sup>

Në studimin tonë u evidentuan rastet, të cilët plotësonin kriteret klinike dhe laboratorike për sepsis, për periudhën 5 vjecare të marrë në studim, duke përfshirë 11% (360/3006) të fëmijëve të shtruar në TIP. Duke analizuar të dhënat e rasteve me sepsis të shtrirë sipas viteve të marrë në studim nuk u evidentuan ndryshime statistkisht të rëndësishme ( $p < 0.005$ ).

Një studim ndërkombëtar ku u përfshinë rreth 7000 fëmijë tregoi se sepsisi i rëndë pediatrik ka një prevalencë të lartë  $> 8\%$  të të gjithë fëmijëve të sëmurë rëndë në terapinë intensive pediatrike.

Pavarësisht se numri absolut i rasteve me sepsis në fëmijët raportohet rreth 10 herë më i ulët sesa tek të rriturit, prevalenca e sepsisit në terapinë intensive pediatrike është 2 herë më e ulët sesa tek adultët me sepsis. <sup>(127.128)</sup>

Raportet e fundit në survejanca të ndryshme kanë pasqyruar një rritje të prevalencës të sepsisit në moshat pediatrike, rritjen e multirezistencës të antibiotikëve si dhe shtimin e infeksioneve nozokomiale. <sup>(6.16)</sup> Diagnoza dhe menaxhimi i sepsisit në fëmijë është ndikuar shpesh nga studimet që janë bërë tek adultët. Në studime të autorëve të ndryshëm, Europe e SHBA, deri 1/3 e fëmijëve në TIP, vdesin nga sepsis i rëndë. <sup>(6.)</sup>

Nga ana tjetër studimet epidemiologjike në një shkallë të gjerë, për sepsisin në moshat feminare janë të rralla. Arsyet janë multi-faktoriale, por një arsye është mungesa e regjistrave bazë të të dhënave specifike të sepsisit kryesisht në moshat feminare ndryshe nga adulti. Të dhënat e sakta të epidemiologjisë së sepsisit tek fëmijët do të ndihmojnë në

përmirësimin e kuptimit të tendencave të përkohshme (si një numër në rritje i fëmijëve me sëmundje kronike),<sup>(11)</sup> në planifikimin e shërbimeve të përshtatshme si dhe ndërhyrjeve të shëndetit publik nëpërmjet imunizimit. Studimet bashkëkohore sot janë të pasqyruara në Consensuset e Sepsisit, duke konkluduar në kriteret bazë klinike dhe laboratorike (sipas ACCP (American College of Chest Physician); SCCM (Society of Critical Care Medicine). Njëkohësisht edhe incidenca e sepsisit në TIP përsëri në mjaft studime nuk është reale, sepse fëmijët që shtrohen në TIP diagnostikohen për insuficiencë respiratore, status epileptik, DKA etj, të cilat mund të jenë në kuadrin e infeksionin, por duke mos plotësuar kriteret specifike për sepsis shpesh nuk evidentohen.<sup>(16.18)</sup>

Të dhënat globale për rastet me sepsis vlerësojnë se sepsis përbën shumicën e vdekjeve tek fëmijët nën moshën 5 vjeçare. Mortaliteti si pasojë e sepsisit ishte më i lartë në vendet me nivel të ulët ekonomik.<sup>(17)</sup> Organizata Botërore e Shëndetësisë deklaroi se në vitin 2016-2017, shkaqet kryesore të vdekjes tek fëmijët nën moshën 1 vjeç ishin: komplikacionet e lindjes së parakohshme, pneumonia, ndërlikimet intrapartum, diarrea dhe anomalitë kongjenitale.<sup>(16.20)</sup>

Përsa i përket incidencës së sepsisit sipas moshës dhe seksit, në studimin tonë rezultoi se moshja mesatare e rasteve me sepsis është  $33.5 \pm 45.2$  muaj, me raportin femra: meshkuj 1.6:1. Rreziku i sepsisit është i lidhur në mënyrë inverse me moshën. Neonatët janë në rrezik më të lartë, me sepsisin bakterial që ndodh në 1-10 për 1000 lindje të gjalla në Shtetet e Bashkuara.<sup>(14.15)</sup> Nuk dihet preferenca seksuale për sepsis, me përjashtim të urosepsisit, e cila është më e zakonshme tek femrat sesa te meshkujt.

Nuk është vërejtur preferencë e veçantë racore për sepsis, me përjashtim të rasteve kur infeksionet bakteriale invazive janë më të zakonshme në eskimezë, indianë, amerikanë dhe individë me sëmundje të hemoglobinës S.<sup>(16.17.19)</sup> Raportimet më të shumta epidemiologjike të incidencës së sepsit të rëndë tek fëmijët vijnë nga studimet bashkëkohore amerikane.

Në këto studime përshkruhet incidenca vjetore e sepsisit në moshat feminare, duke referuar një rritje vjetore 0.56-0.89 raste / 1000 fëmijë, në të gjitha grupmoshat.<sup>(16)</sup> Incidenca e sepsisit të rëndë në këto grup-mosha ishte dukshëm më e lartë në grupmoshat më të reja (incidenca në grupmoshat neonatale dhe foshnjat e moshës me pak se 1 vjeç ishin 9.7 dhe 2.25 raste / 1000 fëmijë krahasuar me 0.23-0.52 në fëmijët e moshës 1-19 vjeç). Sepsisi i rëndë ishte gjithashtu më i zakonshëm tek fëmijët me komorbiditetet. Pavarësisht rritjes së incidencës së sepsisit të rëndë, shkalla e mortalitetit të rasteve ka rënë nga 10.3% në 8.9%.<sup>(16)</sup>

Është vënë re se incidenca e sepsisit me gravitet të rëndë është më e lartë në fëmijët 0- 14 vjeç, dhe ulet në adoleshencën e vonë (15-19 vjeç). Rreth 48% e pacientëve kanë qënë më pak se 1 vjeç, dhe 27% që në lindje. Rastet fatale me sepsis, janë referuar për moshat 1-12 muaj.<sup>(17.18.20)</sup>

Në studime të tjera është gjetur një ndryshim i rëndësishëm në lidhje me incidencën dhe prognozën e rasteve me sepsis midis djemve dhe vajzave, ku u vu re se incidenca e sepsisit të rëndë tek djemtë më pak se 10 vjeç ishte më e lartë se ajo e vajzave, pa dallim në vdekshmëri. <sup>(23)</sup>

Këto gjetje sugjerojnë se ndryshimet e lidhura me seksin, imunitetin si dhe me rezultatet e lidhura me infeksionin që janë gjetur në studimet e kafshëve dhe të rriturve gjithashtu mund të jenë relevante për fëmijët. <sup>(16.17.20)</sup> Megjithatë, nëse dallimet e lidhura me seksin janë me origjinë hormonale është e paqartë, sepse nuk kemi parë një ndryshim te adoleshentët ku hormonet seksuale janë më të shprehura. <sup>(1.20)</sup>

Studime të sotme krahas protokolleve terapeutike, po përqëndrohen kryesisht në njohjen sa më të hershme të sepsisit, sepse sa më herët që të vendoset diagnoza aq më shpejt do të fillohet mjekimi specifik duke ndikuar drejtpërsëdrejti në prognozë dhe në uljen e mortalitetit. Studime dhe konsensusë janë të shumta në vitet e fundit (ACCP/SCCM) kryesisht për të përkufizuar dhe klasifikuar saktë sepsisin. <sup>(3.4)</sup>

Në punimin tonë duke u mbështetur në kriteret sipas konsensusëve ACCP/SCCM u observua se: SIRS ishte prezent në 54.4% të rasteve, sepsisi ishte prezent në 35% të rasteve, shok septik në 6.6% të rasteve si dhe MODS u vu re në 3.89% (14/360 raste).

Duke studiuar rastet me përfundim fatal u evidentua që mortaliteti i fëmijëve me sepsis ishte 29.1 % (104/360 raste në total). Sistemi i pikëzimit PRISM>10, ( OR 1.5 , 95 % CI 0.6-4.0).

Mortaliteti në PICU është i ndryshëm në vënde të ndryshme. Mund të arrijë deri 50% dhe varion në zona të ndryshme gjeografike: 21% Shtetet e Bashkuara, 29 % Europë, 32% në Australi, 40 % në Azi, 11% në Amerikën e Jugut, dhe 40% në Afrikë. <sup>(20)</sup>

Në një studim sepsisi është diagnostikuar në 4% të rasteve në PICU dhe ishte përgjegjës për 32% të vdekjeve. <sup>(129)</sup> Në 2013, një studim global u zhvillua në 128 spitale në 26 shtete, duke përfshirë vëndet e zhvilluara dhe vëndet në zhvillim. Ky studim tregoi që prevalenca e sepsisit të rëndë ishte 8.2 % midis fëmijëve në PICU (<18 vjeç) me mortalitetin spitalor 25%, i cili nuk varej nga mosha dhe nuk kishte ndryshim midis vëndeve në zhvillim dhe vëndeve të zhvilluara. <sup>(127)</sup>

Në një studim ndërkombëtar mortaliteti spitalor ishte 25%. Mortaliteti ishte më i lartë në fëmijë me sëmundje shoqëruese dhe në fëmijët me imunitet të kompromentuar si dhe sëmundje renale preekzistuese. <sup>(123.127)</sup> Sidoqoftë nuk ishte e mundur të përcaktohej nëqoftë se vdekja i atribuohet sepsisit apo sëmundjeve të tjera shoqëruese.

Shkalla e lartë e mortalitetit në këtë studim konfirmoi që sepsisi i rëndë është një problem publik madhor edhe në fëmijë. Këto të dhëna bien në kundërshtim me disa studime

epidemiologjike të gjëra multicentrike të sepsisit në fëmijët, ku shkalla e mortalitetit ka qënë 4-10 %.<sup>(130)</sup> Megjithatë duhet theksuar se këto studime përdorën ICD-9 , e cila përdor një gravitet me të ulët të sëmundjes. Në një studim database të fundit që përdorte ICD- 9 disa studjues raportuan mortalitet në PICU deri 26,4%.<sup>(123)</sup>

Mortaliteti në këto studime reflektonte shkallën e lartë të prezencës së disfunkcionit multiorganor. Në studime të mëparshme, mortaliteti në pacientet pediatrik me sepsis shoqëruar me MODS është raportuar 19-57%. Domosdoshmëria e përdorimit të dy inotropeve (adjusted OR 3.5, 95% CI 1.3-9.2) është lidhur në mënyrë të pavarur me riskun për mortalitet nga sepsisi. Duke analizuar rastet e vdekjeve me sepsis në krahasim me mortalitetin total në terapinë intensive ndër vite nuk u vu re ndryshim i rëndësishëm statistikor ( $p > 0.005$ ). Ndërkohë u vu re se kishte një lidhje të fortë statistikore midis numrit të organeve të prekura me mortalitetin.

Lidhja ishte në raport të drejtë, sa më i madh numri i organeve të prekura aq më i lartë risku për mortalitet. Kështu u evidentua se nëse do të kishte mbi dy organe të prekura mortaliteti arrinte 48.1%, në përfshirjen e katër organeve mortaliteti arrinte në shifrat 68.8%, në prekjen e pesë organeve mortaliteti u shfaqte shumë i lartë, në 83.3% ( $p < 0.005$ ). Megjithë trajnimet e avancuara, mbikëqyrjen e duhur, monitorimin, terapinë agresive, suportin në insuficiencën multiorganore, mortaliteti në mjaft studime mbetet i lartë  $> 10 - 20\%$ . Referime të shumta japin shifra të përafërta me rezultatet tona.<sup>(3.5.20)</sup> Sepsis mbetet një shkak i rrallë, por i rëndësishëm i vdekjes tek foshnjat dhe fëmijët në Shtetet e Bashkuara. Incidenca e sepsisit është disi më e lartë në vëndet në zhvillim sesa në Shtetet e Bashkuara. Megjithatë, raportet janë më pak, dhe shifrat e sakta nuk janë të disponueshme.<sup>(16)</sup>

Ndryshe nga të rriturit, në fëmijët MODS paraqitet në 75-86% të rasteve brënda 24 orëve të para të shtrimit në spital. Nëse prezenca e insuficiencës multiorganore (MODS) është që në momentin e shtrimit në terapinë intensive të pediatriisë shifrat e mortalitetit janë më të larta. Ndër organet e prekura më evidente ishin pulmonet dhe probleme të tjera respiratore në 34 % të rasteve të paraqitura. Prekja e sistemit respirator njëkohësisht jo vetëm më e shpeshtë, por edhe përbën riskun më të lartë të pavarur të mortalitetit, (OR 5.5). E ndjekur nga problemet kardiovaskulare (20.9%) dhe neurologjike (10.6%). Ndërsa prekja hepatike, hematologjike dhe renale rezultoi në mortalitet më të lartë 16.5%, 14.4%, dhe 14.2%, respektivisht. Mortaliteti në rastet e insuficiencës së dy, tre, katër ose më shumë organeve në hyrje në PICU ishte 6.8%, 16.2%, dhe 43.5%, respektivisht.<sup>(132)</sup>

Ditëqëndrimi është më i gjatë (mesatarisht 3.6 vs. 1.3 ditë,  $p < 0.0001$ ) në rastet e pacientëve që paraqiteshin me MODS që ditën e parë. Krahasuar me grup moshat e tjera, infantët kishin një ditëqëndrim më të lartë pavarësisht nëse ishin paraqitur me MODS ose jo. Prekja e cdo organi në MODS shoqërohej me rritjen e ditëqëndrimit ( $p < 0.0001$ ). Rastet me insuficiencë respiratore kishte kontributin më të madh për të rritur ditëqëndrimin ( $\beta$  koeficient 0.73,  $p < 0.001$ ). Numri i organeve të prekura në MODS në hyrje ishte gjithashtu i

lidhur me ditëqëndrimin, që rritej për çdo organ tjetër të përfshirë. ( $p=0.0001$ )

Mortaliteti në infant është hasur në një incidencë më të lartë për MODS krahasuar me moshat e tjera. <sup>(133)</sup>Mortaliteti i tyre lidhet pikërisht me incidencën më të lartë të disfunkcionit organor në rastet me sepsis të rëndë. Gjithashtu dhe ditëqëndrimi ishte më i lartë tek kjo moshë pavarësisht diagnozës së MODS. <sup>(133)</sup>

Mortaliteti në shifra të konsiderueshme në rastet me sepsis ka bërë që mjaft autorë të thellohen në vendosjen sa më herët të diagnozës, e cila do të ndikojë rëndësishëm në ecurinë e rastave me sepsis. Për këtë arsye sot mjaft studime janë përqëndruar në ato të dhëna laboratorike të rëndësishme orientuese për sepsis dhe konkretisht studimi rreth biomarkuesve, të cilët po përdoren për të evidentuar gjendjet septike.

Shumica e tyre janë testuar klinikisht, jo vetëm si kriter për të diferencuar një infeksion viral nga një bakterial, por edhe të lidhur ngushtë me prognozën e infeksioneve bakteriale dhe kryesisht të sepsisit. <sup>(7.8.9.10.11)</sup> Megjithatë asnjëri prej tyre nuk ka specificitet ose ndjeshmëri të mjaftueshme për t'u pranuar në mënyrë rutine në praktikën klinike.

PCT dhe CRP janë përdorur gjerësisht, por edhe këto kanë aftësi të kufizuar për të dalluar sepsisin nga kushtet e tjera inflamatore ose për të parashikuar rezultatin. <sup>(8.9.10)</sup>

Biomarkuesit mund të kenë një vend të rëndësishëm në proceset infektive të organizmit të fëmijës, sepse ato mund të tregojnë praninë, mungesën ose gravitetin e gjëndjeve septike <sup>(7.8)</sup> si dhe mund të dallojnë bakteriet nga infeksioni viral ose mykotik si dhe sepsisin sistemik nga infeksioni lokal. Përdorime të tjera të mundshme të biomarkuesve përfshijnë: rolin e tyre në prognozën e sëmundjeve bakteriale pra edhe të sepsisit, përdorimin e tyre si udhëzues terapeutik në aplikimin e antibiotikëve, në vlerësimin e reagimit ndaj terapisë diferencimin e mikroorganizmave Gram-pozitivë nga mikroorganizmat Gram-negativë si shkak i sepsisit, parashikimin e komplikacioneve të sepsisit dhe kryesisht të instalimit të insuficiencës multiorganore. <sup>(6.8.10.13.17.18)</sup>

Sidoqoftë, roli i saktë i biomarkuesve në menaxhimin e pacientëve me sepsis mbetet ende në studim. Gjithashtu ka kërkime të vazhdueshëm për biomarkues më të mirë të sepsisit.

Pikërisht vlerësimi i rolit të biomarkuesve në situata infeksionesh, në sepsis apo sepsis të rëndë përbëjnë një element të rëndësishëm në punimin tonë. Studimi i biomarkuesve të infeksionit u studiua në këndvështrimin e vendosjes sa më herët të diagnozës, në vlerësimin e mundësisë për të marrë një informacion rreth dekursit dhe prognozës së sëmundjes si dhe për orientimin në aplikimin e terapisë në raport me diagnozën si dhe me gravitetin. Sipas autorëve <sup>(7.8.9.10.11)</sup> një biomarkues cilësor për infeksionin bakterial dhe sidomos në sepsis në moshat feminare, duhet të plotësojë kriteret e mëposhtme; të orientojë drejt diagnozës së sepsisit sa më herët, të parashikojë prognozën si dhe aplikimin sa më herët dhe agresiv të terapisë.



U krahasuan vlerat e biomarkuesve midis dy grupeve të përfshirë në studim, rastet me diagnozën “Sepsis” si dhe rastet e grupit të kontrollit me diagnozën “Bronkiolit”. Rezultate për variablat e vazhdueshëm të të dhënave në studim janë analizuar si të dhëna të përgjithshme ku futet moshë, të dhënat klinike, presioni i gjakut dhe takipnea, të dhënat laboratorike rutinë, të cilat lidhen me prezencën e infeksionit si dhe të dhëna të testeve diagnostikuese, si C reactive Proteina (CRP), dhe Prokalçitonina (PCT). Ndërkohë një e dhënë administrative e analizuar në studimin tonë është edhe koha e qëndrimit në spital (ditë qëndrimi), e cila pasi është interpretuar me kujdes është evidentuar si e dhënë që korrelohet me gravitetin e sëmundjes por jo me mortalitetin.

## 6.2. Biomarkuesit (PCT dhe CRP) në rastet me sepsis dhe bronkiolit

Nga krahasimet nga ana statistikore të dy grupeve të përfshira në studim u evidentua se vlerat e prokalçitoninës si dhe proteinës C reaktive janë gjetur më të larta në rastet me sepsis krahasuar me grupin e infeksioneve virale, pra bronkioliteve. ( $p < 0.001$ )

Në të dy diagnozat (sepsis dhe bronkiolit) vlerat e prokalçitoninës dhe proteinës C reaktive në ditën e parë janë shumë më të larta në sepsis sesa në rastet me bronkiolit  $3.9 \pm 3.6$  vs.  $0.4 \pm 0.5$  dhe  $106.5 \pm 94.1$  vs.  $11.9 \pm 12.8$ . Çfarë shikohet përveç ndryshimit të madh të vlerave në dy diagnozat është edhe vlera e madhe e DS që duhet marrë në konsideratë sidomos nëse vërehen vlera ekstreme në matjet brenda grupeve, siç është rasti me moshën në rastet e marra në studim me sepsis.

Sipas këtyre rezultateve vlerat e prokalçitoninës dhe proteinës C reaktive gjenden më të larta në rastet me sepsis të përfshira në studim. Për të kuantifikuar këtë ndryshim dhe për të vlerësuar besueshmërinë e tij nga ana statistikore kemi përdorur teknikën e regresionit logjistik binar, ku është studiuar lidhja e diagnozës me vlerat e prokalçitoninës. Për vlerësimin e ndryshimit është llogaritur raporti i gjasave (OR).

Vlerat e larta të PCT shoqërohen me rritjen prej 5.47 herë të shansit për të pasur sepsis. Gjithashtu kur modeli përshtatet për moshën dhe seksin vlerat e larta të PCT shoqërohen me rritjen prej 5.24 here të mundësisë për të qënë sepsis.

Të dhënat që u evidentuan në studimin tonë treguan se nivelet e prokalçitoninës ishin më të larta në grupin e pacientëve me sepsis, para trajtimit ( $p < 0.001$ ) në krahasim me grupin e fëmijëve me bronkiolit. Në krahasim me testet e tjera të përdorura zakonisht në rutinë, prokalçitonina sipas mjaft autorëve në studimet e tyre duket të jetë një markues më specifik dhe më i ndjeshëm i një sërë infeksionesh, p.sh. infeksionet e traktit respirator, meningiti, endokarditi akut infektiv dhe pankreatiti. <sup>(7,8,25,27,31)</sup> Roli i PCT gjithashtu është studjuar gjerësisht në kujdesin intensiv; dhe kryesisht ky rol përbën pjesën më të rëndësishme që ndikon në diagnozë për të evidentuar infeksionin viral nga bakterial dhe prognozën. <sup>(8,9)</sup>

Studime prospektive të hershme kanë konkluduar që PCT rritet në fillim të infeksioneve bakteriale dhe kjo rritje korrelon me gravitetin e infeksionit.. Përqëndrimet e PCT në serum është parë që lidhen edhe me gravitetin e MODS e përcaktuar nga SOFA score.

Gjatë stadeve më të rënda të sepsisit (sepsis i rëndë, shok septik) nivelet e PCT rriten në nivele të konsiderueshme. Autorët vunë re përqëndrime më të larta të PCT gjatë shokut septik dhe përqëndrime më të ulta gjatë SIRS dhe një disfunkcion organor të moderuar. (102.104.113.134)

Në studimin tonë dhe studimin e bërë nga Prat et al. niveli i procalcitoninës nuk ishte i lartë në rastet me bronkiolit. Niveli rritet në mënyrë dramatike në përgjigje të infeksionit bakterial, duke e bërë atë më të ndjeshme dhe më specifike se CRP si shënues të infeksionit bakterial sistemik tek fëmijët. (59)

Mjaft autorë gjetën në punimet e tyre, se përqëndrimi i PCT u rrit në rastet me sepsis me ose pa shok, por mbeti i ulët në grupin e infeksioneve virale. (24.25.27.30.31)

Literatura sugjeron që PCT siguron një avantazh diagnostik, për shkak edhe të profilit kinetik më të shpejtë të saj. Përqëndrimet e procalcitoninës fillojnë të rriten rreth katër orë pas çlirimit të endotoksinave duke arritur kulmin në rreth gjashtë orë dhe mbeten të rritura për më shumë se njëzet e katër orë duke siguruar informacion diagnostik më të hershëm për infeksionin, edhe përpara se të shfaqen shenjat klinike të avancuara. (103.134.135)

Një shpjegim për nivelet e rritura të PCT në sepsis lidhet me një informacion të shtuar të genit përgjegjës të calcitonin (CALC-I) dhe njëkohësisht një çlirim i gjerë i PCT nga të gjitha indet parenkimale dhe llojet e ndryshme të qelizave të diferencuara në të gjithë trupin e shkaktuar nga një infeksion mikrobik. (8.9.10.11.18)

Masa më e madhe e indeve si dhe burimi kryesor i qarkullimit të PCT në sepsis sigurohen nga qelizat parenkimale (duke përfshirë heparin, mushkërinë, veshkat, adipocitet dhe muskujt) dhe jo popullatën e leukociteve. (6.7.9.10) Rezultatet e studimit tonë janë të ngjashme me studime të tjera në vënde të ndryshme të botës.

Rezultatet tona treguan se niveli i procalcitoninës në serum në vlerat > 0.5 ng/ml tregoi një korrelacion më pozitiv për diferencimin e sepsisit në krahasim me rastet me bronkiolit (infeksion viral), sesa niveli i leukociteve dhe CRP. PCT gjithashtu kishte ndjeshmëri, specificitet, vlerë pozitive parashikuese dhe vlerë negative parashikuese. Raporti i gjasave për rezultatet pozitive (LR +) dhe rezultatet negative (LR-) për diagnostikimin e sepsis përkundrejt CRP dhe vlerës totale të leukociteve është më i mirë. Kjo është gjetur dhe në mjaft studime ku rezultoi se procalcitonina kishte specifike, ndjeshmëri, vlerë parashikuese dhe raport të gjasave më të mirë sesa CRP, interleukin 6 dhe interferon-alfa tek fëmijët për të dalluar infeksionet bakteriale dhe virale. (30.35.43.59.103) Në një studim nga Rey C et al. në PICU raportoi nivele mesatare në plazëm të PCT prej 0.17, 0.43, 0.79, 1.80, 15.40, dhe

19.13 ng/mL në grupin me raste negative, në SIRS, infeksion të lokalizuar, sepsis, sepsis i rëndë dhe me shok septik, respektivisht. <sup>(135)</sup> Rritja e shpejtë e PCT shihet në të gjithë grupmoshat, përfshirë neonatin pavarësisht se duhet theksuar se vlera diagnostikuese e PCT në këtë rast ka vlerë më të madhe në sepsisin e vonshëm (>72h) <sup>(14.15)</sup>

Një studim nga Cies et al. në PICU tregoi se një nivel i PCT  $\geq 1$  ng/mL parashikonte një infeksion bakterial serioz (OR = 1.18, 95% CI 1.07–1.49). <sup>(136)</sup> Në një studim Cohort prospektiv, Rey et al. raportoi se një nivel PCT >1.63 ng/mL kishte 85% sensitivitetet dhe 83% specificitetet për të përcaktuar prezencën e sepsisit në pacientët pediatrik. <sup>(135)</sup> Në një studim tjetër prospektiv në San Paolo të Brazilit, që përfshinte pacientë në një periudhë kohore prej dy vjetësh nga të cilët 47 fëmijë me kritere për sepsis dhe 43 fëmijë me kritere për shok septik u vu re se nivelet plazmatike të PCT në hyrje lejonin që të bëhej dallimi midis shokut septik dhe sepsisit. <sup>(103)</sup> Ober-hoffer et al raportoi nivele të larta të PCT që në fillim të sëmundjes në pacientët me prognozë të varfër. <sup>(134)</sup>

Studime meta – analitike tregojnë për një vlerë cut-off midis 1-2 ng/mL për të diferencuar sepsisin nga SIRS. <sup>(90.91)</sup> Ndryshimet e vlerave të cut-off tregojnë që PCT nuk duhet përdorur vetëm, por duhet konsideruar si shtesë për të ndihmuar vlerësimin klinik. Një meta-analizë e publikuar në 2014 mbi përdorimin e PCT për të vlerësuar infantët me temperaturë në rastet e infeksioneve të rënda bakteriale tregoi që vlera të PCT < 0.3 ng/mL përjashtojnë një infeksion të rëndë kur përdoret si plotësuese e vlerësimit klinik, i cili duhet të mbetet faktori kyç për të vendosur për terapinë tek këta pacientë. <sup>(85)</sup>

Nivele shumë të larta të PCT janë patognomonike për sepsisin si dhe mund të përdoren për të ndjekur efektivitetin e trajtimit. Studimet kanë sugjeruar që 30%-50% e antibiotikëve të dhënë në kushte spitalore janë të panevojshëm. <sup>(67)</sup> Duhet theksuar se studimet e rasteve me sepsis tregojnë një rënie të ndjeshme të niveleve të procalcitoninës në ditën e tre-të dhe të gjashtë pas trajtimit të përshtatshëm me antibiotik, duke e bërë atë një parametër të vlefshëm për vlerësimin e efikasitetit të trajtimit. Në këtë mënyrë reduktojmë ekspozimin ndaj antibiotikëve, reduktojmë efektet anësore të antibiotikëve si dhe ullet mundësinë e rezistencës antimikrobike. <sup>(81.84.88.99)</sup>

Rënia e PCT-së ndodh më shpejt në nivele normale gjatë përmirësimit sesa rënia e CRP, pra na ndihmon më shumë edhe në prognozë. Për këtë arsye përqëndrimet e përsëritura të PCT-së gjatë ecurisë së sëmundjes kanë vlerë më të madhe për të përcaktuar përgjigjen ndaj inflamacionit dhe prognozën, sesa një vlerë e vetme. <sup>(43.85.95.99.111)</sup> Karlsson et al raportoi se megjithëse vlerat e PCT-së në praninë nuk kishin një diferencë të madhe ndërmjet pacientëve të hospitalizuar që shpëtuan dhe atyre që nuk shpëtuan, shkalla e mortalitetit ishte më e ulur në pacientët që patën një rënie prej 50% të vlerave të PCT brenda 72 orëve krahasuar me ato që patën një rënie të vlerave të PCT më pak se 50%. <sup>(34)</sup>

Në një studim kohort në një qendër spitalore terciare në SHBA, vlerat që persistonin të larta

tek fëmijët me sepsis bakterial lidheshin me një prognozë më të varfër. <sup>(31)</sup>

Krahas PCT, edhe CRP është biomarkues i dobishëm. Në studime të ndryshme CRP ka rezultuar në nivele të larta në sepsis. Nivelet e saj bien shpejt me uljen e inflamacionit dhe është zakonisht e lartë në infeksionet bakteriale invazive. <sup>(13.14.19.21)</sup> Sanders et al sugjeron që CRP jep informacion të moderuar dhe të pavarur si për të përfshirë ashtu dhe për të përjashtuar një infeksion bakterial. <sup>(13)</sup> Hengst et al raportoi se nivelet serike të CRP të vlerësuara 24 orë pas shfaqjes së shenjave klinike dhe matjet serike pas 12 dhe 24 orëve ofrojnë informacion më të ndjeshëm dhe të besueshëm për të përjashtuar ose për të vendosur diagnozën e sepsisit tek neonatët. <sup>(14)</sup> Gjithashtu nga studimet u vu re se CRP kishte sensitivitet më të mirë për të parashikuar prognozën në krahasim me pikëzimin SOFA. <sup>(94)</sup>

Për shkak të specificitetit të kufizuar të CRP, kombinimi i CRP me biomarkues të tjerë është testuar. <sup>(27.28.76.108.113)</sup>

Si një biomarkues për infeksion bakterial, shumica e studimeve zbulojnë se PCT është një biomarkues i dobishëm dhe i saktë në krahasim me shënuesit e tjerë inflamatorë të zakonshëm në momentin e ditës së parë të paraqitjes në spital. Ajo reagon më shpejt sesa CRP edhe në rritje edhe në rënie në nivelit të saj gjatë ecurisë klinike të rasteve me sepsis. <sup>(8.24.30.33.43.132)</sup> CRP rritet në përqëndrime maksimale në pacientë me pikëzim SOFA të ulët, pra nuk na jep informacione të rëndësishme në rastet me disfunkcion organor dhe inflamacion sistemik të rëndë. <sup>(138)</sup>

PCT gjithashtu krahasuar me WBC, ANC dhe CRP, vlerësohet si më sensitive dhe më specifike. <sup>(137)</sup> PCT është superiore ndaj CRP, duke qënë se në rastet me mortalitet CRP nuk ka arritur që ti diferencojë në studime. <sup>(42.43.93)</sup>

Bazuar në rezultatet e studimeve evidentohet që PCT është më i saktë se CRP për të dalluar sepsis nga infeksioni viral. Aktualisht nuk kemi të dhëna për ndryshimet në nivelet e PCT në serum që ndodhin midis rasteve me organizma të ndryshëm shkaktar .

Njëkohësisht në studimin tonë interpretimi i parametrave të biomarkuesve u bë ditën e parë të paraqitjes në spital. Për parametrat CRP në ditën e I-rë dhe PCT kemi sipërfaqe të zonës më të madhe se 0.5, respektivisht 0.906 dhe 0.889. Të dyja mund të përdoren për vlerësimin e diagnozës së sepsis dhe eksperimenti për të vlerësuar sensitivitetin dhe specificitetin e këtyre testeve konsiderohet i suksesshëm në të dy testet. Për rastin e CRP një vlerë prej 27.5 tregon një sensitivitet 0.800 dhe specificitet 0.898. Për rastin e PCT një vlerë prej 0.405 tregon një sensitivitet 0.867 dhe specificitet 0.837.

### **6.3. Vlerat e CRP, trombociteve dhe leukociteve në sepsis dhe bronkiolit**

Dihet se CRP dhe vlera e leukociteve mund të diferencojnë infeksionin bakterial nga jo

bakterial. Të dhënat në punimin tonë për një ndryshim të rëndësishëm në CRP dhe vlerave të leukociteve ndërmjet të dy grupeve të marrë në studim, grupi me sepsis dhe grupi me bronkiolit, janë në përputhje me ato të autorëve të huaj, të cilët evidentuan se niveli i CRP dhe i leukociteve është i vlefshëm për të diferencuar pacientët me sepsis në krahasim me ato me infeksion viral (bronkiolitet).<sup>(8.9.10.11.12)</sup> Sidoqoftë, përqendrimet fillestare të CRP mund të jenë herë pas here të ulëta në fëmijët me sepsis, sidomos në fazat e hershme të sëmundjes, por këto nivele arrijë maksimumin pas 24-48 orëve.<sup>(13.14.21.22)</sup>

Paralelisht me vlerësimin dhe interpretimin u analizuan edhe parametra të tjerë të ndjeshëm në sepsis si niveli i trombociteve, leukociteve dhe u krahasuan të dhënat midis dy grupeve.

Në studimin tonë PLT në ditën e I-rë nuk mund të përdoret si test vlerësimi për të bërë dallimin ndërmjet diagnozave bronkiolit dhe sepsis, ndërsa WBC në ditën e I-rë me vlerë të zonës 0.625 dhe  $p=0.025$  mbetet një vlerësues i dobët nëse përdoret për vlerësimin e diferencimit ndërmjet dy diagnozave. Një supozim i mundshëm praktik është që një vlerë e WBC në ditën e I-rë mbi 10,000 mm<sup>3</sup> ka një sensitivitet prej 0.667 dhe specificitet 0.531.

Një analizë gjaku bëhet rutinë në të gjitha qendrat spitalore dhe jep një informacion të vlefshëm dhe informativ për sepsis. Është vënë re që niveli i trombociteve tek pacientët me sepsis ishte më i ulur sesa grupi i kontrollit, por ndryshimi nuk ishte sinjifikativ. Ky nivel më i ulët i trombociteve ndodh për shkak të prodhimit të citokinave, dëmtimit endotelial dhe suprimimit të palcës kockorë në pacientët me sepsis. Rreth 40% e pacientëve me sepsis të rëndë kanë trombocite < 80,000/mm<sup>3</sup>. Trombocitopenia është parë në 33.8 % të pacientëve me sepsis në një studim dhe në 2.8% të pacientëve të grupit të kontrollit. ( $p<0.001$ ). Ulja e trombociteve sipas studimeve shkon paralel me gravitetin e infeksionit.<sup>(139)</sup> Nga ana tjetër leukocitet, neutrofilet dhe CRP nuk janë të dobishme për të diferencuar sepsisin nga sepsisi i rëndë. Sipas një studimi pacientët me sepsis të rëndë kanë nivel më të ulët të trombociteve dhe nivel më të lartë të MPV dhe PDW krahasuar me sepsisin. Kështu që, trombocitet dhe parametrat e tyre mund të përdoren si indikator të drejtpërdrejtë të disfunktionit organor.<sup>(139)</sup> Niveli i ulët i trombociteve mund të shpjegojë nivelet e larta të MPV dhe PDW.

MPV është një parametër i përmasave mesatare të trombociteve që ndodhen në gjak. Niveli i MPV është i lartë në trombocitopeninë destruktive dhe i ulët në trombocitopeninë hipoproliferative. Niveli i MPV mbi 8 fl ka një sensitivitet 53.47% dhe specificitet 87.41% për të vendosur diagnozën e sepsisit. PDW është një indikator i variabilitetit të përmasave të trombociteve. Pacientët me sepsis që kishin një PDW më të lartë se 18% kishin risk më të lartë për të vdekur. Pra PDW ishte një parametër sinjifikativ që bënte dallimin midis të mbijetuarve dhe jo të mbijetuarve ( $p=0.001$ ).<sup>(139)</sup>

Gjithashtu trombocitet u gjetën të ulura në tre ditët e para tek pacientët me sepsis nga Gram pozitivët dhe në katër ditët e para në sepsis nga Gram negativët. MPV u gjet të ishte më e lartë në tre dhe pesë ditët e para në sepsisin nga Gram pozitivët dhe sepsisin nga Gram

negativët, respektivisht.

Niveli i leukociteve në gjak është biomarkuesi më shumë i përdorur në praktikën klinike. Në fëmijët me temperaturë të lartë një  $WBC < 5 \times 10^9/L$  ose  $\geq 15 \times 10^9/L$  konsiderohet me një rrisht të lartë për infeksion bakterial. Megjithatë, disa studime kanë treguar që WBC nuk është as një indikator i besueshëm dhe as i duhuri për të përcaktuar infantët me temperaturë dhe me infeksion bakterial të rëndë. Në 2003, Prat et al. konfirmoi që niveli total dhe i diferencuar i leukociteve kishte vlerë më të ulët diagnostikuese sesa PCT dhe CRP. <sup>(59)</sup>

Bonsu et al. gjeti se përdorimi i WBC cut-off prej  $15 \times 10^9/L$  kishte një sensitivitet prej vetëm 45% dhe specificitet prej 78%. Edhe përdorimi i një vlere cut-off-i më i ulët se  $5 \times 10^9/L$  nuk do të detektonte 21% të pacientëve me bakteremi. <sup>(141)</sup> Rezultate të ngjashme janë paraqitur nga studimi i Galletto-Lacour në 2003. <sup>(142)</sup> Një nivel cut-off-ii WBC prej  $15 \times 10^9/L$  kishte një sensitivitet të ulët prej 52% dhe specificitet prej 74%. Vlera e bandave kishte një sensitivitet edhe më të ulët prej vetëm 11%. Gjithashtu në këtë studim rezultoi se CRP ishte superiore ndaj WBC në detektimin e infeksionit bakterial të rëndë, me sensitivitet dhe specificitet prej 79 % dhe vlerësoi përdorimin e CRP si një biomarkues potencial të infeksionit. Një vlerë e CRP cut-off prej 40 mg/l rezultoi në një sensitivitet prej 89% dhe specificitet prej 75%; më sensitive se Pulliam et al., <sup>(144)</sup> por më pak specifike.

Pulliam et al. raportoi një studim prospektiv në 2001 që tregonte rëndësinë e CRP në krahasim me WBC në vlerësimin e fëmijëve me temperaturë. Në studim u përfshinë 77 fëmijë të moshës 1-36 muajsh. CRP u pa të ishte një biomarkues më i dobishëm sesa niveli i WBC në këtë grup pacientësh, me një sensitivitet prej 79% dhe specificitet prej 91%. <sup>(144)</sup> Gjithashtu studimi nga Olaciregui et al., i cili përfshiu në studim 347 fëmijë të moshës  $\leq 3$  muajsh raportoi se PCT, CRP dhe leukocitet kishin vlerë parashikuese për infeksion bakterial në fëmijët e moshës deri 3 muaj. <sup>(143)</sup>

#### 6.4. Korelacioni biomarkues -moshë

Në varësi të të dhënave në dispozicion mund të përqipemi të bëjmë diferencë për ndryshime të mundshme të dy testeve në lidhje me përfundime të rëndësishme si graviteti i sëmundjes dhe vdekshmëria duke u bazuar kryesisht në vlerat e matura në ditën e parë të dy markuesve mundësisht të vlerësuar në nëngrupe specifike siç është rasti i shpërndarjes moshore në rastet e përfshira në studimin me sepsis. Analiza vështirësohet për faktin se siç shikohet nga rezultatet, të dy biomarkuesit në një vlerësim fillestar paraqesin rezultate shumë të mira. Më poshtë mund të shohim edhe lidhjen e dy biomarkuesve me njëri tjetrin në formë korrelacioni.

Duke përjashtuar bronkiolitin nga rrezultatet e mëparshme, pra shifrat vazhdojnë të jenë persistente me vlera shumë më të larta edhe pas kësaj ndarje, fokusohemi në sepsis për ti

vlerësuar dy biomarkuesit me njëri tjetrin vetë brenda grupit, sipas moshës. Shohim se në moshat me të mëdha se 1 vjeç vlerat e të dy biomarkuesve janë më të larta se në grupmoshën tjetër, për prokalçitoninën vlerat janë për moshën > 1 vjeç  $5.07 \pm 4.06$  dhe për moshën  $\leq 1$  vjeç,  $3.11 \pm 2.95$ , ndërsa për CRP vlerat janë për moshën > se 1 vjeç,  $120.74 \pm 114.30$  dhe për moshën  $\leq 1$  vjeç,  $96.30 \pm 76.75$ . Mann-Whitney U test tregon vlera  $p=0.46$  për prokalçitoninën dhe  $p=0.713$  për CRP.

Si përfundim pavarësisht se vlerat e markuesve janë të ndryshme sipas grupmoshave vetëm në rastin e prokalçitoninës kemi një ndryshim statistikisht të rëndësishëm të vlerave ndërmjet dy grupmoshave. Meqënëse ka pak raste të përfshira në studim me bronkiolit mbi 1 vjeç, në grupmoshën  $\leq 1$  vjeç mund të themi që edhe vlera relativisht më të ulëta të prokalçitonine na orientojnë drejt diagnozës për sepsis, gjë që nuk mund ta mbështesim nga ana statistikore për PCR.

## 6.5 Korelacioni biomarkues – ditë qëndrim

Duke vlerësuar kohën e qëndrimit në spital si një tregues i rëndësishëm shohim se në studimin tonë nuk ka ndonjë lidhje të fortë midis biomarkuesve dhe ditëqëndrimin në spital.

Ka shumë pak studime që të vlerësojnë rolin e biomarkuesve në parashikimin e ditëqëndrimit në spital të pacientëve. Probabilisht ditëqëndrimi nuk varet nga vlera e biomarkuesve sesa nga trajtimi i duhur dhe në kohë i pacientëve me sepsis. Pra, biomarkuesit duhen parë si të rëndësishëm në fillimin sa më të hershëm të mjekimit, në mënyrë që të ndikojë në ditëqëndrim. Në një studim të fundit, u pa se në shokun septik dhe në sepsisin e rëndë ringjallja e hershme dhe agresive me likide ndikonte në uljen e mortalitetit. <sup>(145)</sup>

Përkundrazi, vonesa në ringjalljen me likide shoqërohej me qëndrim më të zgjatur në PICU dhe në spital dhe me një incidencë më të lartë të demtimit akut renal. <sup>(146)</sup>

## 6.6 Korelacioni biomarkues-mortalitet

Pavarësisht masave dhe mortalitetit të ulët nga sepsisi tek fëmijët në krahasim me të rriturit impakti i sepsisit dhe mortaliteti në popullatë mbetet i lartë. Mortaliteti varet dhe nga faktorë të tjerë të ndryshëm në cdo pacient, nga infeksioni, patogeni shkaktar i infeksionit dhe bujtësi (predispozita gjenetike dhe sëmundjet ekzistuese). Vendosja e hershme e diagnozës është jetëshpëtuese në sepsis, sepse terapia është treguar shumë efiikase sa më herët që të fillohet. Një biomarkues i vetëm nuk mund të përdoret për të parashikuar me siguri të plotë prognozën për cdo pacient duke pasur parasysh gjithashtu përgjigjen imune dhe diversitetin gjenetik të popullatës. Në një popullatë heterogjene në terapinë intensive,

përqëndrimet e rritura në serum të CRP në hyrje lidhen me një risk të rritur për insuficiencë organore dhe vdekje.

Matjet e përsëritura janë të dobishme për të identifikuar pacientët që kërkojnë një terapi më agresive për të parandaluar komplikacionet. <sup>(8.9.11.18)</sup>

Në studimin tonë vlerat e larta të PCT janë të lidhura me rritjen e shkallës së mortalitetit. Një studim nga Giamarellos-Bourboulis et al raportoi se në njësinë e terapisë intensive, pacientët me sepsis që kishin një vlerë të PCT  $\leq 0.85$ ng/ml kishin një shkallë mortaliteti prej 25.6%, ndërsa ato me vlera të PCT  $> 0.85$ ng/ml kishin shkallë mortaliteti prej 45.3%. <sup>(147)</sup>

Nga ana tjetër, Meng et al. tek adultët tregoi që niveli i PCT  $>10$  ng/ml në hyrje shoqërohej me mortalitet të lartë (P < 0.05) . <sup>(148)</sup> Po ashtu dhe Magrini et al. tregoi që niveli i PCT në infeksione lokale dhe të gjeneralizuara ishte prediktor i lartë i mortalitetit. <sup>(149)</sup>

Dahaba et al. raportoi se nuk kishte lidhje midis nivelit të PCT dhe mortalitetit në pacientët e rëndë postoperatorë me sepsis të rëndë në krahasim me një vlerë predictive të lartë të pikëzimit SOFA ditën e 3-të. <sup>(150)</sup> Han et al. tregoi se nivele të larta të PCT lidheshin me infeksione bakteriale persistente dhe zhvillimin e MODS , por studimet e tyre nuk treguan vlerë prognostike të PCT. <sup>(151)</sup>

Në një studim Cohort në një qendër terciare në USA persistenca e nivelit të lartë të PCT në fëmijët me sepsis bakterial shoqërohej me një prognozë të varfer. Matjet serike të PCT janë përdorur në hyrje dhe gjatë gjithë hospitalizimit për të bërë lidhjen e PCT me gravitetin e sëmundjes, insuficiencën multiorganore dhe mortalitetin. Një studim tjetër Cohort i publikuar në 2015 me 82 fëmijë të diagnostikuar me meningit tregoi se niveli i PCT në gjak lidhej me gravitetin e infeksionit në pacientë me meningit bakterial dhe ulja e nivelit të PCT gjatë trajtimit ishte faktor prognostik i favorshëm. <sup>(44)</sup> Në pacientët me djegie të rënda PCT mund të përdoret, por është vënë re se nuk është parashikues i mirë i infeksionit ose mortalitetit.

Në mënyre të ngjashme, në një studim një ulje e vlerave të CRP pas 48 orësh shoqërohet me një mortalitet 15.4%, ndërsa rritja e vlerave të CRP shoqërohet me një mortalitet 60.9% në pacientët me vlera të CRP  $>10$ mg/dl. <sup>(13.14.15)</sup> Megjithatë PCT është superior ndaj CRP, duke qënë se në rastet me mortalitet CRP nuk ka arritur që ti dallojë në cdo moment në studim. <sup>(27,28.39.42)</sup>

PDW e cila është jo shumë e kushtueshme, realizohet lehtë dhe bëhet rutinë në cdo qendër spitalore dhe mund të përdoret për të parashikuar mortalitetin. Pacientët me sepsis që kishin një PDW më të lartë se 18% , në një studim prospektiv, kishin risk më të lartë për të vdekur. <sup>(152)</sup>

Biomarkuesit ndihmojnë diagnozën e hershme, trajtimin e duhur dhe për pasojë në



reduktimin e shkallës së mortalitetit që lidhet me sepsisin e rëndë, i cili mbetet i lartë pavarësisht masave suportive më të avancuara.

## 7. PËRFUNDIME

---

- Rastet të cilët plotësonin kriteret klinike dhe laboratorike për sepsis, për periudhën 5 vjecare të marrë në studim, përbënin 11% të fëmijëve të shtruar në TIP me një mortalitet 29.1%.
- Incidenca e sepsisit sipas moshës dhe seksit, rezultoi në vlera më të larta në grupmoshën 3-36 muaj me mosha mesatare 18 muaj, me raportin femra: meshkuj 1.6:1.
- SIRS ishte prezent në 54.4% të rasteve, sepsisi ishte prezent në 35% të rasteve, 6.6% shok septik si dhe MODS u vu re në 3.89%.
- Ka një lidhje të fortë statistikore midis numrit të organeve të prekura në sepsis me mortalitetin.
- Vlerat e larta të PCT-së shoqërohen me rritjen prej 5.47 herë të shansit për të pasur sepsis.
- Në grupmoshën  $\leq 1$  vjeç mund të themi që edhe vlera relativisht më të ulëta prokalçitonine na orientojnë drejt diagnozës për sepsis, gjë që nuk mund ta mbështesim nga ana statistikore për PCR.
- Leukocitet në ditën e I-rë mbetet një vlerësues i dobët nëse përdoret për vlerësimin e diferencimit ndërmjet dy diagnozave.
- Trombocitet në ditën e I-rë nuk mund të përdoret si test vlerësimi për të bërë dallimin ndërmjet diagnozave bronkiolit dhe sepsis.
- Niveli i CRP dhe i leukociteve është i vlefshëm për të diferencuar pacientët me sepsis në krahasim me ato me infeksion viral (bronkiolit).
- Biomarkuesit si CRP dhe PCT në ditën e parë janë shumë më të larta në sepsis krahasuar me rastet me bronkiolit.
- PCT u tregua superiore ndaj CRP, WBC, PLT për të diagnostikuar sepsisin.
- Nuk ka ndonjë lidhje të fortë midis biomarkuesve dhe ditëqëndrimit në spital.
- Vlerat e larta të PCT janë të lidhura me rritjen e shkallës së mortalitetit.

## 8. KONKLUZIONE

---

- Sepsis mbetet një nga shkaqet më të rëndësishme të sëmundshmërisë dhe mortalitetit në TIP megjithë aplikimin e protokolleve bashkëkohore për diagnozë dhe trajtim.
- PCT dhe CRP mbeten biomarkues të rëndësishëm në diagnozën e hershme dhe prognozën e sepsisit.
- Megjithatë asnjë biomarkues i vetëm nuk ka fuqi të mjaftueshme diagnostike, por saktësia diagnostike e tyre rritet kur përdoren të kombinuar biomarkuesit së bashku me një vlerësim klinik të kujdesshëm.

## 10. REFERENCA

---

1. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ, Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1147–1157. Erratum in *Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study.* [Am J Respir Crit Care Med. 2016]
2. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(9):828–838.
3. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2–8. Review.
4. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, Argent A, Devictor D, Madden M, Singhi S, van der Voort E, Latour J, Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(5):494–503.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R, Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165–228.
6. Opal SM. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3) Suppl:S55–S60.
7. Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence.* 2014;5(1):179–189. doi:10.4161/viru.27045
8. Marshall JC, Reinhart K, International Sepsis Forum Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(7):2290–2298. Review.
9. Biomarkers Definitions Working Group Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95.
10. Salluh JI, Bozza PT. Biomarkers of sepsis: lost in translation? *Crit Care Med.* 2008;36(7):2192–2194.
11. Kaplan JM, Wong HR. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(2):165–173.
12. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95(2):55–58.

13. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr.* 2008;153(4):570–574.
14. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care.* 2003;3(1):3–13. Review.
15. Patil S, Dutta S, Attri SV, Ray P, Kumar P. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Apr 29, 2016. Serial C reactive protein values predict sensitivity of organisms to empirical antibiotics in neonates: a nested case-control study. [Epub ahead of print]
16. Kawasaki, T. Update on pediatric sepsis: a review. *J intensive care* 5, 47 (2017).
17. R. Scott Watson , Joseph A. Carcillo , Walter T. Linde-Zwirble , Gilles Clermont , Jeffrey Lidicker , and Derek C. Angus, The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States , 2002, *American journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Volume 167, Issue 5
18. Póvoa P, Salluh JI. Use of biomarkers in sepsis: many questions, few answers. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(1):1–2.
19. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH, Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACiUCI C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care.* 2011;15(4):R169–R169.
20. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020 Jan 18;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.
21. Lanziotti VS, Póvoa P, Pulcheri L, Meirelles PZ, Guimarães G, Mendes AS, et al. C-reactive protein ratio response patterns in pediatric sepsis: a cohort study - preliminary results. *Intensive Care Med Exp.* 2015;3(Suppl 1):A787–A787.
22. Salluh JI, Lisboa T. C-reactive protein in community-acquired sepsis: you can teach new tricks to an old dog. *Crit Care.* 2011;15(5):186–186.
23. Luc Morin, Mark Hall, Daniela de Souza, Lu Guoping, Roberto Jabornisky, Nobuaki Shime, Suchitra Ranjit, Patricia Gilholm, Satoshi Nakagawa, Jerry J. Zimmerman, Lauren R. Sorce, Andrew Argent, Niranjana Kissoon, Pierre Tissières, R. Scott Watson, Luregn J Schlapbach, . (2022) The Current and Future State of Pediatric Sepsis Definitions: An International Survey. *Pediatrics* 149:6.
24. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):426–435.
25. Pierce R, Bigham MT, Giuliano Jr JS. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(3):292–298. Review.
26. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(5):575–587.

27. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martínez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):477–484.
28. Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, Carpi MF, Bonatto RC, de Moraes MA, et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis and septic shock. *Inflamm Res.* 2010;59(8):581–586.
29. Khardori R, Castillo D. Endocrine and metabolic changes during sepsis: an update. *Med Clin North Am.* 2012 Nov;96(6):1095-105. doi: 10.1016/j.mcna.2012.09.005. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23102479.
30. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child.* 2006;91(2):117–120.
31. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(1):21–25.
32. Li Z, Wang H, Liu J, Chen B, Li G. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and procalcitonin can reflect sepsis severity and predict prognosis: a prospective cohort study. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:641039–641039.
33. Fioretto JR, Borin FC, Bonatto RC, Ricchetti SM, Kurokawa CS, de Moraes M, et al. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(4):323–328.
34. Karlsson, S., Heikkinen, M., Pettilä, V. et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 14, R205 (2010). <https://doi.org/10.1186/cc9327>
35. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Vikse J, Tomaszewski KA, Walocha JA. Procalcitonin as a serum biomarker for differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis in children: evidence from a meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)* 2016;55(8):749–764.
36. Zhang H, Yang J, Lin L, Huo B, Dai H, He Y. Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: an updated meta-analysis. *World J Urol.* 2016;34(3):431–441.
37. Hatzistilianou M, Rekliti A, Athanassiadou F, Catriu D. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res.* 2010;59(5):339–347.
38. Reyna-Figueroa J, Lagunas-Martínez A, Martínez Matsumoto P, Madrid-Marina V. Procalcitonin as a diagnostic biomarker of sepsis in children with cancer, fever and neutropenia: literature review. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(1):46–52. Spanish.
39. Arkader R, Troster EJ, Abellan DM, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, et al. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(2):160–165.
40. McMaster P, Park DY, Shann F, Cochrane A, Morris K, Gray J, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein and immature-to-total neutrophil ratio as markers of infection after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(2):217–221.

41. Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature. *Burns*. 2011;37(4):549–558.
42. Rosanova MT, Tramonti N, Taicz M, Martiren S, Basílico H, Signorelli C, et al. Assessment of C-reactive protein and procalcitonin levels to predict infection and mortality in burn children. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(1):36–41.
43. Zurek J, Vavrina M. Procalcitonin biomarker kinetics to predict multiorgan dysfunction syndrome in children with sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Iran J Pediatr*. 2015;25(1):e324
44. Ruimei Hu , Yansheng Gong , Yuzhen Wang -Relationship of Serum Procalcitonin Levels to Severity and Prognosis in Pediatric Bacterial Meningitis , *Clin Pediatr (Phila)* 2015 Oct;54(12):1141-4.
45. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Serum Procalcitonin Level and Other Biological Markers to Distinguish Between Bacterial and Aseptic Meningitis in Children: A European Multicenter Case Cohort Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(12):1157–1163. doi:10.1001/archpedi.162.12.1157
46. Wong HR, Shanley TP, Sakthivel B, Cvijanovich N, Lin R, Allen GL, Thomas NJ, Doctor A, Kalyanaraman M, Tofil NM, Penfil S, Monaco M, Tagavilla MA, Odoms K, Dunsmore K, Barnes M, Aronow BJ, Genomics of Pediatric SIRS/Septic Shock Investigators Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome. *Physiol Genomics*. 2007;30(2):146–155.
47. Wong HR, Cvijanovich N, Wheeler DS, Bigham MT, Monaco M, Odoms K, et al. Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials involving pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):276–282.
48. Cost CR, Stegner MM, Leonard D, Leavey P. IL-8 predicts pediatric oncology patients with febrile neutropenia at low risk for bacteremia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(3):206–211.
49. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1318–1323.
50. Calfee CS, Thompson BT, Parsons PE, Ware LB, Matthay MA, Wong HR. Plasma interleukin-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock. *Crit Care Med*. 2010;38(6):1436–1441.
51. Cusumano V, Midiri A, Cusumano VV, Bellantoni A, De Sossi G, Teti G, et al. Interleukin-18 is an essential element in host resistance to experimental group B streptococcal disease in neonates. *Infect Immun*. 2004;72(1):295–300.
52. Tschoeke SK, Oberholzer A, Moldawer LL. Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1225–1233.
53. Salmi L, Gavelli F, Patrucco F, Caputo M, Avanzi GC, Castello LM. Gas6/TAM Axis in Sepsis: Time to Consider Its Potential Role as a Therapeutic Target. *Dis Markers*. 2019;2019:6156493. Published 2019 Aug 14. doi:10.1155/2019/6156493
54. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care*. 2007;11(2):R49. doi:10.1186/cc5783

55. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2012;38(9):1418-1428. doi:10.1007/s00134-012-2613-1
56. Tamulyte S, Kopplin J, Brenner T, Weigand MA, Uhle F. Monocyte HLA-DR Assessment by a Novel Point-of-Care Device Is Feasible for Early Identification of ICU Patients With Complicated Courses-A Proof-of-Principle Study. *Front Immunol.* 2019;10:432. Published 2019 Mar 12. doi:10.3389/fimmu.2019.00432
57. Alexander Lukasz,<sup>1</sup> Philipp Kumpers,<sup>2</sup> and Sascha David Role of Angiopoietin/Tie2 in Critical Illness: Promising Biomarker, Disease Mediator, and Therapeutic Target? Hindawi Publishing Corporation Scientica, Volume 2012, Article ID 160174, 8 pages
58. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Mülller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology.* 2005;146(6):2699–2708.
59. PRAT, CRISTINA MD; DOMÍNGUEZ, JOSEP PhD; RODRIGO, CARLOS MD, PhD; GIMÉNEZ, MONTSE MD, PhD; AZUARA, MARTA MD; JIMÉNEZ, ORLANDO MD; GALÍ, NÚRIA MSC; AUSINA, VICENÇ MD, PhD Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection, *The Pediatric Infectious Disease Journal*: November 2003 - Volume 22 - Issue 11 - p 963-967 doi: 10.1097/01.inf.0000095197.72976.
60. Cajander S, Rasmussen G, Tina E, et al. Dynamics of monocytic HLA-DR expression differs between bacterial etiologies during the course of bloodstream infection. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192883. Published 2018 Feb 21. doi:10.1371/journal.pone.0192883
61. Monneret, G., Lepape, A., Voirin, N. et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 32, 1175–1183 (2006). <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0204-8>
62. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397] *Crit Care.* 2006;10(3):R96–R96.
63. Rabello LS, Pitrowsky MT, Soares M, Póvoa P, Salluh JJ. Novel biomarkers in severe community-acquired pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(4):499–506.
64. Wong HR, Salisbury S, Xiao Q, Cvijanovich NZ, Hall M, Allen GL, et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care.* 2012;16(5):R174–R174.
65. Wong HR, Weiss SL, Giuliano Jr JS, Wainwright MS, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, et al. Testing the prognostic accuracy of the updated pediatric sepsis biomarker risk model. *PLoS One.* 2014;9(1):e86242
66. Wang K, Bhandari V, Giuliano Jr JS, O'Hern CS, Shattuck MD, Kirby M. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and bicarbonate as diagnostic biomarkers in children with severe sepsis. *PLoS One.* 2014;9(9):e108461
67. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63:194–200.
68. Kaplan JM, Wong HR. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med.* 2011 Mar;12(2):165-73.



69. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010 Apr;95(2):55-8.
70. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr.* 2008 Oct;153(4):570-4.
71. Stalder G, Que YA, Calzavarini S, et al. Study of Early Elevated Gas6 Plasma Level as a Predictor of Mortality in a Prospective Cohort of Patients with Sepsis. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163542. Published 2016 Oct 27. doi:10.1371/journal.pone.0163542
72. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care.* 2003 Feb;3(1):3-13.
73. Patil S, Dutta S, Attri SV, Ray P, Kumar P. Serial C reactive protein values predict sensitivity of organisms to empirical antibiotics in neonates: a nested case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Nov;101(6):F557-F560.
74. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr.* 2008 Oct;153(4):570-4.
75. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, Salgado C, Topelberg S, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M, de la Maza V, Vergara A, Farfán MJ, Torres JP. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Dec;32(12):1318-23.
76. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer.* 2014 Jan;22(1):269-77.
77. Póvoa P, Salluh JI. Use of biomarkers in sepsis: many questions, few answers. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(1):1-2. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study.[*Crit Care.* 2012]
78. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, Salgado C, Topelberg S, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M, de la Maza V, Vergara A, Farfán MJ, Torres JP. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Dec;32(12):1318-23.
79. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer.* 2014 Jan;22(1):269-77.
80. Salluh JI, Lisboa T. C-reactive protein in community-acquired sepsis: you can teach new tricks to an old dog. *Crit Care.* 2011;15(5):186.
81. Salluh, J.I., Nobre, V. & Povoia, P. Using procalcitonin to guide antimicrobial duration in sepsis: asking the same questions will not bring different answers. *Crit Care* 18, 142 (2014).
82. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):426-35.

83. Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS Jr. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Jun;26(3):292-8.
84. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 May;8(5):575-87.
85. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014;34(4):263-273. doi:10.3343/alm.2014.34.4.263
86. Schützle H, Forster J, Superti-Furga A, Berner R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2009 Sep;168(9):1117-24. doi: 10.1007/s00431-008-0899-3. Epub 2008 Dec 24. PMID: 19107517; PMCID: PMC7086784.
87. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med*. 2014 Dec;47(6):682-8.
88. Salluh JI, Nobre V, Povoia P. Using procalcitonin to guide antimicrobial duration in sepsis: asking the same questions will not bring different answers. *Crit Care*. 2014 May 13;18(3):142.
89. Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, Carpi MF, Bonatto RC, de Moraes MA, Ricchetti SM. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock. *Inflamm Res*. 2010 Aug;59(8):581-6.
90. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):117-120.
91. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2007 Mar;33(3):477-84.
92. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(1):23-36. doi:10.3109/10408363.2013.764490
93. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2003 Jan;4(1):21-5.
94. Anush, Meeval M et al. "Role of C-reactive Protein as an Indicator for Determining the Outcome of Sepsis." *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* vol. 23,1 (2019): 11-14. doi:10.5005/jp-journals-10071-23105
95. Hu R, Gong Y, Wang Y. Relationship of Serum Procalcitonin Levels to Severity and Prognosis in Pediatric Bacterial Meningitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015 Oct;54(12):1141-4.
96. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Vikse J, Tomaszewski KA, Walocha JA. Procalcitonin as a Serum Biomarker for Differentiation of Bacterial Meningitis From Viral Meningitis in Children: Evidence From a Meta-Analysis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Jul;55(8):749-64.

97. Zhang H, Yang J, Lin L, Huo B, Dai H, He Y. Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: an updated meta-analysis. *World J Urol.* 2016 Mar;34(3):431-41.
98. Salluh JI, Lisboa T. C-reactive protein in community-acquired sepsis: you can teach new tricks to an old dog. *Crit Care.* 2011;15(5):186.
99. Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(10):1349-1356. doi:10.1586/1744666X.2014.949675
100. Arkader R, Troster EJ, Abellan DM, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Okay TS. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004 Apr;18(2):160-5.
101. McMaster P, Park DY, Shann F, Cochrane A, Morris K, Gray J, Cottrell S, Belcher J. Procalcitonin versus C-reactive protein and immature-to-total neutrophil ratio as markers of infection after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2009 Mar;10(2):217-21.
102. Peres Bota, D., Melot, C., Lopes Ferreira, F. et al. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 28, 1619–1624 (2002). <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1491-3>
103. Fioretto JR, Borin FC, Bonatto RC, Ricchetti SM, Kurokawa CS, de Moraes M, Carpi MF, Padovani CR, Martin JG. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J).* 2007 Jul-Aug;83(4):323-8. doi: 10.2223/JPED.1644. Epub 2007 Jul 13. PMID: 17632669..
104. Zurek J, Vavrina M. Procalcitonin Biomarker Kinetics to Predict Multiorgan Dysfunction Syndrome in Children With Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Iran J Pediatr.* 2015;25(1):e324.
105. Huang SY, Tang RB, Chen SJ, Chung RL. Serum interleukin-6 level as a diagnostic test in children with sepsis. *J Chin Med Assoc.* 2003 Sep;66(9):523-7.
106. Pavare J, Grope I, Kalnins I, Gardovska D. High-mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in children with community acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2010 Feb 16;10:28.
107. Bota, Daliana Peres MD; Mélot, Christian MD, PhD, MscBiostat; Ferreira, Flavio Lopes MD; Vincent, Jean-Louis MD, PhD, FCCP Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients\*, *Critical Care Medicine*: November 2003 - Volume 31 - Issue 11 - p 2579-2584 doi: 10.1097/01.CCM.0000094223.92746.56
108. Kofoed, K., Andersen, O., Kronborg, G., Tvede, M., Petersen, J., Eugen-Olsen, J., & Larsen, K. (2007). Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Critical care (London, England)*, 11(2), R38. <https://doi.org/10.1186/cc5723>
109. Wong HR, Cvijanovich N, Wheeler DS, Bigham MT, Monaco M, Odoms K, Macias WL, Williams MD. Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials

- involving pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 1;178(3):276-82.
110. Cost CR, Stegner MM, Leonard D, Leavey P. IL-8 predicts pediatric oncology patients with febrile neutropenia at low risk for bacteremia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Apr;35(3):206-11.
  111. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, Salgado C, Topelberg S, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M, de la Maza V, Vergara A, Farfán MJ, Torres JP. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Dec;32(12):1318-23.
  112. Grover, Vimal et al. "A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study." *PloS one* vol. 9,10 e109686. 7 Oct. 2014, doi:10.1371/journal.pone.0109686
  113. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, Barraud D, De Carvalho Bittencourt M, Quenot JP, Bollaert PE, Faure G, Charles PE. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jul 1;186(1):65-71. doi: 10.1164/rccm.201201-0037OC. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22538802.
  114. Tschoeke SK, Oberholzer A, Moldawer LL. Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. *Crit Care Med.* 2006 Apr;34(4):1225-33.
  115. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, Parikh CR, Goldstein SL. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007;11(4):R84.
  116. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, Wong HR. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4):1297-303.
  117. Di Nardo M, Ficarella A, Ricci Z, Luciano R, Stoppa F, Picardo S, Picca S, Muraca M, Cogo P. Impact of severe sepsis on serum and urinary biomarkers of acute kidney injury in critically ill children: an observational study. *Blood Purif.* 2013;35(1-3):172-6.
  118. Kim H, Hur M, Cruz DN, Moon HW, Yun YM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in critically ill patients with suspected sepsis. *Clin Biochem.* 2013 Oct;46(15):1414-8.
  119. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology.* 2005 Jun;146(6):2699-708.
  120. David Andaluz-Ojeda, Felipe Bobillo, Verónica Iglesias, Raquel Almansa, Lucía Rico, Francisco Gandía, Salvador Resino, Eduardo Tamayo, Raul Ortiz de Lejarazu, Jesús F. Bermejo-Martin, A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis, *Cytokine*, Volume 57, Issue 3, 2012, Pages 332-336, ISSN 1043-4666,

121. Jordan I, Corniero P, Balaguer M, Ortiz J, Vila D, Velasco J, Cambra FJ, Esteban E. Adrenomedullin is a useful biomarker for the prognosis of critically ill septic children. *Biomark Med.* 2014;8(9):1065-72.
122. Demirkaya M, Tugcu D, Akcay A, Aydogan G, Akıcı F, Salcioglu Z, Ekmekci H, Sevinir B, Balci Ekmekci O. Adrenomedullin--A New Marker in Febrile Neutropenia: Comparison With CRP and Procalcitonin. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(7):482-9.
123. de Souza DC, Machado FR. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care.* 2019;8(1):3-10. doi:10.1055/s-0038-1676634
124. Tang BM, McLean AS, Dawes IW, Huang SJ, Lin RC. Gene-expression profiling of peripheral blood mononuclear cells in sepsis. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):882-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819b52fd. PMID: 19237892.
125. Rabello LS, Pitrowsky MT, Soares M, Póvoa P, Salluh JI. Novel biomarkers in severe community-acquired pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011 Dec;23(4):499-506.
126. Dinç F, Akalin H, Özakin C, Sinirtaş M, Kebabçi N, Işçimen R, Kelebek Girgin N, Kahveci F. Comparison of blood culture and multiplex real-time PCR for the diagnosis of nosocomial sepsis. *Minerva Anestesiol.* 2016 Mar;82(3):301-9. Epub 2015 May 29. PMID: 26022651.
127. Weiss, S. L., Fitzgerald, J. C., Pappachan, J., Wheeler, D., Jaramillo-Bustamante, J. C., Salloo, A., Singhi, S. C., Erickson, S., Roy, J. A., Bush, J. L., Nadkarni, V. M., Thomas, N. J., & Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network (2015). Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 191(10), 1147–1157.
128. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, Martin-Loeches I, Leone M, Lupu MN, Vincent JL; ICON Investigators. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Nov 19;5(12):ofy313. doi: 10.1093/ofid/ofy313. PMID: 30555852; PMCID: PMC6289022.
129. Bobelytė, Odeta et al. "Sepsis epidemiology and outcome in the paediatric intensive care unit of Vilnius University Children's Hospital." *Acta medica Lituanica* vol. 24,2 (2017): 113-120. doi:10.6001/actamedica.v24i2.3492
130. Boeddha, N.P., Schlapbach, L.J., Driessen, G.J. et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care* 22, 143 (2018).
131. Watson, R Scott et al. "Epidemiology and Outcomes of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome." *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* vol. 18,3\_suppl Suppl 1 (2017): S4-S16.
132. Typpo, Katri V et al. "Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit." *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the*

- World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies vol. 10,5 (2009): 562-70. doi:10.1097/PCC.0b013e3181a64be1
133. Bestati, N., Leteurtre, S., Duhamel, A. et al. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study. *Crit Care* 14, R202 (2010). <https://doi.org/10.1186/cc9323>
  134. Meisner, M., Tschaikowsky, K., Palmaers, T. et al. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 3, 45 (1999). <https://doi.org/10.1186/cc306>
  135. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007 Mar;33(3):477-84. doi: 10.1007/s00134-006-0509-7. Epub 2007 Jan 27. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2007 Jun;33(6):1108-9. PMID: 17260130.
  136. J. J. Cies and A. Chopra, "Procalcitonin use in a pediatric intensive care unit," *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 33, no. 9, pp. 984–986, 2014.
  137. Magrini L, Gagliano G, Travaglino F, Vetrone F, Marino R, Cardelli P, Salerno G, Di Somma S. Comparison between white blood cell count, procalcitonin and C reactive protein as diagnostic and prognostic biomarkers of infection or sepsis in patients presenting to emergency department. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Oct;52(10):1465-72. doi: 10.1515/cclm-2014-0210. PMID: 24803611.
  138. Meyer, Zainna C et al. "The role of C-reactive protein and the SOFA score as parameter for clinical decision making in surgical patients during the intensive care unit course." *PloS one* vol. 8,2 (2013): e55964. doi:10.1371/journal.pone.0055964
  139. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci.* 2013;13(2):333-338. doi:10.4314/ahs.v13i2.19
  140. PRAT, CRISTINA MD; DOMÍNGUEZ, JOSEP PhD; RODRIGO, CARLOS MD, PhD; GIMÉNEZ, MONTSE MD, PhD; AZUARA, MARTA MD; JIMÉNEZ, ORLANDO MD; GALÍ, NÚRIA MSC; AUSINA, VICENÇ MD, PhD Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection, *The Pediatric Infectious Disease Journal*: November 2003 - Volume 22 - Issue 11 - p 963-967 doi: 10.1097/01.inf.0000095197.72976.4f
  141. Bema K. Bonsu, MB ChB, Marvin B. Harper, Identifying febrile young infants with bacteremia: Is the peripheral white blood cell count an accurate screen?, *Annals of Emergency Medicine*, Volume 42, Issue 2, 2003, Pages 216-225, ISSN 0196-0644,
  142. Galetto-Lacour A, Zamora SA, 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 Nov;112(5):1054-60. doi: 10.1542/peds.112.5.1054. PMID: 14595045.
  143. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child.* 2009 Jul;94(7):501-5. doi: 10.1136/adc.2008.146530. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19158133.
  144. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics.* 2001 Dec;108(6):1275-9. Doi.10.1542/peds.108.6.1275. PMID: 11731648

145. Lee SJ, Ramar K, Park JG, Gajic O, Li G, Kashyap R. Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. *Chest*. 2014;146(4):908-915. doi:10.1378/chest.13-2702
146. Selewski, D.T., Goldstein, S.L. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 33, 13–24 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3539-6>
147. E.J.GiamarellosBourboulis.[https://www.researchgate.net/publication/49657830\\_Procalcitonin\\_as\\_an\\_early\\_indicator\\_of\\_outcome\\_in\\_sepsis\\_A\\_prospective\\_observational\\_study](https://www.researchgate.net/publication/49657830_Procalcitonin_as_an_early_indicator_of_outcome_in_sepsis_A_prospective_observational_study)
148. Meng FS, Su L, Tang YQ, Wen Q, Liu YS, Liu ZF. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clin Biochem*. 2009 Jul;42(10-11):1025-31. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.03.012. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19324026.
149. Magrini L, Travaglino F, Marino R, Ferri E, De Berardinis B, Cardelli P, et al. Procalcitonin variations after Emergency Department admission are highly predictive of hospital mortality in patients with acute infectious diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(Suppl 1):133–42.
150. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth*. 2006 Oct;97(4):503-8. doi: 10.1093/bja/ael181. Epub 2006 Jul 18. PMID: 16849384.
151. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2003 Jan;4(1):21-5. doi: 10.1097/00130478-200301000-00004. PMID: 12656537.
152. Lanziotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JR, Barbosa AP, Salluh JI. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Uso de biomarcadores na sepse pediátrica: revisão de literatura. Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):472-482. doi:10.5935/0103-507X.20160080
153. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci*. 2013 Jun;13(2):333-8. doi: 10.4314/ahs.v13i2.19. PMID: 24235932; PMCID: PMC3824485.