



UNIVERZITET U NIŠU



MEDICINSKI FAKULTET

Desa B Nastasijević Borovac

**DIJAGNOSTIČKI I PROGNOСТИČKI ZNAČAJ
SERUMSKOG AMILOIDA A, PROKALCITONINA I D-DIMERA
KOD BOLESNIKA SA VANBOLNIČKI STEČENOM PNEUMONIJOM**

doktorska disertacija

Niš, 2014



UNIVERZITET U NIŠU

MEDICINSKI FAKULTET

Desa B Nastasijević Borovac

**DIJAGNOSTIČKI I PROGNOСТИČKI ZNAČAJ
SERUMSKOG AMILOIDA A, PROKALCITONINA I D-DIMERA
KOD BOLESNIKA SA VANBOLNIČKI STEČENOM PNEUMONIJOM**

- doktorska disertacija -

Mentor:
Prof. dr Tatjana Pejčić

Niš, 2014



UNIVERSITY OF NIŠ



FACULTY OF MEDICINE

Desa B Nastasijević Borovac

**DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC ROLE OF
SERUM AMILOID A, PROCALCITONIN AND D-DIMER
IN PATIENTS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA**

- Doctoral dissertation -

Mentor:
Prof. dr Tatjana Pejčić

Niš, 2014

I Autor

Ime i prezime	Desa B Nastasijević Borovac
Datum i mesto rođenja	11.02.1971.god, Kladovo
Sadašnje zaposlenje	Magistar medicinskih nauka, specijalista pneumoftizilogije

II Doktorska disertacija

Naslov:	„Dijagnostički i prognostički značaj serumskog amiloida A, prokalcitonina i D-dimera kod bolesnika sa vanbolnički stečenom pneumonijom“
Broj stranica	166
Broj šema (slika)	8
Broj tabela	29
Broj grafikona	34
Broj bibliografskih podataka	355
Ustanova i mesto gde je rad izrađen:	Klinika za plućne bolesti, Knez Selo Centar za medicinsku biohemiju, Klinički Centar Niš
Naučna oblast:	Medicina (interna medicina/pneumoftizilogija)
Mentor	Prof. dr Tatjana Pejčić

III Ocena i odbrana

Datum odobrenja teme za izradu doktorske disertacije	13.10.2011 god
Broj odluke:	04-2-783/10
Komisija za ocenu podobnosti teme i kandidata	1. Prof dr. Milan Rančić 2. Prof dr Tatjana Pejčić 3. Prof dr Vidosava Đorđević
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije	1. Prof. dr Ivana Stanković, predsednik 2. Prof. dr Tatjana Pejčić, mentor i član 3. Prof. dr Milan Rančić, član 4. Prof. dr Lidija Ristić, član 5. Prof. dr Zorica Lazić, član sa MF u Kragujevcu
Datum prihvatanja izveštaja o urađenoj doktorskoj disertaciji:	
Broj odluke	
Datum odbrane doktorske disertacije	

Naučni doprinos disertacije (objavljeni naučni radovi iz oblasti doktorske disertacije)

1. **Nastasijević Borovac D**, Radjenović T, Pejčić T, Stanković I, Janković I, Ćirić Z, Rančić M. Role of D-dimer in predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia. Med Glas (Zenica) 2014; 11(1): 17-23(rad u štampi).
2. **Nastasijević Borovac D**, Radjenović T, Pejčić T, Stanković I. The overlapping and the correlation between D-dimer and C-reactive protein in patients with community-acquired pneumonia and pulmonary embolism. Int Public Health J 2014; 6(1): 00-00 (rad u štampi).
3. **Nastasijević Borovac D**, Pejčić T, Radjenović T, Petković T, Đorđević BV, Đorđević I, Stanković I, Rančić M. New markers in prognosis of severe Community Acquired pneumonia. Acta Fac Med Naiss 2011; 28 (3): 147-54.
4. Pejčić T, Stanković I, **Nastasijević-Borovac D**, Radjenović-Petković T, Djordjević I, Pavlović D, Janković I, Jeftović Stoimenov T. C-reactive protein levels of pleural fluid of parapneumonic effusions and its role in prognosis. Int J Disabil Hum Dev 2012; 11(2): 103-6.

„ *Tantum possumus quantum scimus* “

Zahvalnost

Zahvaljujem se svim kolegama i koleginicama sa Klinike za plućne bolesti u Knez Selu, koji su mi pomagali u odabiru bolesnika, a posebno kolegama koji su u istraživanju aktivno učestvovali kao kontrolna grupa ispitanika. Posebnu zahvalnost dugujem:

Prof. dr Tatjani Pejčić, mentoru, za podstrek, dobronamernu i iskrenu kritiku, dobronamerne i iskrene pohvale i savete, za predusretljivost i stručnu pomoć pri izboru i izradi teze, za želju da svoja stručna iskustva podeli sa mnom, a posebno za savete i podršku u usvajanju „novina“ iz oblasti pneumoftiziologije

Prof. dr Ivani Stanković, za podršku i veliku pomoć u savladavanju mnogih „prepreka“ tokom izrade disertacije, stručnu pomoć, otvorena vrata, savete, korekcije tokom izrade teze i izuzetne kritike i sugestije tokom pisanja teze

Prof. dr Milanu Rančiću, za razumevanje i korisne savete tokom izrade i pisanja doktorske disertacije

Prof. dr Lidiji Ristić, na želji da aktivno učestvuje u izradi ove disertacije, na svim korektnim sugestijama, predlozima i savetima tokom pisanja teze

Prof. dr Zorici Lazić, profesoru sa Medicinskog fakulteta u Kragujevcu, za predusretljivost i razumevanje tokom izrade doktorske disertacije

Prof. dr Vidosavi Đorđević, koja mi je pomogla da nastavim svoju ljubav prema biohemiji i primenim svoja znanja iz ove oblasti u kliničkoj praksi, za sugestije, predloge i pomoć u izradi doktorske disertacije

Svojoj porodici na podršci, strpljenju, veri, podstreku, a posebno mojim sinovima, na ljubavi koja me vodi kroz život

Spisak skraćenica

ACTH	Adreno-kortikotropni hormon
ADROP scor	A ge, D ehydration, R espiratory failure, O rientation, B lood p ressure Prognostički model Japanskog Torakalnog udruženja
APACHE scor	A cute P hysiology A nd C hronic H ealth E valuation) Model za akutnu fiziološku i hroničnu procenu stanja zdravlja
ARDS	A cute R espiratory D istress S ndrome Akutni Respiratorni Distres Sindrom
ATS	Američko torakalno društvo
AUC	A rea U nder the C ourve Površina ispod krivulje
BAL	Bronhoalveolarni lavat
BTS	Britansko torakalno društvo
CAP	C ommunity A cquired P neumonia Vanbolnički stečena pneumonia
C3	Komplement 3
C4	Komplement 4
CRP	C- reaktivni proten
CVI	Cerebro vaskularni inzult
CURB-65	C onfusion, U rea, R espiratoty rate, B lood preasure, 65 age Skor za procenu težine bolesti i potrebe za bolničkim lečenjam
DIK	Diseminovana intravaskularna koagulopatija
DNK	Dezoksiribonukleinska kiselina
FEV1	Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
GCSF	Granulocitni kolono-stimulišući faktor
HOBP	Hronična opstruktivna bolest pluća
ICAM -1	Intracelularni adhezioni molekul 1
IDAS	Američko Društvo za Infektivne Bolesti
IL-	Interleukin

IL-6r	Receptor za interleukin 6
IN	Intenzivna nega
INF- γ	Interferon gama
LCAT	Lecitin holesterol acil transferaza
LDH	Laktat dehidrogenaza
LECAM-1	Lectin hemotaktični adhezioni molekul 1
MODS	Multiorganska disfunkcija
mRNK	Mesendžer ribonukleinske kiseline
NPV	Negativna prediktivna vrednost
PCT	Prokalcitonin
PORT	Patient Outcome Research Team Istraživačka grupa pulmologa za određivanje stepena težine VSP
PPV	Pozitivna prediktivna vrednost
PSI	Pneumonia Severity Index Prognostički model za određivanje stepena težine pneumonije
RNK	Ribonukleinska kiselina
SAA	Serumski amiloid A
sCAP	severe Community Acquired Pneumonia Vanbolnički stečena pneumonija teškog stepena
SMART-COP scor	Model za procenu stepena težine pneumonije
TLR 2	Toll like receptori 2
TNF- α	Tumor nekrozis faktor alfa
VCAM-1	Vaskularni intracelularni adhezioni molekul 1
VSP	Vanbolnički stečena pneumonija

UVOD**1. PREGLED LITERATURE**

1.1. DEFINICIJA I ETIOLOGIJA VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE	1
1.2. PATOGENEZA AKUTNE FAZE VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE	3
1.3. STANDARDNI BIOMARKERI U DIJAGNOZI I PROGNOZI VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE	6
1.3.1. Broj leukocita	6
1.3.2. C-reaktivni protein	7
1.4. NOVI BIOMARKERI U DIJAGNOZI I PROGNOZI VSP	11
1.4.1. Prokalcitonin	11
1.4.2. D-dimer	19
1.4.3. Serumski amiloid A	24
1.5. TOK VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE	29
1.5.1. Komplikacije bolesti	29
1.6. ODREĐIVANJE STEPENA TEŽINE BOLESTI I PROGNOСТИČKI FAKTORI KLINIČKOG TOKA I ISHODA VSP	29
1.6.1. Određivanje stepena težine VSP	29
1.6.2. Prognostički modeli	30
1.6.3. Prognostički modeli u pulmološkoj praksi	31
1.6.4. Index težine pneumonije (<i>Pneumonia Severity Index – PSI</i>)	32
1.6.5. Drugi prognostički skor sistemi u pulmološkoj praksi	35
1.6.6. Primena prognostičkih sistema u pulmološkoj praksi	37
1.7. PRIMENA BIOMARKERA U PROGNOZI VSP	38
2. RADNA HIPOTEZA	40
3. CILJ RADA	41
4. MATERIJAL I METODE	42
4.1. KRITERIJUM ZA ODABIR ISPITANIKA	42
4.2. KARAKTERISTIKE I GRUPISANJE ISPITANIKA	43
4.3. PRAĆENJE ISPITNIKA I POSTAVLJANJE DIJAGNOZE VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE	44

4.4. LABORATORIJSKE ANALIZE KRV I SERUMA	46
4.5. STATISTIČKA OBRADA REZULTATA	46
5. REZULTATI	48
5.1. KARAKTERISTIKE BOLESNIKA	48
5.2. ETIOLOGIJA VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE	52
5.3. REZULTATI LABORATORIJSKIH ANALIZA KRV I SERUMA	54
5.3.1. Broj leukocita	54
5.3.2. C- reaktivni protein	58
5.3.3. CURB- 65 i PSI prediktivni model u proceni rizika od mortaliteta i nepovoljnog toka bolesti	62
5.3.4. Prokalcitonin	64
5.3.5. Serumski amiloid A	73
5.3.6. D- dimer	79
5.4. DIJAGNOSTIČKI I PROGNOСТИČKI ZNAČAJ BIOMARKERA INFLAMACIJE I KOAGULACIJE	87
5.4.1. Dijagnoza teške vanbolnički stečene pneumonije	87
5.4.2. Prognoza nepovoljnog toka i smrtnog ishoda vanbolnički stečene pneumonije	88
6. DISKUSIJA	89
6.1. ETIOLOGIJA VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE	95
6.2. STANDARDNI LABORATORIJSKI PARAMETRI	98
6.2.1. Broj leukocita	98
6.2.2. C-reaktivni protein	100
6.3. PSI I CURB-65 PROGNOСТИČKI MODELI	105
6.4. NOVIJI LABORATORIJSKI PARAMETRI	109
6.4.1. Prokalcitonin	109
6.4.2. Serumski amiloid A	117
6.4.3. D-dimer	121
7. ZAKLJUČCI	128
8. LITERATURA	130
9. SAŽETAK	161
SUMMARY	162
BIOGRAFIJA	163
Izjave (prilozi)	164

UVOD

Vanbolnički stečena pneumonija, uprkos pronalasku i velikoj upotrebi potentnih antibiotika, i dalje predstavlja šesti uzročnik smrtnosti. Pravovremeno postavljanje dijagnoze bolesti, precizna procena stepena težine bolesti, donošenje pravilne odluke o neophodnosti bolničkog lečenja, procena rizika od pojave komplikacija bolesti i rizika smrtnosti je od velikog značaja za bolesnika, za lekara, i za ekonomičnost lečenja.

Brojna Respiratorna udruženja preporučuju razičite prognostičke modele za brzu procenu stepena težine bolesti i rizika od mortaliteta. Neki od njih su praktični i lako klinički primenljivi (CURB-65 model), ali nedovoljno precizni. Drugi predloženi modeli su mnogo precizniji, ali su klinički teško primenljivi zbog velikog broja parametara (PSI model, SMART-COP model). Neki modeli pokazuju veću efikasnost u izdvajanju bolesnika koji se mogu lečiti ambulantno (CRB model), ili u proceni potrebe za lečenjem na odeljenju intenzivne nege (A-DROP model).

U sklopu mehanizama odbrane organizma tokom infekcije, pored mehanizama inflamacije, aktiviraju se i sistemi koagulacije. Aktivacija proinflamatornih medijatora utiče na dinamiku koncentracije brojnih biomarkera. U dostupnoj literaturi su objavljeni rezultati o korelaciji ovih markera sa stepenom i vrstom infekcije, stepenom egzacerbacije pridruženih bolesti, i stepenom oštećenja organa ili sistema organa. Zato je utvrđena potreba prospektivnog kliničkog ispitivanja značaja markera inflamacije, infekcije i koagulacije kod bolesnika sa vanbolnički stečenom pneumonijom.

Od ovih markera inflamacije, infekcije i koagulacije se očekuje da pomognu u: bržem postavljanju dijagnoze vanbolnički stečene pneumonije, bržoj i adekvatnijoj proceni stepena težine bolesti i proceni rizika od nastajanja komplikacija i smrtnog ishoda.

1. Pregled literature

1.1. DEFINICIJA I ETIOLOGIJA VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE

Pneumonija je zapaljenski proces u plućima, najčešće izazvan infekcijom. Pojava eksudata i inflamatornih ćelija u alveolama i intersticijumu odgovor je na razmnožavanje mikroorganizama u do tada zdravom plućnom parenhimu (1). Infekcije donjih disajnih puteva predstavljaju jedan od najvećih zdravstvenih problema. Uprkos pronalasku antibiotika, pneumonije predstavljaju 6,6% svih uzročnika smrtnosti, i to se bitno nije promenilo u poslednjoj dekadi (2, 3).

Postoje brojne klasifikacije pneumonija. Ranije klasifikacije su zasnovane prema: toku nastanka, etiologiji, kliničkim karakteristikama, stanju pluća pre bolesti, anatomskoj lokalizaciji i radiološkoj slici pneumonija.

Sada se u kliničkoj praksi najčešće koristi epidemiološka podela, koja razmatra *odnos kliničkog stanja i uslova okoline* pod kojima je pneumonija nastala. Na osnovu ove klasifikacije pneumonije se dele na: *vanbolnički stečene pneumonije (VSP), pneumonije kod osoba koje su pod zdravstvenom negom, bolnički stečene pneumonije, pneumonije kod osoba na mehaničkoj ventilaciji*, i ostale pneumonije (*aspiracione pneumonije, pneumonije kod imunodeficientnih bolesnika, hemijski pneumonitis, lipoidna pneumonija, eozinofilna pneumonija, nekrotizujuća pneumonija, bronhiolitis obliterans organizujuća pneumonija*). O klasifikaciji pneumonija se se još uvek razmatra, i mnogi autori iznose razloge za modifikaciju ove klasifikacije (4-8).

Vanbolnički stečena pneumonija je definisana kao akutna infekcija plućnog parenhima kod imuno-kompetentnih osoba, stečena u okolnostima životne zajednice, kod bolesnika koji nisu bili hospitalizovani u poslednjih 14 dana pre pojave simptoma bolesti. Klinička definicija vanbolnički stečene pneumonije uključuje pojavu infiltrata na radiografiji pluća (koja se ne može objasniti prisustvom druge bolesti), izmenjen auskultatorni nalaz (promena disajnog šuma i/ili pojava inspirijumskih pukota), uz kašalj i bar neki od kliničkih simptoma: povišena temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$, groznica, preznojavanje, dispneja, tahipneja, bol u mišićima i pleuralna bol (9-13).

Vanbolnički stečena pneumonija je na šestom mestu po mortalitetu u SAD (14). Kod odraslih osoba godišnja incidenca je 5-11/1000 stanovnika (15, 16). Incidencija varira u zavisnosti od starosti bolesnika, veća je kod osoba starijih od 60 godina, a najveća kod osoba starijih od 90 godina (2,16-19). Oko 22% bolesnika sa VSP zahteva bolničko lečenje, od kojih 5-10% zahteva lečenje u jedinicama intenzivne nege (18, 20 - 22). Vanbolnički stečena pneumonija teškog stepena se registruje kod 6% od ukupno lečenih bolesnika na odeljenju intenzivne nege. Kod ambulantno lečenih bolesnika, stopa mortaliteta se kreće u rasponu od 1 - 5% (22). Kod bolesnika na bolničkom lečenju stopa mortaliteta je 5,7-12%, a u jedinicama intenzivne nege se kreće u rasponu od 25 - 35%. Kod starijih osoba sa pridruženim bolestima, koji se leče u jedinicama intenzivne nege i zahtevaju mehaničku ventilaciju, smrtnost iznosi i do 50% (14, 16, 17, 21, 23-25).

Najčešći uzročnici vanbolnički stečene pneumonije kod bolesnika koji se leče ambulantno su: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* i respiratorni virusi (16, 18, 26). Kod bolesnika koji su hospitalizovani na kliničkim odeljenjima najčešći uzročnici su: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila* i respiratorni virusi. Kod bolesnika koji se leče na odeljenju intenzivne nege najčešće izolovani uzročnici su: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella species*, Gram negativne bakterije i *Haemophilus influenzae* (6,11, 24, 26). Gram negativne bakterije (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, a nešto ređe i *Pseudomonas aeruginosa*) se javljaju kao uzročnici uglavnom kod starijih osoba sa pridruženim bolestima. *Pseudomonas aeruginosa* se javlja uglavnom kod bolesnika sa bronhiektazijama i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (15, 27, 28). Evropski autori navode da je VSP u 46,9% slučajeva uzrokovana bakterijama, u 10,9% atipičnim agensima, u 12,1% virusima, dok u 30,0% slučajeva uzročnik nije izolovan (29).

Faktori koji utiču na povećanje mortaliteta od VSP su: starost preko 50 godina, dijabetes melitus, malignitet, alteracija mentalnog statusa, multilobarni infiltrati ili radiološka progresija, leukopenija, tahipneja, hipotenzija, poremećaji hemodinamskog statusa i bakterijemija (20, 30-33). Kasnije, neki autori nalaze i druge nezavisne faktore koji utiču na rizik od mortaliteta. Međutim, dodavanje ovih faktora u preporučenim prediktivnim modelima otežava kliničku primenu istih (33). U poslednjoj deceniji ima sve više objavljenih rezultata o dijagnostičkom i prognostičkom značaju biomarkera inflamacije kod bolesnika sa VSP.

1.2. PATOGENEZA AKUTNE FAZE VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE

Za razvoj VSP bitna su 3 faktora: predisponirajući faktori, pad odbrambenih mehanizama domaćina i virulentnost mikroorganizma (27, 34-36). Infektivni agens dospeva u pluća: aspiracijom mikroorganizama iz nazofarinksa ili orofarinksa, aspiracijom inficiranih aerosola iz okoline, hematogenim širenjem iz drugih infektivnih žarišta, ili direktnim širenjem iz okolnog žarišta.

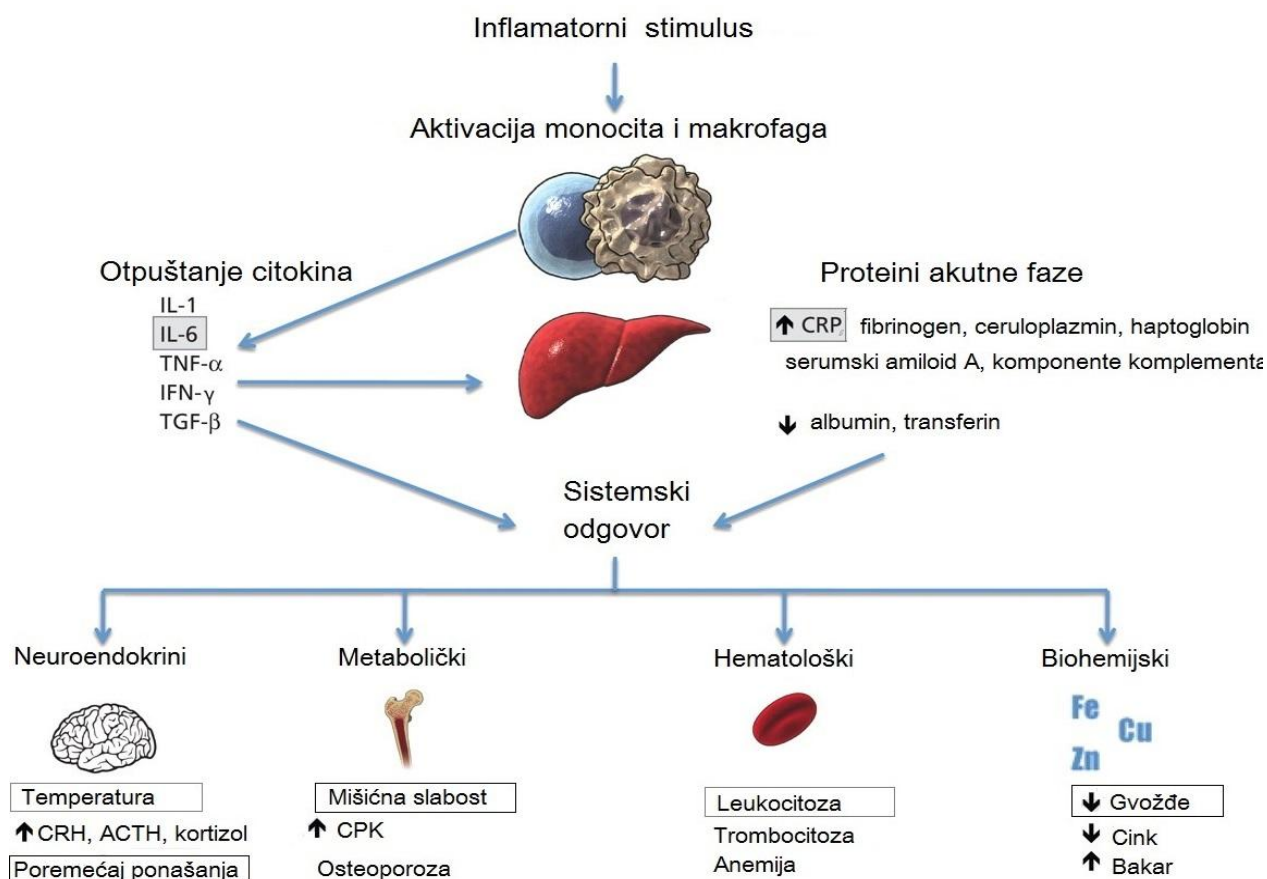
U donjim delovima disajnih cevčica i u parenhimu pluća mikroorganizmi nailaze na fagocite i alveolarne makrofage. Delovanjem humoralnih faktora mogu biti uništeni. Disajni sistem ima dva mehanizma imunološke odbrane: preko sistemskog imunog sistema i preko mukoznog asociiranog imunskog sistema. Oba mehanizma pokreću imunološki odgovor, svaki na svoj karakterističan način (37).

Termin akutna faza odbrane organizma, koji je uveo Mac Load (1941 god.), označava ćelijski i vaskularni odgovor organizma na štetna dejstva (infekcije, traume, inflamacije, maligne bolesti) sa ciljem da organizam eliminiše uzročnike oštećenja i omogući uslove za izlečenje. Akutno fazni odgovor u toku inflamacije daje generalizovanu reakciju domaćina, bilo da je bolest lokalizovana ili je sistemske prirode. Pored lokalizovane inflamacije javlja se i niz promena u različitim sistemima organa, koje se označavaju kao akutno fazni odgovor. Promene se javljaju unutar nekoliko sati ili dana od početka infekcije ili inflamacije, mada neke od akutno faznih promena, takođe, ukazuju i na perzistirajuće bolesti (38).

Tokom akutne faze se pokreću mnogi sistemski mehanizmi. U sklopu neuroendokrinih mehanizama javlja se: povišena temperatura, groznica, somnolencija, anoreksija, povećana sekrecija kortikotropin rilizing hormona, adreno-kortikotropnog hormona (ACTH) i glikokortiko steroida, povećana sekrecija vazopresina i kateholamina i smanjena sekrecija insulinu sličnog faktora rasta 1. U sklopu hematoloških poremećaja javlja se anemija, leukocitoza i trombocitoza. Metabolički poremećaji rezultuju: gubitkom mišićne mase, negativnim azotnim bilansom, smanjenjem glikoneogeneze, osteoporoza, kaheksijom, povećanjem hepatične lipogeneze i lipolize u masnom tkivu. Istovremeno se javljaju i promene u koncentraciji neproteinskih sastojaka plazme: pad koncentracije cinka i serumskog gvožđa i porast koncentracije bakra (Šema 1) (39-43).

Jetra odgovara brzo nakon delovanja uzročnika inflamacije, sa povećanim preuzimanjem aminokiselina, gvožđa i cinka, i sintezom m-RNK za brojne proteine krvne plazme. Regulacija sinteze proteina akutne faze se odvija na nivou promotora gena. Centralnu ulogu imaju citokini koje luče aktivisani monociti, makrofagi, fibroblasti i endotelne ćelije (44).

Koncentracija proteina akutne faze u plazmi zavisi od brzine njihove sinteze u hepatocitima. Citokini ne deluju bitno na brzinu njihovog oslobađanja iz ćelije, koliko na njihovu sintezu (45). Oslobođeni IL-6 je važan induktor proteina akutne faze (40, 46). Promene u serumu se dešavaju unutar nekoliko sati od početka infekcije i inflamacije (41, 44, 47).



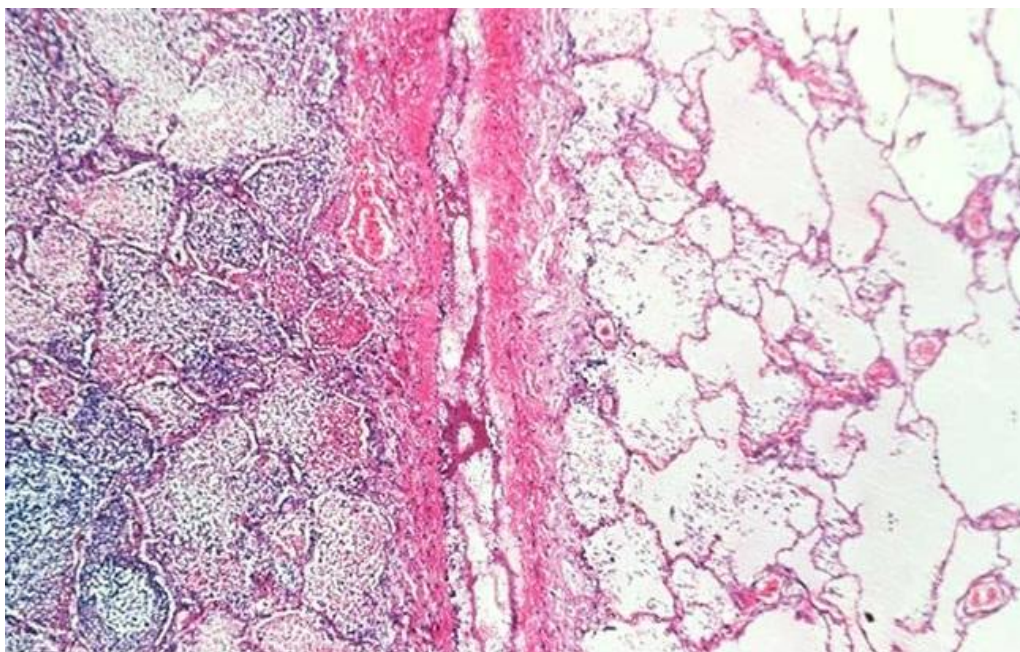
Šema 1. Poremećaji koji nastaju tokom akutne faze bolesti (44)

Oštećenje parenhima pluća može nastati direktnim dejstvom patogenog agensa ili kao posledica influksa inflamatornih ćelija. Tri najvažnije grupe fagocitnih ćelija su: polimorfonuklearni leukociti, tkivni makrofagi i cirkulišući monociti. Infiltracija inflamatornog mesta nastaje stimulacijom hemotakse, pomoći medijatora stvorenih na mestu inflamacije. U toku infekcije, agens aktivira makrofage i indukuje produkciju proinflamatornih citokina. Pri dejstvu stimulusa prvi se sekretuje TNF- α , zatim IL-1 i na kraju IL-6. Svaki od ovih citokina stimuliše sopstvenu produkciju. TNF- α i IL-1 se stimulišu međusobno, a zajedno stimulišu produkciju IL-6, dok IL-6 inhibiše sekreciju oba ova citokina (38, 41).

U toku pneumonije stvara se snažan akutni inflamatorni odgovor. Dolazi do otpuštanja medijatora inflamacije iz aktiviranih mononuklearnih fagocita. Nivo proinflamatornih

citokina i hematopoetskih faktora rasta, kao što su IL-6, IL-8 i GC-SF, raste u toku VSP. Kasnije se stvaraju i granulocitno-makrofagni i makrofagni kolonistimulišući faktor rasta (GMC-SF, MC-SF), veća količina IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12 (46, 48).

Kod bakterijskih infekcija u toku inflamacije dolazi do vazodilatacije i pojave eksudata u alveolama i respiratornim bronhiolama. Kod virusnih infekcija promene su u intersticijumu. Laennec je još 1838 god. opisao patohistološke promene tkiva pluća tokom pneumonije. Bakterijske pneumonije imaju tri faze (Slika 1) (35, 49): faza kongestije, faza „crvene hepatizacije“ i faza rezolucije.



Slika 1. Patohistološka slika pneumonije i zdravog tkiva pluća

Proteini koji menjaju koncentraciju tokom akutne faze bolesti su: komponente komplementa, proteini koagulacije i fibrinolize (fibrinogen, plazminogen, urokinaza, tkivni aktivator plazminogena, protein S, inhibitor 1 plazminogen aktivatora, D-dimer), antiproteaze (α -1 antitripsin, α -1 antihimotripsin, tripsin pankresni inhibitor, inter α -tripsin inhibitor), transportni proteini (ceruloplazmin, haptoglobin, transferin i hemopeksin), činioci inflamatornog odgovora (fosfolipaza A2, antagonist IL-1 receptora, GCSF) i ostali proteini (CRP, serumski amiloid A, prokalcitonin, A1-kiseli glikoprotein, fibronektin, angiotenzionogen). Pozitivni proteini akutne faze predstavljaju proteine čija koncentracija u plazmi raste za najmanje 25% od normalnih vrednosti tokom inflamatornih procesa. Neki proteini mogu udvostručiti svoje vrednosti (ceruloplazmin, C3), mogu povećati koncentraciju 2-4 puta (α -1-

kiseli glikoprotein, fibrinogen, haptoglobin) ili povećati svoju koncentraciju 100-1000 puta (serumski amiloid A, CRP) (39). Ne dolazi do istovremenog porasta proteina akutne faze. Prvo raste koncentracija serumskog amiloida A i CRP, potom α -1-antitripsina, haptoglobina, C4, fibrinogena, a na kraju C3 i ceruloplazmina. Sintetisani proteini dostižu maksimum između drugog i petog dana. Povećanu sintezu ovih proteina prati pad sinteze transferina, transtiretina i albumina (44).

Inflamacija angažuje brojne tipove ćelija i molekula. Neki od njih iniciraju, amplifikuju i podržavaju proces, neki ga ublažavaju, a neki učestvuju u oporavku inflamatornog područja. Generalno, proteini akutne faze deluju kao medijatori inflamacije, inhibitori inflamacije, "čistači" produkata inflamacije, modulatori imunog odgovora i regulatori reparacije oštećenog tkiva (39).

Postavlja se pitanje - Koliko nam noviji markeri inflamacije mogu pomoći u dijagnozi i prognozi vanbolnički stečene pneumonije?

1.3. STANDARDNI BIOMARKERI U DIJAGNOZI I PROGNOZI VSP

Dijagnoza VSP se bazira na kombinaciji kliničkih simptoma bolesti, fizičkog nalaza, prisutne pneumonične senke na radiogramu pluća, laboratorijskih analiza krvi i seruma, mikrobioloških analiza izolovanog uzročnika i kliničkog odgovora na datu terapiju (6, 9, 50-53). Međutim, u mnogim studijama je objavljeno da simptomi bolesti i fizički nalaz ne mogu sa velikom verovatnoćom potvrditi ili isključiti dijagnozu pneumonije (50, 54,55). Auskultatorni nalaz pukota je jedna od bitnih karakteristika pneumonije, ali se može čuti samo kod 20-30% bolesnika sa pneumonijom (56). Nepostojanje pneumonične senke na radiografiji pluća smanjuje verovatnoću pneumonije na 9% (50). Mikrobiološki uzročnik bolesti je u mnogim studijama izolovan u 30 - 50% slučajeva (51).

1.3.1. Broj leukocita

Leukociti su pokretne ćelije zaštitnog sistema organizma. Neutrofilni granulociti dospevaju na mesto infekcije par sati nakon ulaska mikroorganizama i zajedno sa monocitima čine osnovu fagocitnog odbrambenog sastava u organizmu. Sistemska reakcija u okviru akutne faze se karakteriše, između ostalog, leukocitozom sa povećanim brojem cirkulišućih neutrofila. IL-8 je odgovoran za mobilisanje i aktivaciju neutrofila ka mestu tkivnog oštećenja. G-CSF i IL-6, sintetisani od strane alveolarnih makrofaga, stimulišu inflamatorni

odgovor i povećavaju broj granulocitnih prekursora u koštanoj srži (41, 46). Na mestu infekcije njegovu hemotaksu indukuje serumski amiloid A, koji istovremeno menja i aktivnost fagocita (57, 58).

Normalne vrednosti leukocita se nalaze u rasponu od $4-10 \times 10^9/L$ sa različitim procentom zastupljenosti neutrofila. Leukopenija se može javiti često kod virusnih infekcija, opšte slabosti, uzimanja pojedinih lekova, kod bolesnika na radioterapiji. Leukocitoza najčešće ukazuje na prisutnu akutnu infekciju. Ukupan broj leukocita veći od $15 \times 10^9/L$ može ukazivati na bakterijsku etiologiju pneumonije. Međutim, niži nivo leukocita ne isključuje bakterijsku ili mešovitu infekciju. Široka je zona preklapanja u broju leukocita kod bakterijskih i virusnih infekcija. Kod bakterijskih pneumonija broj leukocita veći od $10 \times 10^9/L$ i neutrofila veći od $5 \times 10^9/L$ pokazuje umerenu specifičnost i nisku senzitivnost u dijagnozi VSP (59, 60, 61). Ukupan broj neutrofila veći od $10 \times 10^9/L$ ukazuje na bolju korelaciju sa bakterijskim infekcijama (senzitivnost 0,78 i specifičnost 0,89), nego ukupan broj leukocita veći od $15 \times 10^9/L$ (senzitivnost 0,78 i specifičnost 0,62) (62).

Broj leukocita veći od $20 \times 10^9/L$, i pad broja leukocita ispod $4 \times 10^9/L$ smatra se indikatorom pneumonije teškog stepena. Održavanje visokog broja leukocita, mali pad nivoa CRP uz održavanje kliničkih simptoma bolesti, predstavlja indikaciju za ponavljanjem radiograma pluća, zbog sumnje na neuspešan antibiotski tretman, ili pojavu komplikacija. Po smernicama od strane BTS određivanje broja leukocita predstavlja standardnu laboratorijsku analizu koju je neophodno uraditi u cilju postavljanja dijagnoze, procene težine bolesti i efikasnosti terapije (9, 51, 52).

1.3.2. C-reaktivni protein

C-reaktivni protein (CRP) je prvi otkriveni protein akutne faze infekcije i inflamacije. Otkrili su ga Tillet i Francis 1930 god. u serumu bolesnika sa pneumonijom, kao supstancu koja je reagovala sa C polisaharidom u zidu *S. pneumoniae*. Prvi put je izolovan 1941 godine. Izgrađen je od pet identičnih, neglikozilisanih, nekovalentno vezanih, polipeptidnih subjedinica mase 5106 Da. Prirodni ciklični polimer ima molekulsku masu od 25 530 Da. C-reaktivni protein pripada grupi pentamernih proteina i u kliničkoj praksi je našao svoje bitno mesto (47, 63-65).

C-reaktivni protein je pozitivni protein akutne faze. Sintetiše se u jetri u toku infekcije ili inflamacije tkiva, pod dejstvom IL-6, IL-1 β i TNF- α , oslobođenih od strane aktiviranih makrofaga, endotelnih ćelija i T limfocita (44). Njegova sinteza je posebno indukovana od

strane IL-6 na nivou genoma (45). Ovaj protein se vezuje za polisaharide u zidu mnogih bakterija preko fosfoholina, a u prisustvu kalcijumovih jona se vezuje za gljivice i parazite. Započinje eliminaciju bakterija delujući preko svojih liganda za fosfoholine, polikatjone i polisaharide. U prisustvu kalcijuma CRP vezuje fosfolipide i polianjone. U odsustvu kalcijumovih jona vezuje polikatjone kao što su histoni (38, 66).

IL-6 stimuliše sintezu CRP od strane hepatocita. Porast vrednosti CRP potencira oslabljanje veće količine IL-6r (receptora) od strane leukocita. Stvoreni IL-6/IL-6r kompleksi deluju antiinflamatorno, te tako i CRP utiče na intenzitet inflamatorne reakcije (67).

C-reaktivni protein deluje kao imunomodulator, koji kada se kompleksira pomaže aktiviranje komplementa klasičnim putem za uništavanje stranih i oštećenih ćelija (38) i povećava fagocitnu moć makrofaga (63). Kao i antitela, CRP može inicirati opsonizaciju, fagocitozu i lizu napadnutih ćelija (63). Sposobnost molekula CRP da aktivira komplement je podjednako bitna tokom bakterijemije, kao i njegova sposobnost da za sebe vezuje polisaharide iz zida bakterija. Ove aktivnosti se mogu odvijati nezavisno (68). C-reaktivni protein indukuje proinflamatorne citokine i monocitni tkivni faktor, indukuje ekspresiju ICAM-1 i VCAM-1 u endotelnim ćelijama. Antiinflamatorni efekti CRP podrazumevaju prevenciju adhezije neutrofila na endotelne ćelije smanjivanjem ekspresije L-selektina, inhibiciju produkcije superoksida u neutrofilima i stimulaciju sinteze antagonista IL-1 receptora u mononuklearnim ćelijama. Stimulacija neutrofila aktivniše membranske serin proteaze, koje razlažu CRP i oslobađaju biološki aktivne peptide. Oslobođeni peptidi smanjuju adheziju neutrofila i ekspresiju L-selektina. C-reaktivni protein ispoljava proinflamatorne i antiinflamatorne efekte, ali je ukupan efekat antiinflamatorni (69, 70).

C-reaktivni protein počinje da raste u prvih 4-6 sati od početka delovanja stimulusa, pre nego što se javljaju klinički simptomi pneumonije. Udvostručuje svoju vrednost za 8 h, najveću koncentraciju dostiže za 36 - 58 h, ima poluživot od 19 h i konstantan klirens (47, 63, 64, 71, 72). Vrednosti CRP mogu biti i do 2000 puta veće od normalnih. Zahvaljujući svom kratkom poluživotu, koncentracija ovog proteina opada naglo sa smanjenjem intenziteta inflamacije (71, 73). U krvi se može odrediti već za 24 - 48 h (74).

Referentne vrednosti CRP u plazmi se kreću od 0,8 – 8 mg/l (38). Blage infekcije su udružene sa nivoom CRP od 10-50 mg/l i mogu biti i bakterijskog i virusnog porekla. U virusnim infekcijama respiratornog trakta koncentracija CRP, i nakon 2 - 4 dana pokazuje maksimalne vrednosti (10 - 50 mg/L). Veće vrednosti CRP od ovih se često nalaze kod infekcije influenza ili adenovirusa, ali ne prelaze 100 mg/L. Nakon četvrtog dana bolesti vrednosti ovog proteina naglo padaju, i posle desetog dana infekcije vrednosti obično budu

manje od 10 mg/L (ako u međuvremenu nije došlo do bakterijske superinfekcije). Nivo CRP veći od 100 mg/L ukazuje više na bakterijsku nego virusnu infekciju (71, 75). Međutim postoji zona preklapanja vrednosti CRP između bakterijskih i virusnih pneumonija (76). Akutne inflamacije sa umerenom bakterijskom infekcijom pokazuju nivo CRP između 40 i 200 mg/L. Teške bakterijske infekcije pokazuju vrednosti veće od 300 mg/L (63).

Vrednosti CRP proteina ne korelišu uvek sa etiološkim uzročnikom bolesti (77). U dijagnozi VSP C-reaktivni protein pokazuje visoku senzitivnost i specifičnost i površinu ispod krivulje (AUC) od 0,73. CRP kao parametar ima veći dijagnostički značaj u odnosu na broj leukocita (AUC - 0,68), povišenu temperaturu (AUC - 0,60), auskultatorni nalaz (AUC - 0,51) i rezultat mikrobiološke analize sputuma (AUC - 0,41) (56, 78). Dokazano je da u dijagnozi teške pneumonije vrednosti CRP veće od 50,0 mg/L pokazuju visoku senzitivnost i nisku specifičnost; dok vrednosti CRP veće od 100 mg/L pokazuju senzitivnost od 86% i specifičnost od 33% (79).

Vrednosti CRP su posmatrane sa više aspekata. Različita su mišljenja o značaju CRP u proceni ishoda bolesti i prognozi rizika od mortaliteta. Dok jedna grupa autora navodi da CRP pokazuje korelaciju sa rizikom od mortaliteta i nešto manju korelaciju sa pojavom komplikacija (80), grupa nemačkih autora navodi suprotne rezultate (81). Grupa autora iznosi da kod progresije VSP i pojave komplikacija dolazi do održavanja visokih vrednosti CRP, čak i do njihovog porasta (71, 74). Pad vrednosti CRP nakon četvrtog dana lečenja koreliše sa rizikom od mortaliteta, potrebom za mehaničkom ventilacijom, inotropnom suportivnom terapijom i komplikacijama VSP (82). Grupa portugalskih autora ističe veći značaj praćenja dinamike CRP u prvih tri dana hospitalizacije (83). Grupa francuskih autora ne nalazi statistički značajne razlike u prognostičkom značaju rizika od mortaliteta između CRP i PSI prediktivnog modela (84). Drugi autori napominju da CRP < 100 mg/L ima istu negativnu prediktivnu vrednost (NPV) u proceni rizika od mortaliteta i potrebi za mehaničkom ventilacijom kao i CURB-65 i PSI prediktivni model (85, 86). Visoka vrednost CRP koreliše sa povećanim mortalitetom kod starijih bolesnika sa infekcijom donjih disajnih puteva, kako u ispitivanjima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (87), tako i kod kod hospitalizovanih bolesnika (88). C-reaktivni protein bolje od prokalcitonina koreliše sa dužinom trajanja temperature kod bolesnika sa VSP (89). Test ima dijagnostičku vrednost, i pomaže u proceni stepena težine bolesti, kao i u proceni odluke da li bolesnika treba hospitalizovati, ali ne i kao vodič za procenu efekta antibiotske terapije (90).

Inicijalne vrednosti CRP slabije korelišu sa stepenom težine VSP i rizikom od mortaliteta (83,91). C-reaktivni protein nije prihvaćen kao pouzdan marker koji se može

iskoristiti u smernicama za dijagnozu i lečenje VSP (52). Dinamika njegovih vrednosti u prvih 4 dana lečenja predstavlja dobar parameter za procenu toka bolesti (9), rizika od mortaliteta, potrebe za mehaničkom ventilacijom i pojave komplikacija (82,85).

Značajan porast koncentracije CRP, mada nespecifičan, dešava se ne samo tokom respiratornih infekcija. Lažno pozitivne rezultate CRP mogu izazvati oralna kontraceptivna sredstva. Lažno negativne rezultate mogu izazvati nesteroidni antiinflamatorni lekovi, steroidi i salicilati, tumori koji imaju veliki maligni potencijal, posebno tokom stvaranja metastaza, (63, 92). Kod sistemskih bolesti CRP ne prati uvek aktivnost bolesti, ali se ipak može koristiti u dijagnostici infektivnih komplikacija bolesti i praćenju odgovora na antimikrobnu terapiju (63,93).

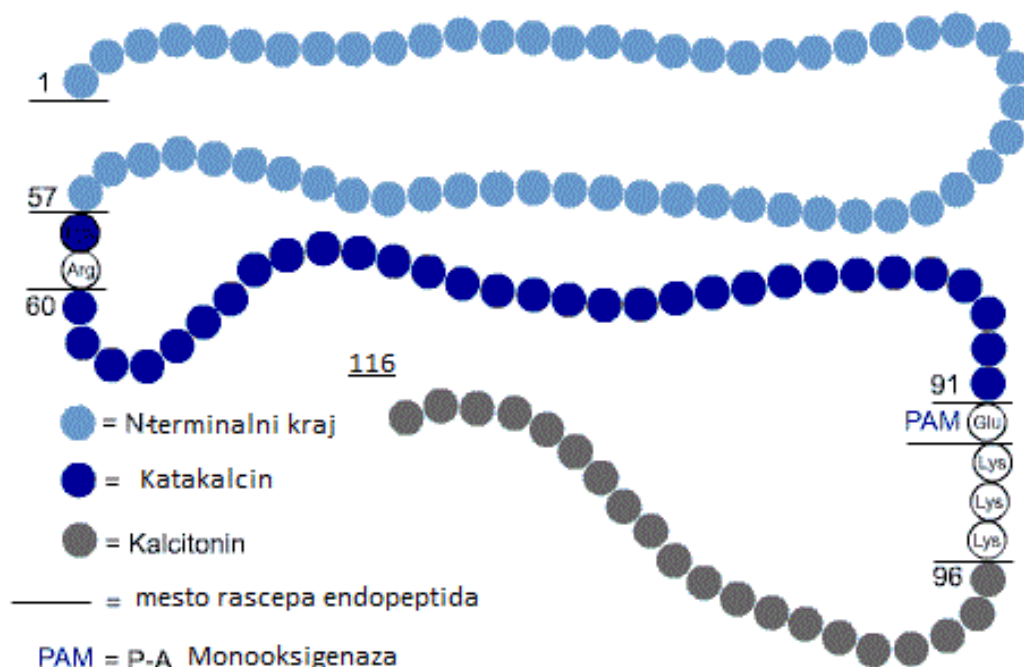
Po preporukama za dijagnozu i lečenje vanbolnički stečene pneumonije BTS (51), standardno laboratorijsko ispitivanje krvi kod hospitalizovanih bolesnika sa VSP obuhvata: kompletnu krvnu sliku (sa akcentom na broj i vrstu leukocita), brzinu sedimentacije eritrocita, biohemiju krvi (CRP, ureu, elektrolite i enzime jetre). Po Smernicama za dijagnozu i lečenje VSP od strane ATS (6, 33, 94) ponavljano merenje CRP se više preporučuje kao parameter kod sumnje na pojavu komplikacija, i parameter za određivanje povećanog rizika smrtnosti kod osoba starijih od 65 godina.

Obzirom da se povišene vrednosti CRP mogu javiti i kod nerespiratornih bakterijskih infekcija, tumora pluća, infarkta pluća, mišljenja da se CRP može koristiti u dijagnozi, praćenju i prognozi bolesnika sa utvrđenom VSP su podeljena.

1.4. NOVI BIOMARKERI U DIJAGNOZI I PROGNOZI VSP

1.4.1. Pokalcitonin

Prokalcitonin je peptidni prekursor kalcitonina, protein sačinjen od 116 aminokiselina, molekulske težine oko 14 300 Da. Prokalcitonin je prvi put izolovan 1981. god, i tada je potvrđena njegova prava struktura (Slika 2). Ovaj prohormon kalcitonina ima karakteristike sekretornog proteina i u normalnim metaboličkim stanjima se proizvodi samo u C-ćelijama tireoidne žlezde. Nakon njegove specifične proteolitičke razgradnje u krv se sekretuje uglavnom hormonski aktivan kalcitonin (95). Međutim, tokom infekcije prokalcitonin se sekretuje i od strane drugih ćelija.



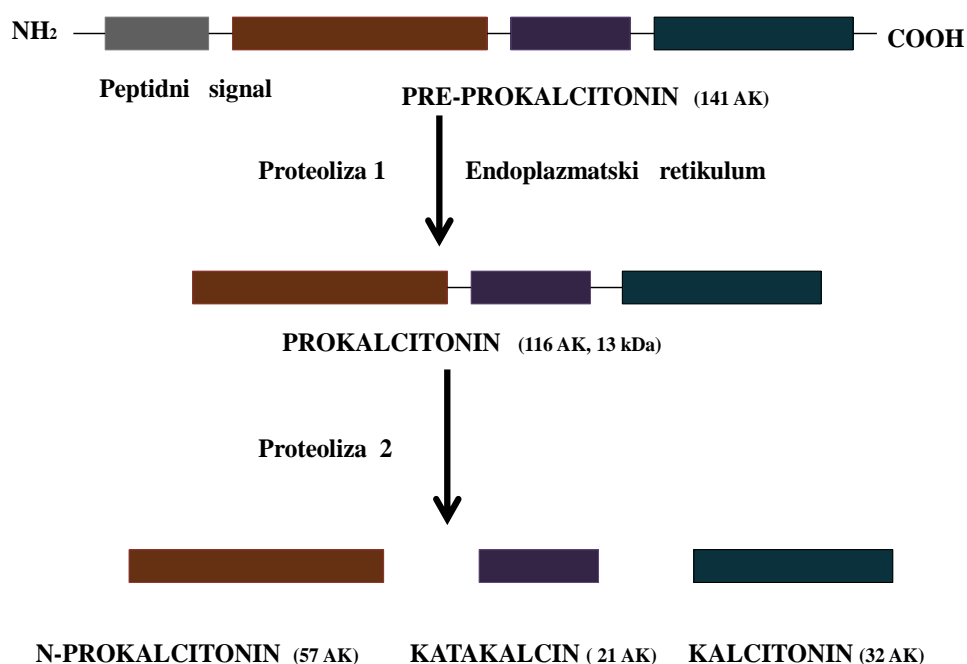
Slika 2. Molekularna struktura prokalcitonina (106, 108)

Početakom devedesetih godina prošlog veka uglavnom se verovalo da je prokalcitonin važan marker medularnog karcinoma tireoidne žlezde. Kasnije su njegovi visoki nivoi utvrđeni kod bolesnika sa sepsom i akutnom epizodom malarije (96, 97). Sinteza infekcijom indukovano prokalcitonina se obavlja nakon aktivacije CALC-1 gena na hromozomu 11 (98, 99).

Kod zdravih osoba prokalcitonin se stvara samo u C-ćelijama tireoidee. Ove ćelije reaguju na povišene vrednosti serumskog kalcijuma, glikokortikoida, glukagona, β -adrenergičke stimuluse i na gastrin. Somatostatin i vitamin D vrše supresiju sinteze kalcitonina.

Praktično, sve molekule prokalcitonina koje se stvaraju u C-ćelijama tireoidee se pretvaraju i konvertuju u kalcitonin. Time se i objašnjavaju jako niske vrednosti prokalcitonina kod zdravih osoba. Nema detektovanih enzima u cirkulaciji koji mogu razlagati ovakvu strukturu prokalcitonina (100).

Sinteza prokalcitonina je kompleksna i počinje sa translacijom 141 aminokiselinskog prekursornog peptida pre-prokalcitonina. Intracelularni prekursor prokalcitonina, pre-prokalcitonin, prvi put je opisan 1975 god. Specifičnom, intraćelijskom proleolitičkom razgradnjom pre-prokalcitonina (pod dejstvom endopeptidaze, aminopeptidaze, konvertaze, karbohidropeptidaze) oslobađa se propeptid prokalcitonin (sastavljen od 116 aminokiselina). Daljom razgradnjom oslobađa se i hormonski aktivni 32 aminokiselinski peptid kalcitonin i katakalcin (Šema 2) (100-103).

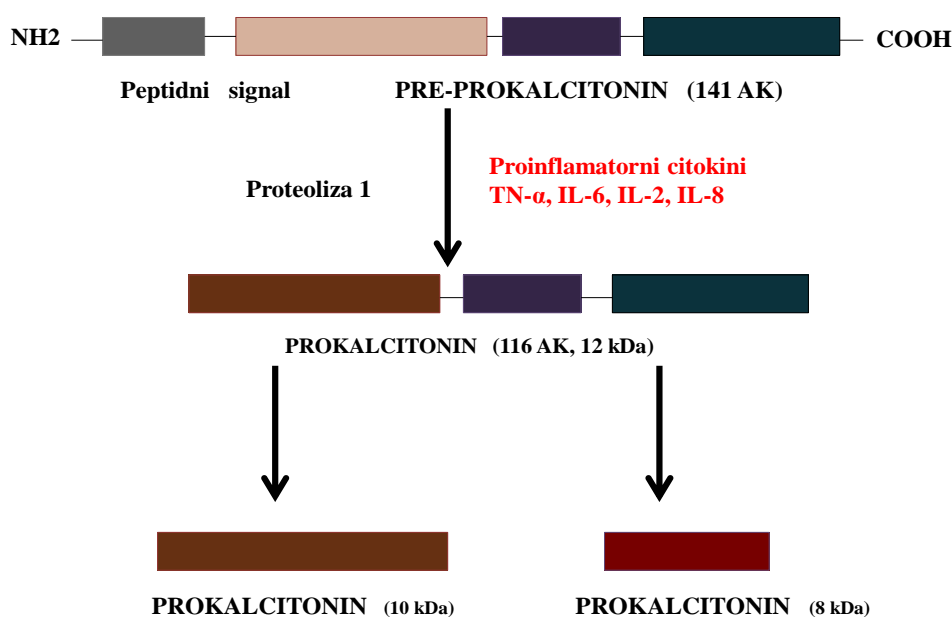


Šema 2. Sinteza prokalcitonina u fiziološkim uslovima iz C-ćelija tireoidee

Patofiziološki mehanizmi prokalcitonina još uvek nisu potpuno jasni. Regulacija prokalcitonina koji se sintetiše od strane tireoidee i „inflamatornog“ prokalcitonina se potpuno razlikuje. Nijedan od ranije pomenitih „feed-back“ mehanizama i faktora ne utiče na sintezu prokalcitonina tokom infekcije (104).

Infekcijom indukovani prokalcitonin i oslobođen u cirkulaciju nije glikolizovan, za razliku od prokalcitonina koji se u normalnim uslovima oslobađa iz C-ćelija tireoidne žlezde.

U cirkulaciji ne dolazi do proteolitičkog cepanja njegovog molekula, pa se zbog toga u plazmi registruju intaktni, visoko stabilni molekuli prokalcitonina. Proteolitičko cepanje prokalcitonina se normalno odigrava u Goldđijevom aparatu. Tokom infekcije, ovo cepanje je suprimisano delovanjem bakterijskih toksina i citokina, uz istovremeno značajno povećanu transkripciju mRNK prokalcitonina (95, 101, 105-107).



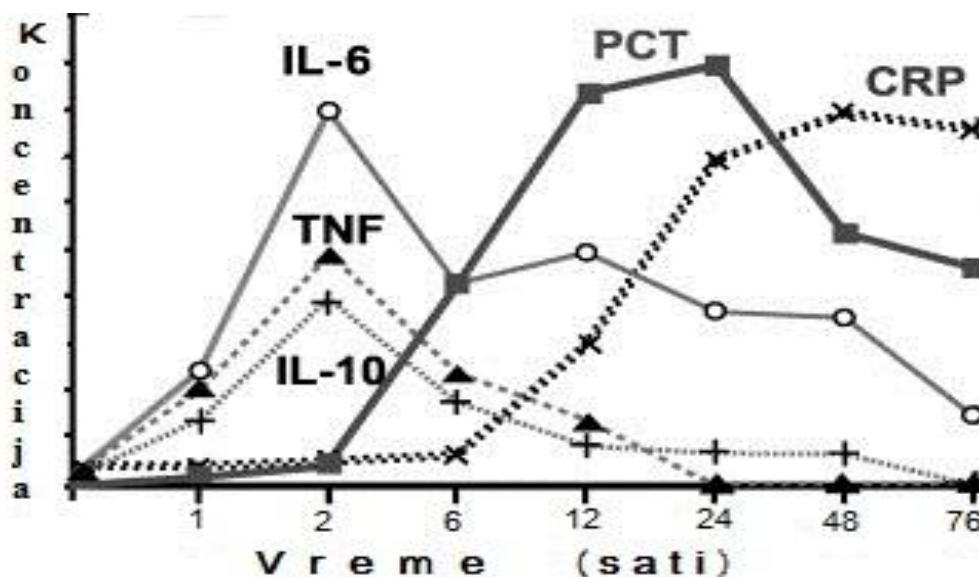
Šema 3. Sinteza prokalcitonina tokom infekcije

Najpotentniji stimuli sinteze prokalcitonina su bakterijski endotoksini, njihovi elementi membrane i ćelijskih zidova, kao i njihovi peptidoglikani (103). Endotoksini indukuju stvaranje TNF- α , IL-6 i IL-1 β . Daljom proteolizom prokalcitonina u serumu se registruju molekuli prokalcitonina od 10 i 8 kDa (106, 108). Sinteza „inflatarnog prokalcitonina“ se indukuje brzo nakon prvog kontakta sa stimulusom (Šema 3). IL-10 kao antiinflatarni medijator nema uticaja na sintezu mRNA prokalcitonina.

Glavno mesto sinteze prokalcitonina tokom sepe još uvek nije potpuno poznato. Smatra se da se sintetiše od strane više ćelija. Pored sinteze u leukocitima, indukovana mRNA prokalcitonina je opisana i u monocitima. U eksperimentalnim studijama je potvrđeno da su i druge ćelije (pre svega makrofagno-monocitni sistem različitih organa), mesta sinteze i mesta oslobađanja prokalcitonina. Mesto sinteze za vreme teških infekcija mogu biti jetra i drugi organi (pluća i intestinum). Utvrđena je nešto veća sinteza prokalcitonina iz perifernih mononuleranih ćelija krvi kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom i bolesnika koji su na

hemo ili peritonealnoj dijalizi. Još uvek se ne zna da li je kod sepse, količina na ovaj način sintetisanog prokalcitonina proporcionalna njegovim koncentracijama u plazmi (95,106, 109).

Povećana sinteza prokalcitonina je indukovana najviše prisustvom lipopolisaharida iz zida bakterija, pod dejstvom IL-1 β , IL-6, IL-2, TNF- α . Pod dejstvom endotoksina stimulisan nivo TNF- α se brzo povećava i dostiže pik za 90 - 120 minuta (Grafikon 1).



Grafikon 1. Dinamika koncentracije markera inflamacije (PCT- prokalcitonin; TNF- tumor necrosis factor; IL- interleukin; CRP), tokom infekcije (101, 110, 111)

Istovremeno, tokom infekcije počinje i sinteza IL-6. Prokalcitonin počinje da raste nakon porasta TNF- α i IL6, ali pre sinteze CRP. Ovaj protein koreliše sa stepenom inflamatorne reakcije. Posebno raste tokom infekcije sa sistemskom inflamacijom. Održava plato visokih vrednosti u narednih 24 h (Grafikon 1) (101, 110).

Poluživot prokalcitonina iznosi 20-24 h (112, 100). Prokalcitonin počinje da se sintetiše za 2-6 h, raste za 6-8 sati i dostiže maksimum za 12-30 h. U prvih 18 h se otpuštaju manje količine prokalcitonina iz adherentnih, citokinima stimulisanih monocita. Tako se zaključuje da prokalcitonin stvoren tokom infekcije, zapravo na poseban način izbegava intracelularnu proteolizu, i sekretuje se iz ćelija u cirkulaciju. Njegova struktura ostaje nepromenjena, i poluvreme eliminacije se kreće u rasponu od 25-30 h (100, 111, 112.). Nakon prekida inflamatornih stimulusa cirkulišući nivoi prokalcitonina se brže vraćaju na bazalne vrednosti. Koncentracija citokina u krvi, zbog kratkog poluživota, fluktuiše mnogo više nego što to pokazuje klinička slika. Tako prokalcitonin prati klinički tok bolesti bolje od CRP i citokina, što ovaj parameter čini korisnijim za primenu u kliničkoj praksi (113, 114).

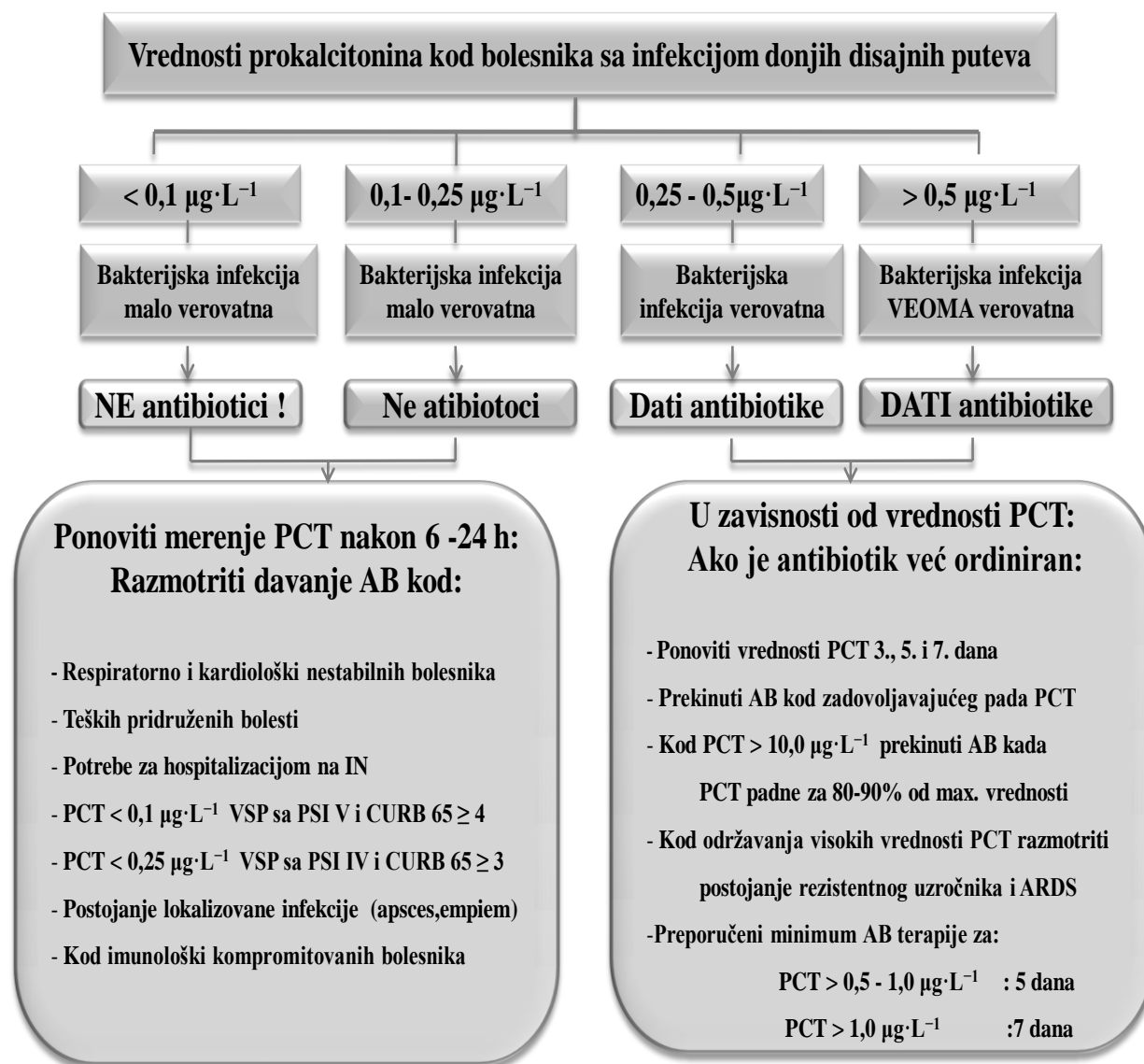
Specifičan put eliminacije prokalcitonina još uvek nije potvrđen. Eliminacija prokalcitonina iz seruma se jednim delom vrši preko bubrega, ali to verovatno nije jedini mehanizam eliminacije. U literaturi se navodi da se ovaj protein najverovatnije razgrađuje proteolizom, i da bubrežna ekskrecija ima malu ulogu u eliminaciji prokalcitonina (98). Međutim, kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 30 mL/min) vreme eliminacije prokalcitonina je produženo za 25 - 50%, ali ne koreliše direktno sa stepenom oštećenja bubrežne funkcije (115). Kod bolesnika koji se hemodijaliziraju, vrednosti prokalcitonina su tokom infekcije značajno veće u odnosu na bolesnike sa očuvanom ili smanjenom bubrežnom funkcijom. Herget-Rosenthal sa saradnicima navodi da su vrednosti prokalcitonina statistički značano veće kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi, nezavisno od stepena težine infekcije. Iako često kod bolesnika sa teškom bakterijskom infekcijom i sepsom dolazi do poremećaja bubrežne funkcije, prokalcitonin je mnogo relevantniji parametar u dijagnozi sistemske infekcije od CRP (koji u ovim slučajevima raste i u sklopu oštećenja bubrežne funkcije (109, 115-117).

Sintezu prokalcitonina indukuju proinflamatorni citokini, ali inhibiše INF- γ . Čelije inficirane virusima otpuštaju INF- γ . Vrednosti prokalcitonina zbog toga nisu povišene kod virusnih infekcija, malignih bolesti, alergija i autoimunih poremećaja. Dijagnoza bakterijske ili virusne pneumonije se može potvrditi ili isključiti po nivou vrednosti prokalcitonina. Kod virusnih infekcija nivo prokalcitonina je mnogo niži (118). Koncentracija prokalcitonina je bolji marker infekcije u odnosu na klasične parametre (telesna temperatura, broj leukocita, CRP) za identifikovanje bolesnika sa bakterijskim infekcijama i sepsom (79, 106).

Prava uloga prokalcitonina u patofiziologiji teških bakterijskih infekcija još uvek nije potpuno jasna (119). U eksperimentalnim studijama na animalnom modelu intravenska primena purifikovanog humanog prokalcitonina kod prethodno obolelih životinja značajno utiče na preživljavanje. Kod zdravih životinja davanje purifikovanog prokalcitonina izaziva samo blage simptome bolesti. Davanje antiseruma prokalcitonina kod eksperimentalnih životinja bitno povećava preživljavanje. Smatra se da ovaj protein ne deluje kao pokretač inflamatorne kaskade, kao što je to TNF- α i IL-1 β , već predstavlja medijator koji podržava i povećava inflamatornu reakciju, poput IL-6 ili IL-8 (120). Visoke vrednosti prokalcitonina nalazimo kod sepse i septičnog šoka (121-123).

Problem neracionalne upotrebe antibiotika, posebno u terapiji infekcija respiratornog sistema, kao posledicu ima sve veću rezistenciju bakterija. Obzirom na zavidnu korelaciju prokalcitonina sa prisutnom bakterijskom infekcijom, velika grupa evropskih kliničara je ispitivala svrsishodnost smernica za davanje antibiotske terapije koje se baziraju na

vrednostima prokalcitonina (121, 122). Preporuke za korišćenje antibiotika kod bolesnika sa pneumonijama prikazane su u Šemi br 1.



Šema 4. Predloženi vodiči za korišćenje antibiotske terapije kod bolesnika sa pneumonijama (PCT - prokalcitonin; IN- intenzivna nega; PSI- Pneumonia Severity index; ARDS- Akutni Respiratorni Distres Sindrom; AB- antibiotic;) (125).

Normalne vrednosti prokalcitonina se kreću u rasponu do 0,05 ng/mL. Vrednosti prokalcitonina ne zavise od pola i starosne dobi bolesnika (101). Vrednosti prokalcitonina do 0,1 ng/mL ukazuju na malo verovatnu bakterijsku infekciju. Vrednosti od 0,25-0,5 ng/mL ukazuju na verovatnu bakterijsku infekciju i mogu opravdati antibiotski tretman. Vrednosti od 0,5-2 ng/mL su umereno visoke, dok se prokalcitonin veći od 2 ng/mL javlja kod teške

infekcije i sepsa. Ovakva infekcija nije pod kontrolom. Vrednosti prokalcitonina veće od 10 ng/mL su indikatori teške sepsa i septičkog šoka (121-123). Kod teških formi tuberkuloze vrednosti prokalcitonina su niže. Povišene vrednosti CRP i prokalcitonina se mogu koristiti u diferencijalnoj dijagnozi između tuberkuloze pluća i VSP (124).

Kod bolesnika kod kojih je prokalcitonin $< 0,1$ ng/mL potrebno je razmotriti davanje antibiotika samo ako su: hemodinamski i respiratorno nestabilni, imaju ozbiljne pridružene bolesti, ako postoji potreba za hospitalizacijom na odeljenju intenzivne nege, ako imaju VSP koja po PSI prediktivnom modelu pripada V grupi, a po CURB 65 ima više od 4 poena. Kod bolesnika koji imaju prokalcitonin $< 0,25$ ng/mL bakterijska infekcija je moguća, ali je malo verovatna. Davanje antibiotika razmotriti ako: postoje teška komorbidna stanja, lokalizovane infekcije (apsces i empijem), kod imuno-kompromitovanih bolesnika, febrilnih neutropenija, postojanja endokarditisa i tuberkuloznih infekcija, ako bolesnici imaju VSP koja po PSI prediktivnom modelu pripada IV grupi, a po CURB-65 ima više od 3 poena. Praćenje vrednosti prokalcitonina se kod ovih bolesnika preporučuje nakon 6 - 24 h (Šema 4).

Ako se vrednosti prokalcitonina kreću u rasponu od 0,25-0,5 ng/mL bakterijska infekcija je vrlo verovatna i preporučuje se nastavak, odnosno uključivanje antibiotske terapije. Praćenje vrednosti prokalcitonina se preporučuje 3., 5. i 7. dana hospitalizacije. Kod bolesnika kod kojih je prokalcitonin $> 0,5$ ng/mL, sigurna je bakterijska infekcija, i preporučuje se upotreba antibiotika uz kontinuirano praćenje vrednosti prokalcitonina. Kod bolesnika koji imaju vrednosti prokalcitonina > 10 ng/mL prekid antibiotske terapije se savetuje tek kada vrednosti ovog parametra budu smanjene za 80 - 90% od inicijalnih i maksimalnih vrednosti (121, 125).

Rezultati sprovedenih studija su potvrdili da se korišćenjem ovih smernica upotreba antibiotika smanjila za više od 30%, propisivanje antibiotika smanjilo za 8,5%, da je smanjena pojava neželjenih dejstava antibiotika za 9,6%, ali je produžena hospitalizacija za 5,3% (122, 123, 126). Long W sa saradnicima je po ovim smernicama skratio vreme antibiotske terapije za 2 dana, pri čemu se ishod lečenja nije razlikovao u odnosu na grupu bolesnika koji su se lečili klasičnim algoritmima (127). Uvidom u ovakve rezultate opravdana je sugestija o značaju uvođenja prokalcitonina u buduće smernice za dijagnozu i lečenje pneumonija (78, 126, 128). Sa druge strane ima autora koji navode da prokalcitonin nije zadovoljio sve uslove za implementaciju u smernice za lečenje infekcija donjih disajnih puteva (129), ali se opravdano može koristiti u smernicama za davanje antibiotika, i tako pomoći u racionalnijoj primeni antibiotika. Inicijalne vrednosti prokalcitonina se preporučuju u odluci za uključivanje antibiotske terapije. Praćenje prokalcitonina se preporučuje u odluci o

dužini trajanja antibiotskog tretmana, bez povećanja rizika od mortaliteta, uz postojanje nešto duže hospitalizacije (126, 129, 130-133).

Prokalcitonin je odličan parametar u diferencijaciji infekcija i inflamatornih stanja, i diferencijaciji virusnih, bakterijskih i gljivičnih oboljenja (118). Posebno je ovaj parametar koristan u diferencijalnoj dijagnozi između bakterijskih i virusnih infekcija u sklopu generalizovanih infekcija (134, 135). Prokalcitonin kao parametar, ima veću specifičnost u dijagnozi bakterijske pneumonije od CRP i broja leukocita. U diferencijalnoj dijagnozi bakterijskih i virusnih infekcija prokalcitonin ima senzitivnost od 68,6% i specifičnost od 79,4%, dok CRP pokazuje veću senzitivnost ali manju specifičnost. Visoke vrednosti prokalcitonina kod bolesnika sa VSP korelišu sa pozitivnošću mikrobiološke analize hemokulture (118, 128).

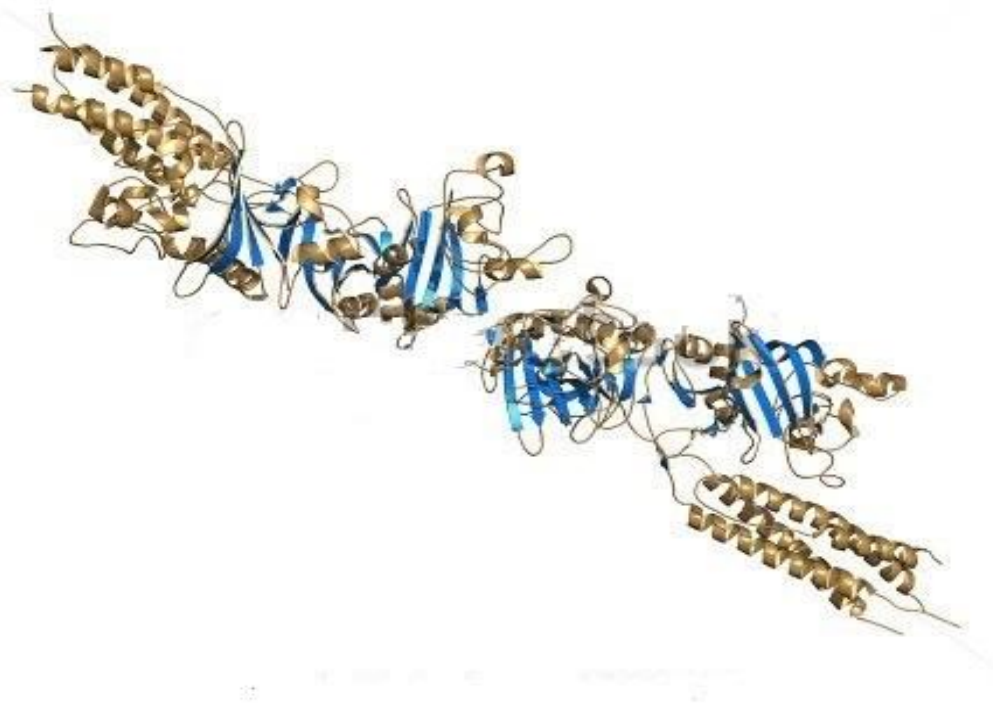
U dijagnozi VSP vrednosti prokalcitonina kao parametra imaju bolju senzitivnost i specifičnost u odnosu na ostale standardne parametre. Prokalcitonin pokazuje površinu ispod krivulje AUC 0,85 (0,78-0,83), dok je za CRP AUC = 0,73 (0,63-0,83), za broj leukocita AUC = 0,68 (0,59-0,78), za auskultatorni nalaz AUC = 0,51 (0,43-0,59). Isti autori navode i korelaciju prokalcitonina sa stepenom težine pneumonije i rizikom od mortaliteta (78).

Prokalcitonin je rani marker prisutne teške, generalizovane, sistemske infekcije (bakterijske, parazitarne i gljivične) i medijator reakcije domaćina na infekciju. Obzirom da su niske vrednosti prokalcitonina kod virusnih infekcija, inflamatornih reakcija i neinfektivnih procesa, on ima bitno mesto u: diferencijalnoj dijagnozi bakterijskih i virusnih infekcija. Prokalcitonin je dobar marker u objektiviziranju stanja SIRS-a, sepse, ARDS-a. Odličan je parametar u praćenju rizika od bakterijske infekcije nakon velikih operativnih zahvata, trauma, a posebno kod imunokompromitovanih bolesnika (108).

Cirkulišući nivoi prokalcitonina značajno bolje i od citokina korelišu sa težinom kliničke slike bolesti, što ovaj parametar čini korisnijim za primenu u kliničkoj praksi. Sve više dokaza podržava preporuku za korišćenje prokalcitonona u diferencijalnoj dijagnozi između bakterijskih i virusnih infekcija, u proceni rizika od nastajanja komplikacija i mortaliteta, kao vodiča u inicijalnoj upotrebi i trajanju antibiotske terapije. Njegova upotreba u proceni stepena težine pneumonije, proceni rizika za pojavu bakterijemije, sepse i smrtnog ishoda se još uvek ispituje.

1.4.2. D-dimer

D-dimer je protein koji nastaje kao rezultat razlaganja fibrina u toku aktiviranja fibrinolitičkog sistema. Njegova molekulska težina je 180 kDa. Ime je dobio po dvostrukom proteinu D, koji ulazi u sastav fibrina. Molekulska struktura D-dimera je prikazana na slici 3.

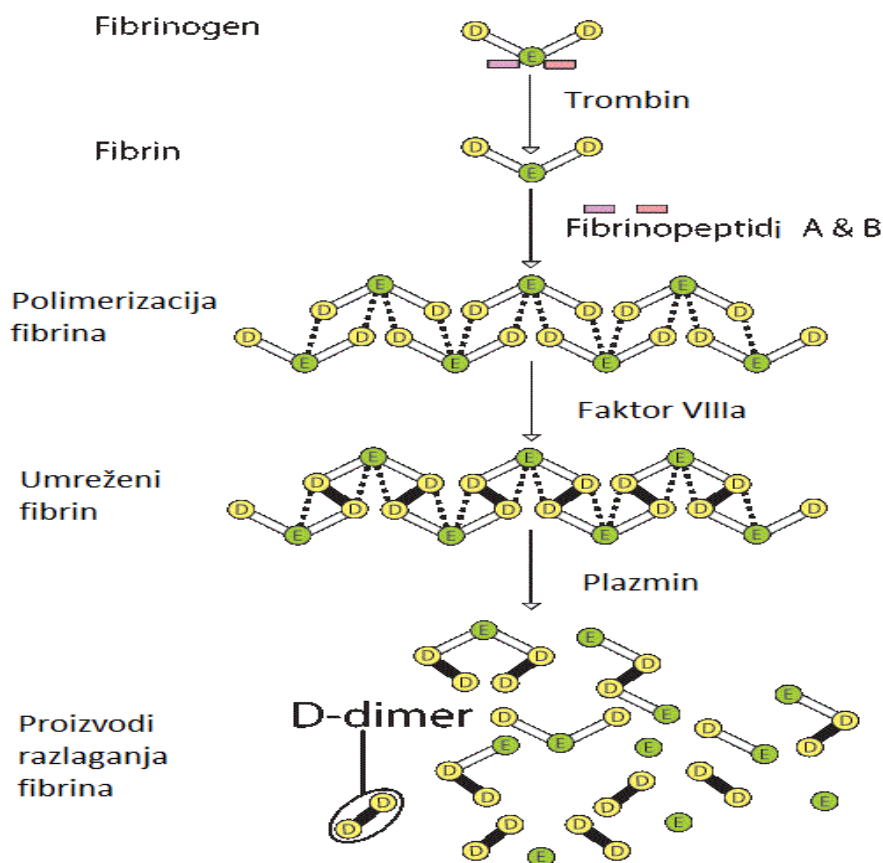


Slika 3. Molekulska struktura D dimera

Fibrinogen je bitan protein u sistemu koagulacije krvi. On se sastoji od dve identične subjedinice, od kojih svaka sadrži tri polipeptidna lanca: α , β i γ . Trombin pretvara fibrinogen plazme u fibrinske monomere. Aktivirani trombin sa fibrinskim monomerima aktivira faktor XIII, koji je inače vezan za cirkulišući fibrinogen. Aktivirani faktor XIIIa, odnosno fibrinska polimeraza, zajedno sa trombinom i plazminom deluju na nerastvorljivi gel nastao od fibrina. Kao rezultat ovog procesa nastaju D-dimer i osali fibrin degradirajući proizvodi različitih molekulskih težina. Dimerična struktura D-dimera na C-terminalnim krajevima se održava preko izopeptidnih veza između γ lanaca nastalih degradacijom fibrinogena. D-dimer može nastati iz rastvorljivih fibrinskih polimera pre stvaranja ugruška, ili i da bude rezultat delovanja plazmina na već stvoreni ugrušak (Šema 5) (136).

Ranije se D-dimer koristio kao skrining test u dijagnozi venskog tromboembolizma. Kod zdravih osoba prokoagulantni i antikoagulantni faktori su uravnoteženi u procesu hemostaze. Poremećaj ove ravnoteže rezultira povećanjem rizika za stvaranjem tromboze ili krvarenja. Normalne vrednosti D-dimera ukazuju na nisku verovatnoću prisutne venske

tromboembolije. Pozitivna prediktivna vrednost D-dimera u venskom tromboembolizmu je niska. Kod bolesnika koji su prethodno već hospitalizovani specifičnost D-dimera u dijagnozi venske tromboze opada bitno. Vrednosti D-dimera treba tumačiti u skladu sa dužinom hospitalizacije bolesnika (nakon 3 dana hospitalizacije vrednosti rastu), godinama starosti (stariji od 60 god imaju stalno lako povišene vrednosti) i vrednostima CRP (137).

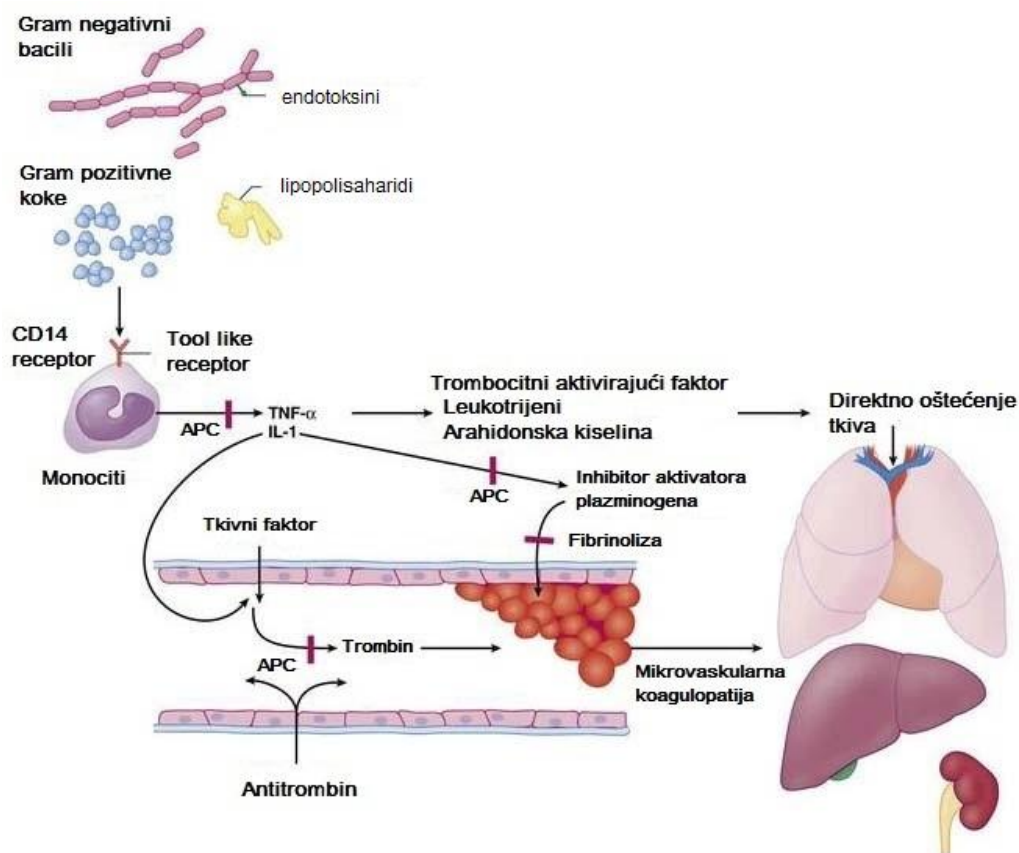


Šema 5. Proces razlaganja fibrina i nastajanja D-dimera (136)

Nivo cirkulišućeg D-dimera je posebno visok kod bolesnika sa diseminovanom intravaskularnom koagulopatijom (DIK), teškom sepsom, akutnim respiratornim distres sindromom i tromboembolijom. Visoke vrednosti D-dimera se mogu javiti i u sklopu trudnoće, bolesti jetre, operacija i kod trauma, pneumonije, srčane insuficijencije, solidnih tumora, leukemije, teških infekcija, akutnog moždanog udara, hemolitičke anemije i hronične bubrežne insuficijencije (138-141).

U poslednjoj deceniji posebnu pažnju u odgovoru domaćina na bakterijske infekcije zauzima proces aktiviranja koagulacije. Taloženje fibrina je važna karakteristika plućne infekcije ili teške upale. Mehanizmi koji doprinose taloženju fibrina predstavljaju posledicu

neravnomerne aktivacije trombina iz bronhoalveolarnog tkiva i lokalne inhibicije plazminogen urokinaze koja je odgovorna za fibrinolizu (142) (Šema 6).



Šema 6. Poremećaji koagulacije uzrokovani infekcijom, koji dovode do akutnog plućnog oštećenja i multiorganske disfunkcije organa (APC-aktivirani protein C) (142).

Efekti neravnomerne koagulacije i fibrinolize u plućnom parenhimu tokom infekcije su regulisani različitim proinflamatornim citokinima. Interreakcija između inflamacije, infekcije i koagulacije je višesmerana. Koagulacija i fibrinolitički proteini mogu dodatno uticati na migratorne ćelije inflamacije. Smatra se da disbalans u koagulaciji kao odgovor na infekciju predstavlja osnovni mehanizam u nastajanju disfunkcije organa (143).

Uloga D-dimera i u drugim poremećajima nije još uvek jasno definisana, posebno nije jasno definisana cut-off vrednost D-dimera koja ukazuje na poremećaj koagulacije. Kod bolesnika bez DIK ili venske tromboembolijske bolesti, visok nivo D-dimera predstavlja znak tromboze mikrocirkulacije ili ukazuje na ekstracelularno remodelovanje fibrina. D-dimer može biti povećan i kod limfovaskularne invazije i početne tumorske invazije solidnih tumora. Utvrđeno je da bolesnici sa nižim vrednostima D-dimera imaju nezavisno povećan pediktivni faktor za duže preživljavane (144).

Lokalna aktivacija sistema koagulacije se kod pneumonije i akutnog oštećenja pluća objašnjava i taloženjem fibrina u alveolarnim prostorima, usled povećane permeabilnosti mikrovaskulature. Povećana permeabilnost je stimulisana pro-inflamatornim citokinima i akumulacijom neutrofila. Ova lokalna aktivacija koagulacije nastaje prvenstveno kao posledica aktivacije tkivnih faktora koagulacije. Tkivni faktor zauzima centralnu poziciju u ekstrinzi koagulaciji. On je veoma trombogen i pod normalnim uslovima, ali njegovo dejstvo traje kratko. Normalno je vrlo malo tkivnog faktora izloženo sistemskej cirkulaciji. Međutim, u sklopu patofizioloških mehanizama infekcije, alveolarni makrofagi, neutrofili i endotelne ćelije mogu vršiti ekspresiju tkivnog faktora na svojoj površini. Na ovaj način dolazi do razvoja sistemske abnormalnosti koagulacije tokom infekcije plućnog parenhima (143, 145, 146). Endotoksini bakterija aktiviraju komplement i citokine, kao što su TNF- α ili interleukin- 1β , koji dodatno podstiču ekspresiju tkivnog faktora (142, 147).

Proizvodi razgradnje fibrina ulaze u cirkulaciju pomoću fibrinolitičke aktivnosti koja vodi poreklo iz alveolarnog prostora. Tokom inflamatornog stanja sistem hemostazne aktivnosti u alveolama naginje nešto više ka prokoagulantnoj aktivnosti, dok je fibrinolitička aktivnost značajno smanjena u ovim okolnostima. Kao posledica toga javljaju se veće vrednosti D-dimera kod ARDS, nego kod bronhopneumonija i intersticijalnih pneumonija (142, 148).

Mnogi novostvoreni inflamatorni citokini su uključeni u oštećenje endotela i disregulaciju koagulacije i fibrinolize. Potvrđena je veza između markera aktivacije koagulacije, serumskog amiloida A, indukcije monocitnog tkivnog faktora, slepljivanja trombocita za serumski amiloid A, kao i veza između D-dimera i citokina poput IL-6 (149, 150). Intra i ekstravaskularna koagulacija je povezana sa akutnim i hroničnim oštećenjem pluća. Intraalveolarna aktivacija kaskade koagulacije objašnjava pojavu depozita fibrina u intersticijumu pluća i alveolama. U bolestima parenhima pluća i pleure formiranje prolaznog fibrinskog neomatriksa predstavlja deo akutnog inflamatornog odgovora, i inicira niz događaja koji utiču na remodelovanje tkiva. Neusklađeni mehanizmi remodelovanja matriksa mogu dovesti i do fibroze (142, 148). Ovi procesi objašnjavaju moguću relaciju između nivoa D-dimera i prognoze kod bolesnika sa pneumonijom.

Promene u protrombinskoj aktivnosti tokom koagulacije su povezane sa akutnom upalom, čime se objašnjava patofiziološka veza između respiratornih infekcija i poremećaja u vaskularnom koritu. Merenje fibrinogena, faktora VII, trombin-antithrombin kompleksa, protrombinskog fragmenta 1 i 2, plasmin-antiplasmin kompleksa, tkivnog aktivatora

plazminogena, može pomoći da se utvrdi značaj i uloga intravaskularnog fibrinolitičkog aktiviranja i povećanja nivoa D-dimera kod bolesnika sa VSP (136).

Potvrđena je korelacija između vrednosti nivoa D-dimera, kao znaka povećane intravaskularne tromboze, i povećanog rizika od mortaliteta kod bolesnika koji se leče na odeljenjima intenzivne nege. Grupa nemačkih autora je potvrdila snažnu korelaciju između D-dimera i stepena težine bolesti po APCHE II prediktivnom modelu kod 800 bolesnika lečenih na odeljenju intenzivne nege. Autori su naveli da nivo D-dimera koreliše i sa disfunkcijom organa kod bolesnika sa infekcijom koji su lečeni na odeljenu intenzivne nege. Povišen nivo D-dimera zapravo odražava stepen insuficijencije mikrovaskulature. Autori sugerišu da praćenje koncentracije D-dimera može predstavljati odličan marker u praćenju terapijskog efekta ovih bolesnika (151).

Sve više autora iznosi rezultate o povezanosti nivoa pojedinih markera fibrinolize sa kliničkim ishodom bolesti kod bolesnika sa teškim bakterijskim infekcijama, bakterijemijom i sepsom. Neki od objavljenih rezultata ukazuju na korelaciju D-dimera sa: stepenom težine pneumonije, sa radiološkom proširenošću pneumonične senke (bronhopneumonične, segmentne, lobarne i multilobarne), radiološkom progresijom bolesti, potrebom za mehaničkom ventilacijom, pojedinim prediktivnim modelima u proceni rizika od pojave nepovoljnog toka bolesti i smrtnog ishoda (143, 152, 153, 154).

Vail sa saradnicima je ispitivao vrednosti markera tromboze, fibrinolize i inflamacije kod bolesnika sa teškim pneumonijama. Ispitivane pneumonije su zapravo bile uzročnik kasnije nastale bakterijemije, sepse i septičnog šoka. Autori su uočili da se kod bakterijemija uzrokovanih pojedinim bakterijama (*Streptococcus pneumoniae*) beleži mnogo veći stepen disregulacije koagulacije, fibrinolize i inflamacije. Pored toga, kod ovih bolesnika se uočavao mnogo veći porast markera tromboze. Inicijalne vrednosti D-dimera su bile statistički značajno veće u grupi bolesnika koji su imali lošu prognozu. Uočeno je da se kod bolesnika, kod kojih je aplikovan rekombinantni aktivirani protein C, prognoza bolesti bila bolja (155).

Grupa španskih autora je ispitivala korelaciju D-dimera sa rizikom od mortaliteta, kod bolesnika sa pneumonijom. D-dimer se ponašao kao nezavisni prognostički faktor u odnosu na ostale prognostičke faktore preživljavanja (dužina simptoma, upotreba antibiotika, etiologija pneumonije). Bolesnici sa VSP koji su umrli, imali su statistički značajno veće vrednosti D-dimera u odnosu na bolesnike koji su preživeli. Visoke vrednost D-dimera, kod bolesnika u IV grupi po PSI prediktivnom modelu izdvaja podgrupu bolesnika sa VSP kod kojih je povećan rizik za smrtni ishod u bolnici. Kod bolesnika sa VSP, bez ozbiljnih kriterijuma za sepsu, uočeno je da postoji bolja korelacija između vrednosti D-dimera i

pleuralnog izliva, D-dimera i radiološke proširenosti pneumonije, nego između D-dimera i leukocitoze, serumskog CRP i bakterijemije (154).

Starije životno doba neki autori smatraju trajnim “pro-inflamatornim stanjem”, zbog stalnog postojanja niskog stepena aktivacije proinflamatornih medijatora (156). Kod bolesnika starije životne dobi koji su se klinički oporavili nakon preležane pneumonije, uočava se četverostruko povećan rizik od mortaliteta u narednih godinu dana (157, 158). Ovakvi rezultati se ne mogu objasniti samo postojanjem pridruženih bolesti ili stepenom težine bolesti. Infekcija često predstavlja okidač za hospitalizaciju kod bolesnika sa venskom tromboembolijom. Rogers sa saradnicima nalazi infekciju u prehospitalnom periodu u 52,4% kod bolesnika sa venskom tromboembolijom (159). Navedeni rezultati ukazuju na značaj intraalveolarne razgradnje fibrina kod bolesnika sa VSP. Postavlja se pitanje da li su povećane vrednosti D-dimera rezultat samo sistemske fibrinolitičke aktivacije ili i intraalveolarne degradacije fibrina?

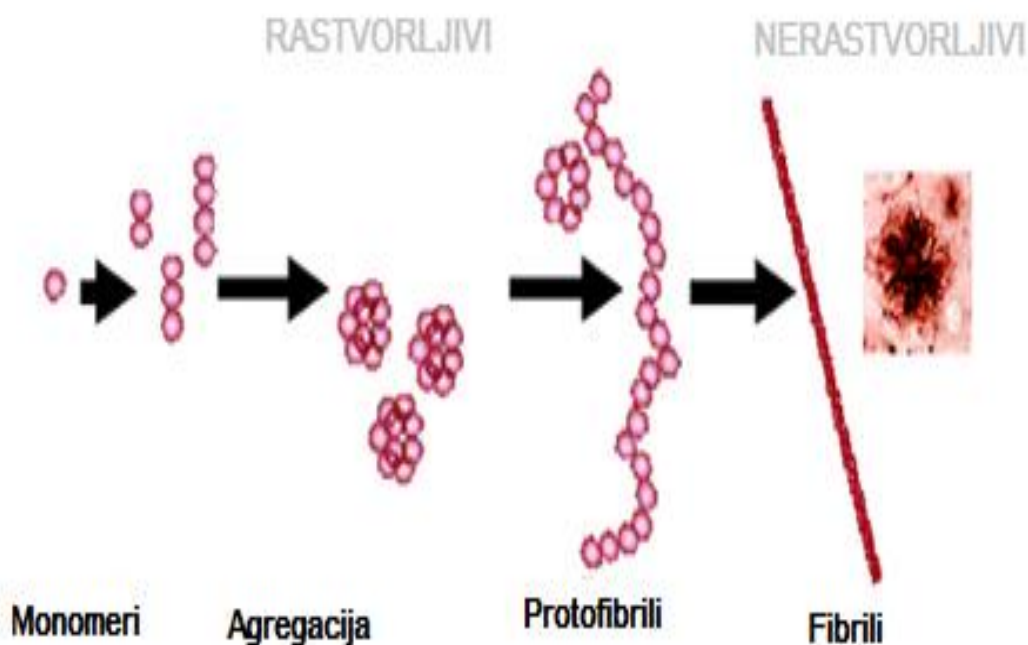
Nivo razgradnih produkata fibrina svakako pokazuje dinamiku tokom inflamacije i infekcije. Mnogi autori navode disregulaciju kaskade koagulacije tokom teških infekcija i sepse. Međutim precizni mehanizmi inhibicije i aktivacije koagulacije u sklopu infekcija još uvek nisu utvrđeni. Postavlja se pitanje - Koliko nam vrednosti nivoa D dimera mogu pomoći u određivanju stepena težine bolesti, rizika od nepovoljnog toka bolesti i rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP?

1.4.3. Serumski amiloid A

Serumski amiloid A (SAA) je protein čiji je metabolizam, kao apoproteina, povezan sa HDL frakcijom holesterola. Molekulska masa proteina je 11 400 - 12 500 Da, i sastavljen je od 104 - 112 aminokiselina. Protein je veoma dobro očuvan tokom evolucije, što ukazuje na njegovu značajanu biološku funkciju. N-terminalni deo molekula je hidrofoban i verovatno je odgovoran za vezivanje lipida. Protein je kodiran na hromozomu 11p kod čoveka. Ime je dobio po amiloidnom proteinu A u sklopu sekundarne amiloidoze (160, 161).

Amiloidni protein ima više funkcija u organizmu: učestvuje u transportu holesterola do jetre i utiče na njegov metabolizam, regrutuje ćelije zapaljenja tokom inflamacije i indukuje enzime kojima se reguliše metabolizam ekstracelularnog matriksa. Javlja se u više frakcija, pri čemu su neke frakcije akutne faze (SAA1, SAA2, SAA3) a neke konstitutivne (SAA4). Frakcije serumskog amiloida A akutne faze se sintetišu tokom akutne faze inflamacije u hepatocitima. Sinteza je indukovana od strane IL-1, IL-6 i TNF- α (162).

Humani serumski amiloid A se može formirati u obliku heksamerne strukture, koja može narušiti strukturu membranskih kanala i uzrokovati velike patološke poremećaje (163). Agregacijom molekula serumskog amiloida A nastaju protofibrili, koji su još uvek rastvorljivi. Kada protofibrili formiraju fibrile, formirani amiloid postaje nerastvorljiv (Šema 7).



Šema 7. Molekulska struktura serumskog amiloida A i njegova agregacija

Reakcija akutne faze predstavlja evolutivno sačuvan mehanizam odbrane u sklopu oštećenja tkiva, infekcija i povreda. Serumski amiloid A pokazuje dramatičan porast serumске koncentracije (do 1000 puta) tokom akutne faze. Otpušta se u cirkulaciju i uključuje u procese reparacije tkiva i smanjivanja inflamatorne reakcije (131, 164). Porast serumskog amiloida A tokom infekcije je sličan dinamici CRP, ali je serumski amiloid osjetljiviji marker upale (164).

Jedan deo serumskog amiloida A može biti deponovan kao sistemski amiloid u vitalne organe, uključujući jetru, slezinu, i bubrege (kod bolesnika sa hroničnim inflamatornim bolestima). Velika akumulacija ovih fibrila može uzrokovati insuficijenciju i disfunkciju organa (161). U fiziološkim koncentracijama, serumski amiloid A igra bitnu ulogu u održavanju homeostaze inflamatornih stanja. Ako se produžava period u kome postoje povećane patološke koncentracije ovog proteina, on utiče destruktivno na tkiva i ćelije. Dugotrajna ekspresija serumskog amiloida može uticati i na mehanizme tumorske alteracije tkiva i korelisati sa stadijumom maligne bolesti (165). Smatra se da ekstrahepatična produkcija serumskog amiloida A igra ključnu ulogu u amiloidogenezi i povećava taloženje amiloida (166). Uloga serumskog amiloida A je višestruka i prikazana je u tabeli 1.

Tabela 1. Funkcije serumskog amiloida A (166)

Uticao na metabolizam lipida	<ul style="list-style-type: none"> Esterifikuje holesterol u krvnoj plazmi Formira kompleks (HDL-SAA) u akutnoj fazi Vezuje kompleks (HDL-SAA) za makrofage Smanjuje vezivanje holesterola u hepatocitima Inhibiše sintezu fofolipida, triglicerida i holesterola
Imunomodulatorna funkcija	<ul style="list-style-type: none"> Indukuje sintezu MMPs Inhibiše agregaciju trombocita izazvanu aktiviranim trombinom Privlači i aktivira neutrofile – hemoatraktant Indukuje aktivaciju adhezivnih molekula Menja aktivnost fagocita Indukuje sintezu citokina Indukuje povećanu produkciju mucina od strane intestinalnih ćelija Inhibiše vezivanje patogenih bakterija za intestinalne ćelije

Ovaj protein deluje kao citokin, indukuje matriks metaloproteinaze, utiče na funkciju trombocita, zamenjuje Apo-A1 protein u lakšoj frakciji holesterola tokom infekcije, vezuje holesterol i igra važnu ulogu u mehanizmima odbrane organizma (150, 163, 167-170). Serumski amiloid A reaguje različito u prisustvu bakterija, u zavisnosti od njihove strukture (169).

Tokom infekcije i inflamacije oslobađa se veća količina lipida. Na ovaj način se obezbeđuju materije potrebne ćelijama koje učestvuju u odbrani domaćina, i predstavljaju podlogu za regeneraciju oštećenih membrana. Oslobođeni lipoproteini se mogu vezivati za lipopolisaharide i tako smanjiti njihov toksični efekat (171). Na ovaj način serumski amiloid A, svojim uticajem na metabolizam holesterola i lipida, učestvuje ne samo u procesu odbrane organizma, već i u procesu reparacije. Charlson Comorbidity Index predstavlja improvizovani prediktivni model za procenu rizika od mortaliteta, kod osoba starije životne dobi, koje su u infekciji. Pored povećanih vrednosti CRP i IL-6, on uključuje i pad vrednosti albumina i holesterola. Grupa američkih autora potvrđuje korelaciju ovog prediktivnog modela sa rizikom od mortaliteta. Obzirom da serumski amiloid bitno utiče na nivo holesterola, on posredno utiče i na validnost ovog prediktivnog modela (172).

Serumski amiloid A se sintetiše u jetri, ali jedan veliki deo sinteze ovog proteina se odigrava i ekstrahepatično. Ima autora koji sintezu amiloida povezuju sa pankreasom, submandibularnim žlezdama i štitnom žlezdom (165, 173).

Serumski amiloid A ima mogućnost da prijanja uz fagocite i limfocite, izaziva hemotaksu i dovodi do pojačavanja intenziteta inflamacije. Istovremeno može dovesti i do

pojačane inflamacije u zidu koronarnih arterija, učestvuje u stvaranju aterosklerotičnog plaka i izaziva povećanu oksidaciju lipoproteina niske gustine (174). Povećane vrednosti serumskog amiloida A korelišu sa povećanim rizikom od tromboembolizma (161,175). Grupa japanskih autora iznosi rezultate da serumski amiloid A koreliše sa stanjem krvnih sudova, i koreliše sa rizikom od nastajanja kardiovaskularnih oboljenja (176).

Serumski amiloid A se vezuje za mnoge Gram-negativne bakterije, posebno *Escherichiae coli* i *Pseudomonas aeruginosa*. Protein se vezuje za spoljašnji protein A (Omp A) iz membrane bakterija. Smatra se da zbog toga ovaj protein zapravo utiče na fagocitnu moć odbrambenih ćelija. Potvrđena je korelacija između stepena opsonizacije bakterija sa serumskim amiloidom A, brojem neutrofila i brojem makrofaga na mestu infekcije. Aktivirani makrofazi sintetišu veliku količinu proinflammatoryh citokina, što dodatno povećava stepen inflamacije i odgovor organizma na prisutnu infekciju. Sa druge strane, stepen opsonizacije proteina je mnogo manji kod infekcija uzrokovanih Gram pozitivnim bakterijama, te se odgovor organizma pokreće drugim mehanizmima. Serumski amiloid A je zapravo odgovoran za urođeno prepoznavanje proteina u membrani Gram negativnih bakterija (169).

Na životinjskim modelima je ispitivana brzina odgovora organizma na infekciju. Rast bakterija u alveolama je vremenski zavistan proces. U modelu pneumokokne pneumonije ispitivane na miševima, koncentracija bakterija je dostigla svoj plato u plućima 36 h posle inokulacije. Inflammatory odgovor je registrovan posle 36 h, a dodatno se pojačavao 84 h nakon inokulacije. Ovo kasnije povećanje koncentracije inflammatoryh medijatora predstavlja najverovatnije posledicu lize pneumokoka i oslobađanja velike količine toksina. Sa druge strane, bilo je životinja kod kojih je registrovan veći rast bakterija. Kod ovih životinja se mnogo češće razvijala bakterijemija kao posledica infekcije na plućima. Porast medijatora inflamacije je pratio promene intenziteta infekcije, ali u zavisnosti od prirode medijatora. Najbrže se beležio rast serumskog amiloida A, ali tek nakon očekivane lize bakterija (177).

Uloga kortikosteroida u indukciji serumskog amiloida A je još uvek nepoznata (161). U mnogim studijama na životinjama inhibitorni efekat kortikosteroida je evidentan, verovatno zbog sveukupnog antiinflammatoryh dejstva leka. Do sada nije pronađen lek koji selektivno inhibiše proizvodnju serumskog amiloida A u hepatocitima. Efikasna antiupalna ili antibakterijska terapija je sredstvo za smanjenje koncentracije serumskog amiloida u serumu, i smanjenje rizika od razvoja sekundarnih amiloidoza. Serumski amiloid A je inhibitor LCAT (lecithin-holesterol acyltransferase - enzima koju konvertuje holesterol u HDL frakciju) i utiče na funkciju neutrofila i trombocita (178). Povišen nivo serumskog amiloida A uzrokuje povećanu ekspresiju G-CSF i netrofiliju preko TLR 2 (Toll like receptora 2) (179, 180).

Serumski amiloid A vršeci opsonizaciju bakterija, zapravo učestvuje u mehanizmima odbrane organizma (167, 169, 181). Upravo zbog toga, bitno je njegovo mesto u funkciji epitelih ćelija. Heksamerna struktura ovog proteina u mikrotubulama utiče na inaktivaciju i prodor bakterija. Tokom 2002 godine, dve grupe autora, gotovo istovremeno izveštavaju da se tokom akutne faze bolesti u ćelijskoj membrani formiraju kanali u lipidnom dvosloju. Tokom infekcija formiranje velikog broja ovih kanala ozbiljno ugrožava metabolizam bakterija (163, 182). Elektronskom mikroskopijom autori otkrivaju da su ovi kanali formirani od subjedinica proteina akutne faze koji su raspoređeni u heksamerni model (182). Intra i ekstraćelijski serumski amiloid A ima različitu ulogu u homeostazi organizma, u zavisnosti od sredine u kojoj se nalazi. Ovako strukturalno raspoređen endotelijalni serumski amiloid A, u obliku heksamernih struktura, bitno utiče na antibakterijsku funkciju barijere endotelih ćelija (183)

Serumski amiloid A je protein akutne faze koji pokazuje velike amplitude tokom infekcije i inflamacije. Ekspresija mRNA serumskog amiloida A je verifikovana u različitim tkivima, uključujući i aterosklerotični plak, gde on igra veliku ulogu. Ovaj protein predstavlja nezavisni faktor rizika od mortaliteta, kod akutnog infarkta miokarda (184) i igra veliku ulogu u stvaranju atero-sklerotičnog plaka (185, 186).

U mnogim studijama je pokazano da serumski amiloid A brže menja svoje vrednosti tokom infekcije od CRP. Serumski amiloid A se smatra prekursorom naknadno stvorenih amiloidnih fibrila (160). CRP je marker koji se rutinski koristi u kliničkoj praksi u dijagnozi i praćenju VSP. Kod bolesnika sa povoljnim kliničkim odgovorom poluživot serumskog amiloida A je kraći ($34,9 \pm 28,7$ h) u odnosu na poluživot CRP ($46,4 \pm 21,7$ h). Poznavajući ove podatke, potrebno je tumačiti efekat terapije uzimajući u obzir vrednosti oba ova parametra (187).

Serumski amiloid A vrši indukciju monocitnog tkivnog faktora, što dovodi u vezu mehanizme inflamacije i mehanizme aktiviranja koagulacije (149). Objavljeni su radovi u kojima je dokazana osobina slepljivanja trombocita za molekul serumskog amiloida A, što takodje potvrđuje vezu između teške infekcije i poremećaja u koagulaciji (150).

Kod bolesnika sa pneumonijom teškog stepena dolazi do velikog porasta nivoa proinflamatornih citokina i reaktanata akutne faze proteina. Porast proinflamatornih citokina se javlja po obrascu inflamacije pre pojave simptoma bolesti i kliničkog odgovora na infekciju (177). Funkcija i dinamika ovog proteina je najviše ispitivana na životinjskim modelima in vivo, tokom infekcija i inflamacije. Serumski amiloid A pokazuje veliku dinamiku tokom infekcije, veliku interakciju sa markerima inflamacije i reaktantima akutne faze. Koliko nam ovaj marker može pomoći u dijagnozi i prognozi VSP ?

1.5. TOK VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE

Tok i ishod VSP zavise od virulencije uzročnika, imunoloških mehanizama domaćina, rane dijagnoze, odluke o adekvatnom mestu lečenja bolesnika, rane procene stepena težine bolesti i primene pravovremenog antibiotskog tretmana.

Razvojni tok pneumoničnog infiltrata može ići ka potpunoj resorpciji zapaljenja, produblivanju zapaljenja sa pojavom komplikacija, razvoju hronične pneumonije ili karnifikaciji. Patohistološke promene se javljaju u vidu kongestije, hepatizacije a kasnije rezolucije. Kao posledica nepovoljnog toka bolesti nastaje karnifikacija (34).

1.5.1. Komplikacije bolesti

Komplikacije pneumonija su stanja nastala iz osnovnog oboljenja i predstavljaju neželjeni tok bolesti. Mogu biti plućne i vanplućne (188). Plućne komplikacije su: nekroza zahvaćenog plućnog parenhima, apscediranje pneumonije, akutna respiratorna insuficijencija, parapneumonična pleuralna efuzija, empijem, atelektaza, hidropneumotoraks, pleuralne priraslice, karnifikacija, destrukcija disajnih puteva, bronhijektazije, hemoptizije, superinfekcija Gram-negativnim bakterijama i nozokomijalna pneumonija, akutno oštećenje pluća i ARDS. Parapneumonični izlivi su najčešća komplikacija i mogu se javiti u 47% VSP.

Vanplućne komplikacije su udaljene infekcije (miokarditis, perikarditis, hepatitis, peritonitis, meningitis, artritis, flebitis), sepsa i septični šok sa MODS (akutna insuficijencija bubrega, disfunkcija jetre, koagulopatija, trombocitopenija, encefalopatija) (1, 35, 188, 189).

1.6. ODREĐIVANJE STEPENA TEŽINE BOLESTI I PROGNOСТИČKI FAKTORI KLINIČKOG TOKA I ISHODA VSP

1.6.1. Određivanje stepena težine vanbolnički stečene pneumonije

Postojanje VSP teškog stepena (sCAP - Severe Community Acquired Pneumonia) predstavlja indikaciju za lečenje bolesnika u jedinici intenzivne nege (35,20). Ova pneumonija ima veliki rizik od mortaliteta (do 57%) (189). ATS je 2001. godine izdalo kriterijume za određivanje stepena težine pneumonije i izdvajanje teške VSP (Tabela 2).

Tabela 2. Kriterijumi za određivanje stepena težine VSP od strane ATS 2001 god

MINOR KRITERIJUMI	MAJOR KRITERIJUMI
Sistolni pritisak < 90 mmHg	Potreba za mehaničkom ventilacijom
Radiološki multilobularni infiltrati	Septički šok
PaO ₂ /FiO ₂ < 250	

Lečenje na odeljenju intenzivne nege se preporučuje kod bolesnika koji imaju 1 od 2 major kriterijuma ili 2 od 3 minora kriterijuma (21, 33, 190).

Zbog potrebe za uključivanjem i drugih nezavisnih faktora u procenu stepena težine VSP (33), ATS/IDAS je 2007. god modifikovalo kriterijume za tešku VSP i lečenje na odeljenju IN (6). Bolesnici koji imaju 1 od 2 ili 3 od 9 minor kriterijuma, ocenjeni su kao bolesnici sa teškom VSP i zahtevaju lečenje na odeljenju intenzivne nege (Tabela 3.).

Tabela 3. Kriterijumi za određivanje teške VSP od strane ATS/IDSA 2007 god (6)

MINOR KRITERIJUMI	MAJOR KRITERIJUMI
Broj respiracija > 30/min	Potreba za mehaničkom ventilacijom
PaO ₂ / FiO ₂ > 250	Septički šok sa neophodnom
Radiološki multilobarni infiltrati	upotrebom vazopresora
Konfuzija ili dezorijentacija	
Urea u serumu > 7 mmol/L	
Broj leukocita < 4 000/mL	
Broj trombocita < 100 000/mL	
Telesna temperatura < 36 C ⁰	
Hipotenzija koja zahteva agresivnu i.v. nadoknadu	

Obzirom da je tokom prvog pregleda bolesnika otežano proceniti prisustvo major kriterijuma, i od strane drugih respiratornih udruženja su predlagani prognostički modeli za procenu stepena težine bolesti i rizika od mortaliteta.

1.6.2. Prognostički modeli

Određivanje stepena težine VSP, procena ishoda bolesti i rizika od mortaliteta su značajan zadatak u medicinskoj praksi (20,33,191). Određivanje skora i bodovanje predstavlja pokušaj procene stanja svih organskih sistema. Na taj način moguće je proceniti stanje bolesnika, ishod bolesti, komplikacije i planirati adekvatno lečenje. Klasična klinička procena stanja bolesnika vrši se na osnovu subjektivnih kliničkih procena ili na osnovu objektivnih parametara dobijenih dijagnostičkim postupcima ili kombinacijom obe grupe

postupaka (192). Na osnovu primene ovakvih prognostičkih modela bolesnici se klasifikuju u grupe, u zavisnosti od stepena težine bolesti, potrebe za lečenjem na odeljenju intenzivne nege i postojanja rizika od mortaliteta.

Za procenu stepena težine bolesti i rizika od mortaliteta razmatra se postojanje pridruženih bolesti, kliničko stanje bolesnika i neki laboratorijski parametri. Procena stepena težine pneumonije je prvi put prezentovana 1997. god, analizom koja je obuhvatila skoro 15 hiljada bolesnika sa VSP. Kasnije je ova procena korišćena u drugim studijama (20, 31, 193). Mnogi autori su iznosili svoje rezultate u proceni rizika od mortaliteta, uz dopune, uvidom u parametre koji su naknadno predlagani i izračunavani, kao nezavisni prediktivni faktori u proceni rizika od mortaliteta (33, 194-197).

Dobar prediktivni model mora da bude jednostavan i pouzdan. Diskusije o validnosti prediktivnih modela u predviđanju ishoda bolesti pokazale su da nijedan prognostički model nije potpuno pouzdan. Cilj skorovanja, u proceni ishoda, smanjuje neizvesnost ishoda stanja bolesnika i utiče na odluku o promeni terapije, mestu lečenja bolesnika, a može se koristiti i u proceni kvaliteta rada (192).

1.6.3. Prognostički modeli u pulmološkoj praksi

Dva najčešće korišćena prognostička skor modela u cilju procene ishoda VSP su Indeks težine pneumonije (*Pneumonia Severity Index – PSI*) koji je razvijen u Sjedinjenim Američkim Državama i *CURB* pravilo Britanskog Torakalnog Društva (*Confusion - promena mentalnog statusa, Urea - vrednost uree u krvi, Respiratory rate - respiratorna frekvenca, Blood pressure - krvni pritisak*) (21, 33, 198).

Britansko Torakalno Društvo je u ispitivanju velikog broja studija o VSP utvrdilo da više parametara ima određene korelacije sa težinom bolesti, a da je sa mortalitetom udruženo samo nekoliko faktora. Nađeno je da bolesnici imaju do 20 puta povećan rizik od smrtnosti ako imaju dva ili više osnovna nepovoljna prognostička faktora na prijemu (*broj respiracija* $\geq 30/\text{min}$; *dijastolni krvni pritisak* $\leq 60 \text{ mmHg}$; *urea u krvi* $> 7 \text{ mmol/l}$;) (20, 21, 33, 199). Kasnije se ovim faktorima dodaje i prisustvo *mentalne konfuzije (Confusion)* prilikom prijema u bolnicu (Tabela 4).

Predloženo je da se sva četiri osnovna nepovoljna prognostička faktora skraćeno nazivaju **CURB** indeks (*confusion, urea, respiratory rate, blood pressure*, tj. konfuzija, nivo ureje, broj respiracija, krvni pritisak) (31, 200). Obzirom da je starost bolesnika utvrđena kao nezavisni parametar povećanog rizika od mortaliteta, ovo respiratorno udruženje je 2004.

godine izvršilo reviziju. U cilju preciznije procene stepena težine pneumonije predložena je primena novog modela, **CURB-65** (konfuzija, nivo ureje, broj respiracija, krvni pritisak i starost od 65 ili više godina) (Tabela 4) (20, 21, 33, 54, 201)

Tabela 4. Parametri i bodovanje CURB-65 modela predloženog od strane BTS (54))

CURB-65	Broj poena
Konfuzija	1 poen
Urea > 7 mmol/L	1 poen
Broj respiracija > 30 udaha/min	1 poen
Sistolni pritisak < 90 mmHg	1 poen
Starost > 65 god	1 poen

Predloženi CURB-65 prediktivni model u zavisnosti od broja sakupljenih poena klasifikuje bolesnike u 5 rizične grupe, po stepenu težine pneumonije i riziku od mortaliteta u narednih 30 dana (9, 54, 201) (Tabela 5.).

Tabela 5. Klasifikacija bolesnika u pet grupa radi procene rizika od mortaliteta

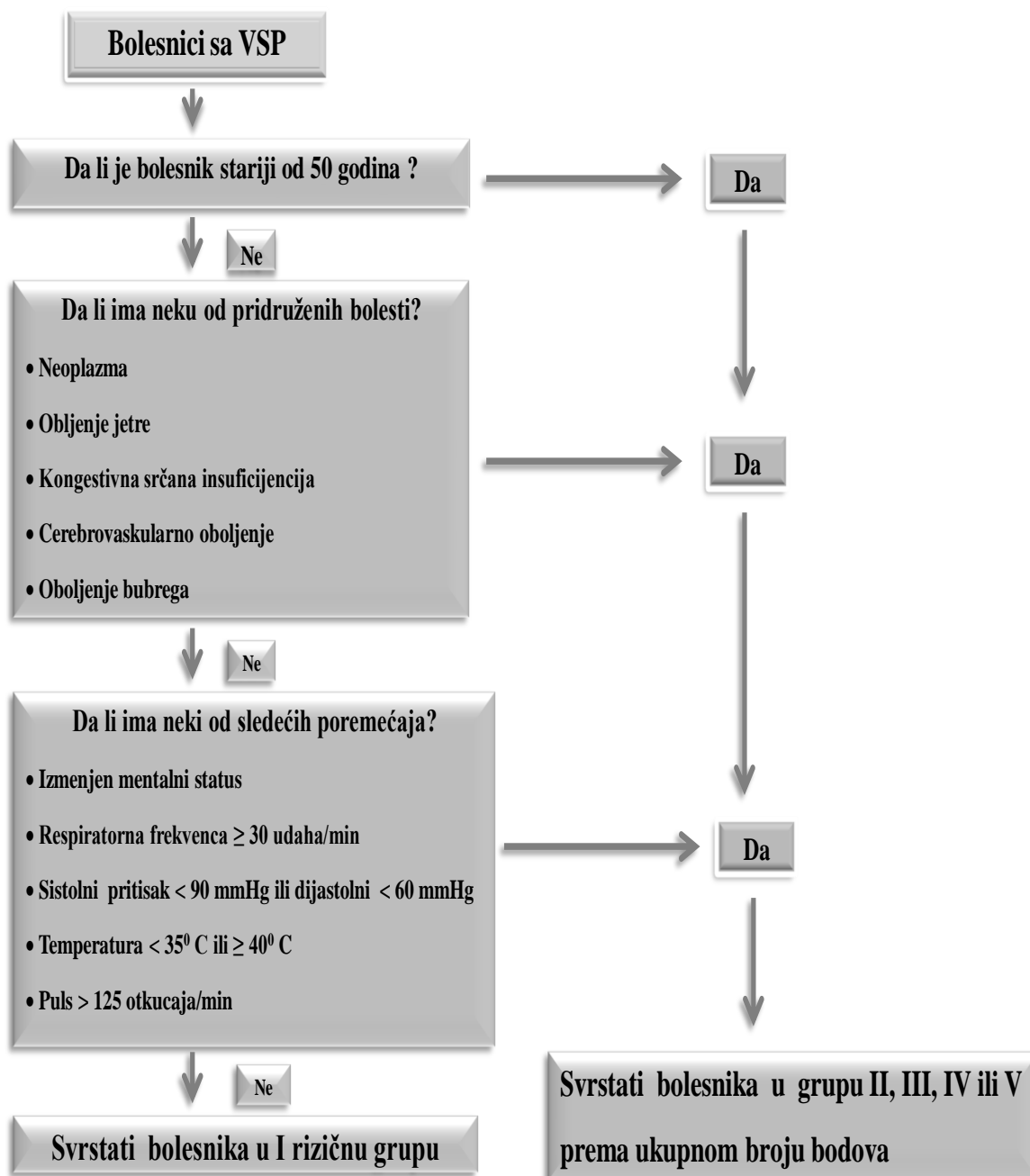
CURB - 65	Preporuka lečenja	Rizik od smrtnosti	
0 poena	ambulantno	0,7 %	(0,0 - 0,7%)
1 poen	ambulantno	2,1 %	(0,7 - 3,2%)
2 poena	kratka hospitalizacija	9,2 %	(3,2 - 13,0%)
3 poena	hospitalizacija	14,5 %	(13,0 - 17,0%)
4 poena	hospitalizacija / intenzivna nega	40,0%	(17,0 - 41,0%)
5 poena	intenzivna nega	57,0%	(17,0 - 57,0%)

Bolesnici koji imaju ≥ 3 poena zahtevaju lečenje na odeljenju intenzivne nege (9, 21).

1.6.4. Indeks težine pneumonije (*Pneumonia Severity Index – PSI*)

Istraživačka grupa za ishod pneumonija (*Pneumonia Patient Outcome Research Team – PORT*) razvila je skor sistem imenovan kao Indeks težine pneumonije (*Pneumonia Severity Index – PSI*). Ovaj prediktivni model se koristi za utvrđivanje stepena težine bolesti i rizika smrtnosti, i njime se kvantifikuje stanje bolesnika na osnovu podataka koji su dostupni pri pregledu. Ukupan broj poena svrstava bolesnike u jednu od 5 rizičnih grupa, sa predviđenim rizikom za mortalitet u narednih 30 dana (12, 31, 202).

U **prvom koraku** bolesnici su klasifikovani u *I rizičnu grupu* ako su mlađji od 50 godina, nemaju ni jednu od 5 pridruženih bolesti i imaju normalne ili samo lako promenjene vitalne znake, uz normalan mentalni status (33) (Šema 8).



Šema 8. Indeks stepena težine pneumonije (Pneumonia Severity Index - PSI) - prvi korak

U **drugom koraku** bolesnici koji nisu ubrojani u I rizičnu grupu, stratifikuju se u *rizične grupe II – V* na bazi uračunatih poena za 3 demografske karakteristike, 5 pridruženih bolesti, 5 kliničkih-fizikalnih parametara i 6 laboratorijskih analiza, uz radiološki nalaz (Tabela 6) (12, 31, 33, 50, 203).

Tabela 6. PSI index za kvantifikaciju parametara koji utiču na stepen težine pneumonije

Karakteristike bolesnika	Broj poena
Demografski faktori	
Starost muškarci	broj godina
Starost žene	broj god - 10
Domovi za negu starijih osoba	+10
Pridružene bolesti	
Neoplazma	+30
Oboljenje jetre	+20
Srčana insuficijencija	+10
Cerebrovaskularno oboljenje	+10
Oboljenje bubrega	+10
Fizikalni nalaz	
Izmenjen mentalni status	+20
Tahipneja > 30/min	+20
Sistolni pritisak < 90 mmHg	+20
Temperatura < 35°C ili > 40 °C	+15
Tahikardija > 125/min	+10
Laboratorijski parametri	
pH arterijske krvi < 7,35	+30
Urea > 11 mmol/L	+20
Glukoza > 14 mmol/L	+10
Serumski Natrijum < 130 mmol/L	+ 20
Hematokrit < 30%	+10
PaO ₂ < 60 mmHg; SatO ₂ < 90%	+10
Radiografija pluća	
Prisustvo pleuralnog izliva	+10

Ova procena uključuje ocenu 20 parametara i svrstava bolesnike u 5 rizičnih grupa po stepenu rizika od mortaliteta i preporuci za njihovo lečenje (Tabela 7) (12, 31, 50, 203, 204).

Tabela 7. Stratifikacija bolesnika u pet grupa po PSI prediktivnom modelu (31, 50, 205)

Rizična grupa	Broj poena	Preporuka za lečenje	Rizik od smrtnosti
PSI I	po algoritmu	ambulantno lečenje	0,1% (0,1 – 0,4%)
PSI II	≤ 70 poena	ambulantno lečenje	0,6% (0,6 – 0,7%)
PSI III	71 - 90 poena	amb/hospitalizacija	0,9% (0,9 – 2,8%)
PSI IV	91 - 130 poena	hospitalizacija	9,0% (8,2 – 9,3 %)
PSI V	> 130 poena	hospitalizacija IN	28,0% (27,1–31,1%)

Američko torakalno društvo preporučuje da bolesnici sa višestrukim faktorima rizika za nastanak komplikacija bolesti budu bolnički lečeni. Britansko torakalno udruženje ima za cilj da identifikuje visokorizične bolesnike koji pored hospitalizacije zahtevaju i prijem na odeljenje intenzivne nege. *PORT* pravilo kao validan prediktivni model mortaliteta bolesnika sa VSP, donosi odluku o hospitalizaciji bolesnika na osnovu inicijalne težine pneumonije, posmatrajući rizik smrtnosti. Bolesnici koji imaju više od 90 poena zahtevaju lečenje na odeljenju intenzivne nege (21, 33, 199, 202).

Veoma je važno, posebno u urgentnim centrima, odvojiti bolesnike sa niskim rizikom od smrtnosti i lečiti ih ambulantno. Na ovaj način se smanjuje broj nepotrebnih hospitalizacija i smanjuju se troškovi lečenja. Kada je hospitalizacija potrebna, dalje vođenje tretmana i dijagnoze VSP (mikrobiološka ispitivanja, izbor inicijalne antibiotske terapije, trajanje lečenja) zavisi od stepena težine bolesti.

Više autora je utvrdilo da *PSI* prediktivni model u proceni stepena težine VSP, ima veći prognostički značaj (AUC 0,736) u odnosu na CURB-65 (AUC 0,733) i CRB-65 (AUC 0,694) (194).

1.6.5. Drugi prognostički skor sistemi u pulmološkoj praksi

Primenu APACHE scora (**A**cute **P**hysiology and **C**hronic **H**ealth **E**valuation) – (akutna fiziološka i hronična procena zdravlja) u pulmologiji opisuju mnogi autori. Modifikovani APACHE II scor model kod teških pneumonija je nadmašio CURB-65 i CRB-65 u inicijalnoj prognozi stepena težine bolesti i proceni rizika mortaliteta (206). Međutim, primena ovog skora u jedinici intenzivne nege kod bolesnika sa VSP u cilju predviđanja ishoda pokazala se kao teška i nepraktična (207).

Od strane Australijskog respiratornog udruženja izdat je SMART-COP scor (*S*ystolic *b*lood *p*ressure – sistolni pritisak; *M*ultilobar *i*nvolve*m*ent – radiološki multilobarni infiltrati; *A*lbumin – albumin; *R*espiratory *r*ate – respiratorna frekvenca; *T*achycardia – tahikardija; *C*onfusion – poremećaj mentalnog statusa; *O*xygenation – saturacija hemoglobin kiseonikom ili parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi; *a*rterial *p*H – pH vrednost arterijske krvi) za procenu stepena težine VSP. Ovaj prediktivni model je primenjen kod 7 464 bolesnika sa VSP. Dokazano je da model pokazuje visoku efikasnost u proceni potrebe za lečenjem na odeljenju intenzivne nege. Korišćenjem ovih prediktivnih modela izdvajaju se bolesnici kojima je potrebna suportivna respiratorna i vazopresorna podrška. Međutim, ovim modelom se ne mogu sa velikom sigurnošću izdvojiti bolesnici koji se mogu lečiti u ambulantnim

uslovima. Zato se preporučuje prvo stratifikovanje po *PSI* prediktivnom modelu, radi odvajanja bolesnika koji se mogu lečiti ambulantno, a nakon toga se preporučuje SMART-COP model za procenu potrebe za lečenjem na odeljenju intenzivne nege (191, 208, 209).

Od strane Japanskog Respiratornog Udruženja 2005. god je izdat A-DROP scor prediktivni model za procenu stepena težine pneumonije i rizika od mortaliteta. Ovaj prognostički model predstavlja modifikovan CURB-65 scor (*Age* – starost pacijenta; *Dehydration* – azotemija; *Respiratory failure* - respiratorna insuficijencija; *Orientation disturbance* – poremećaj mentalnog stanja; *Blood pressure* - sistolni pritisak). A-DROP scor prediktivni model je u analizi pokazao sličnu prognostičku vrednost za rizik od smrtnosti tokom hospitalizacije kao i *PSI* scor prediktivni model (210, 211). U odvajanju bolesnika koji bi mogli ambulantno da se leče bio je nešto efikasniji od CURB-65 prediktivnog modela. Zbog korelacije CRP sa stepenom težine pneumonije ovi autori su preporučili modifikaciju scora (212).

Od strane američkih autora je predložen i novi modifikovani SCAP (*Severe Community Acquired Pneumonia*) (vanbolnički stečena pneumonija teškog stepena) model. Ovaj model je ispitivan na 1 860 bolesnika sa VSP, i pokazao je veću senzitivnost i specifičnost u odnosu na *PSI* i CURB 65 prediktivni model u proceni rizika od smrti tokom hospitalizacije, rizika od nastajanja septičnog šoka i potrebe za mehaničkom ventilacijom (21, 213-215). Ali ovim modelom se ne izdvajaju precizno bolesnici koji se mogu lečiti ambulantno.

Buising i koautori izdvajaju poremećaj mentalnog statusa, saturaciju hemoglobina kiseonikom, respiratornu frekvencu i krvni pritisak kao nezavisne prediktorne faktore za ranu procenu teške pneumonije i potrebu za respiratornom i inotropnom podrškom. Tako se preporučuje CORB scor (*Confusion* - poremećaj mentalnog statusa; *Oxygen saturations* < 90% - saturacija hemoglobina kiseonikom; *Respiratory rate* > 30 udaha/min – respiratorna frekvenca; *Blood pressure systolic* < 90 mmHg – sistolni pritisak), koji isključuje godine starosti kao bitan parameter u proceni težine bolesti. Ovako prilagođen prediktivni model pokazuje bolju senzitivnost u proceni stepena težine bolesti (94,3%) u odnosu na *PSI* i CURB prediktivni model (senzitivnost od 83,3%) (195, 216). Modifikovani skor Američkog Torakalnog Društva (*mATS*) pokazuje veću prediktivnu vrednost (AUC 0,90) u odnosu na CURB i *PSI* modele u proceni potrebe za lečenjem na odeljenju intenzivne nege (6).

1.6.6. Primena prognostičkih modela u pulmološkoj praksi

Precizno predviđanje ishoda bolesti je veoma važno u dijagnostičkom i terapijskom tretmanu bolesnika sa VSP. Prognostički modeli kao što su PSI i CURB-65 precizno identifikuju bolesnike sa niskim stepenom rizika od mortaliteta koji se mogu zbrinuti u ambulantnim uslovima. Ambulantno lečenje ovih bolesnika obezbeđuje: uštedu u lečenju, smanjenje bolničkih infekcija, smanjenje rizika od embolije pluća i konformnije lečenje (6, 217). Međutim, bolesnici koji imaju važne psihosocijalne kontraindikacije za ambulantni tretman (loši socijalni kućni uslovi, osobe koje povraćaju, alkoholičari, teški psihijatrijski bolesnici), se ipak hospitalizuju (12, 31, 218).

Zbog velikog broja parametara koji uključuje PSI prediktivi model, njegova primena u praksi nije potpuno zaživela u nekim zemljama. U Australiji je verifikovano da ga povremeno koristi samo 12% pulmologa i 35% lekara u hitnoj medicinskoj službi (6, 219). Zbog manjeg broja parametara i jednostavnije primene CURB-65 prediktivni model se češće koristi (220). PSI prediktivni model je nešto precizniji model, i obuhvata bitne nezavisne faktore koji utiču na stepen težine VSP i rizik od mortaliteta. Međutim, nije dokazana velika razlika u prognostičkoj primeni PSI i CURB-65 prediktivnog modela u kliničkoj praksi (221).

Nedostatak i PSI i CURB-65 prediktivnog modela je upotreba laboratorijskih parametara koji nisu uvek dostupni u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Otuda je bilo pokušaja da se upotrebi i CRB-65 prediktivni model. Međutim, stratifikacijom bolesnika po ovom prediktivnom modelu efektivnost u izdvajanju rizičnih grupa je bila mnogo manja (AUC 0,69 - 0,78) (200, 222). Švedski autori navode nove smernice za davanje antibiotika u zavisnosti od stepena težine pneumonije određene po CRB-65 scoru (223).

Kada se razmatra ishod bolesti, PSI i CURB-65 prediktivni modeli su zadovoljavajući, ali su manje efikasni u proceni potrebe za lečenjem na odeljenju intenzivne nege (AUC 0,69 i 0,66) u odnosu na mATS scor (AUC 0,9) i modifikovani scor BTS (195). U proceni rizika od mortaliteta CURB-65 ima nešto veći specifičnost u odnosu na PSI model, ali razlika nije statistički značajna. Sa druge strane PSI model pokazuje veću senzitivnost u odluci da bolesnik bude lečen na odeljenju intenzivne nege (224).

U lečenju bolesnika veoma je važna procena adekvatnog mesto lečenja bolesnika, uvidom u cenu koštanja lečenja. Nekoliko faktora bitno utiče na tu odluku: kliničko iskustvo, procena stepena težine pneumonije, procena rizika od pojave sepse i akutne respiratorne insuficijencije, procena rizika od mortaliteta i socio-ekonomski uslovi zdravstvenog sistema i bolesnika, uz sagledavanje značaja pridruženih bolesti i njihovog uticaja na tok bolesti. Zbog

manjeg broja parametara i jednostavnije primene CURB-65 model je zaživeo u mnogim ustanovama. Međutim, senzitivnost i specifičnost ni ovog prediktivnog modela nije uvek zadovoljavajuća. Mnogi autori pokušavaju da procene koliko nam zaista preporučeni prediktivni modeli mogu pomoći u pravovremenoj odluci, uz sagledavanje svih njihovih nedostataka (225)? Upravo zbog toga, stalno se traga za novim biomarkerima, koji u kliničkoj praksi mogu kliničaru mnogo jednostavnije pomoći u odluci - gde lečiti bolesnika i kada započeti ili prekinuti antibiotsku terapiju (220).

1.7.0. PRIMENA BIOMARKERA U PROGNOZI VSP

Markeri inflamacije još uvek nisu prihvaćeni kao validni parametri u proceni rizika od mortaliteta i stepena težine VSP, odmah tokom prvog pregleda bolesnika. Međutim, pored postojećih prediktivnih modela, neki laboratorijski parametri se već koriste u proceni stepena težine bolesti i u praćenju toka bolesti. U literaturi nalazimo značaj inicijalnih vrednosti i dinamike CRP (82, 83, 85, 86, 91, 226), prokalcitonina (82, 227, 228), proadrenomedulina (229), copeptina (230), proatrialnog natriuretičkog peptida, preadrenomodulina i provasopresina (231, 232). Kruger sa saradnicima posebno ukazuje na korelaciju nekih laboratorijskih parametara sa stepenom težine VSP (231, 232, 233). Kontrolne vrednosti CRP predstavljaju dobar pokazatelj efikasnosti i procene odgovora na terapiju (82, 85, 226). Neki autori navode dobru korelaciju prokalcitonina sa niskim rizikom od mortaliteta, i ističu njegovu efikasnost u odluci za ambulantno lečenje bolesnika (228, 234)

Mnogi prediktivni modeli su koncipirani sa ciljem da se izdvoje bolesnici sa povišenim rizikom od mortaliteta tokom hospitalizacije ili u toku narednih 30 dana. Najčešće korišćeni prognostički modeli u pulmološkoj praksi su PSI i CURB-65 model. Ali, nijedan prediktivni model ne može zameniti kliničko praćenje bolesnika, i uvek pomoći u donošenju odluke o mestu lečenja bolesnika. Prikazane studije pokazuju da se korišćenjem PSI prediktivnog modela odvaja samo 30-60% bolesnika sa niskim rizikom od mortaliteta. Ograničenje ovih prediktivnih modela nastaje kao posledica njihove velike zavisnosti od starosti bolesnika, a mnogo manjeg razmatranja nekih pridruženih bolesti i socijalnog statusa bolesnika. Sa druge strane, prediktivni modeli su opterećeni velikim brojem razmotrenih parametara. Potreba za hospitalizacijom na odeljenju intenzivne nege nije uvek precizno definisana ovim prediktivnim modelima (235). PSI prediktivni model je nešto senzitivniji u proceni rizika od mortaliteta i stepena težine VSP, ali je CURB-65 mnogo jednostavniji za primenu (236). Među prediktivnim modelima koji se koriste, samo SMART-COP scor model

pomaže u odluci za hospitalizovanjem bolesnika na odeljenju intenzivne nege. Nijedan preporučeni prognostički model nije pokazao apsolutnu senzitivnost i specifičnost. Kombinacija dva ili više biomarkera, može dati poseban dijagnostički i prognostički značaj u tretmanu VSP, po rezultatima mnogih studija (233, 234). Zato se od nekih biomarkera, uz kliničko praćenje bolesnika, očekuje da budu adekvatni pomoćni parametri ovim prediktivnim modelima u lečenju i praćenju bolesnika sa VSP (237-239).

Vanbolnički stečena pneumonija je ozbiljan zdravstveni problem širom sveta. Uprkos dostignućima u terapiji, smrtnost od ove bolesti je još uvek velika. Značajno interesovanje je fokusirano na ranoj identifikaciji bolesnika sa VSP koji zahtevaju prijem i lečenje na odeljenje intenzivne nege. Ozbiljnost procene toka i ishoda VSP je važan vodič za kliničara, u proceni mesta lečenja bolesnika i korišćenju empirijske antibiotske terapije ili antibiotika širokog spektra. Klinički prediktivni modeli se upotrebljavaju u poslednjih 15 godina (239, 240). Značaj uvođenja biomarkera kao prognostičkih parametara teške VSP, bez obzira da li se koriste sami ili u kombinaciji sa prediktivnim modelima, se još uvek ispituje. Prediktivni modeli koji sa visokim stepenom senzitivnosti i specifičnosti predviđaju ishod VSP i potrebu za posebnim načinom lečenja, još uvek ne postoje. Uporedna kombinacije biomarkera i prediktivnih modela su verovatno najbolji pristup u sagledavanju teške VSP (241- 243).

2. Radna hipoteza

Na osnovu postojećih rezultata istraživanja o potencijalnom dijagnostičkom i prognostičkom značaju serumskog amiloida A, prokalcitonina i D-dimera kod bolesnika sa vanbolnički stečenom pneumonijom, postavljena je sledeća nulta i radna hipoteza:

1. Ho (nulta)hipoteza

Kod bolesnika sa VSP utvrđene vrednosti serumskog amiloida A, prokalcitonina i D-dimera :

- nemaju dijagnostički značaj
- ne korelišu sa brojem leukocita, CRP i kliničkim tokom bolesti
- ne pokazuju korelaciju sa stepenom težine bolesti i povećanim rizikom od mortaliteta

Ako se i utvrdi postojanje određenog stepena zavisnosti, ona nije posledica dejstva sistemskog faktora (zavisnih komponenti), već je slučajnog karaktera, tj. nije statistički značajna.

2. HA1 (radna) hipoteza

Kod bolesnika sa VSP utvrđene vrednosti serumskog amiloida A, prokalcitonina i D-dimera :

- imaju dijagnostički značaj
- korelišu sa brojem leukocita, CRP i kliničkim tokom bolesti
- pokazuju korelaciju sa stepenom težine bolesti i povećanim rizikom od mortaliteta

3. Cilj rada

- 🍷 Ispitati značaj vrednosti serumskog amiloida A i prokalcitonina kao parametara u dijagnozi VSP, uz određivanje njihove senzitivnosti i specifičnosti
- 🍷 Ispitati stepen korelacije vrednosti serumskog amiloida A, prokalcitonina i D-dimera sa standardnim markerima inflamacije (CRP i broj leukocita) kod bolesnika sa VSP
- 🍷 Ispitati značaj vrednosti serumskog amiloida A, prokalcitonina i D-dimera u određivanju stepena težine bolesti i prognozi VSP
- 🍷 Ispitati značaj vrednosti D-dimera kao parametra u dijagnozi i prognozi VSP teškog stepena, uz određivanje njegove senzitivnosti i specifičnosti
- 🍷 Ispitati korelaciju vrednosti D-dimera i prokalcitonina sa preporučenim prediktivnim modelima za procenu nepovoljnog toka bolesti i rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP

4. Materijal i metode

Istraživanje je obavljeno po tipu prospektivne kliničke studije, kod 129 bolesnika sa dijagnostikovanom vanbolnički stečenom pneumonijom (VSP). Kontrolnu grupu je činilo 30 zdravih ispitanika. Bolesnici su lečeni i ispitivani u Klinici za plućne bolesti, Knez Selo, u periodu od novembra 2010. do marta 2013. god.

4.1. KRITERIJUMI ODABIRA ISPITANIKA

Inkluzioni kriterijumi: za odabir ispitanika u istraživanje-studiju su bili:

1. Prisutna akutna infekcija plućnog parenhima, stečena u okolnostima životne zajednice, kod imuno kompetentnih osoba, koje nisu bolnički lečene u poslednjih 14 dana pre pojave simptoma bolesti.
2. Prisutni simptomi bolesti, karakteristični za akutnu infekciju plućnog parenhima: kašalj sa i bez ekspektoracije (kod nekih ispitanika i sa pojavom hemoptizija), bol u grudima, otežano disanje, povišena telesna temperatura i opšti simptomi (zamor, bolovi u mišićima i zglobovima, glavobolja, gubitak apetita, slabost, dijareja, mučnina i povraćanje, pojačano noćno znojenje, malaksalost i konfuzija).
3. Izmenjen auskultatorni nalaz na plućima, sa promenom disajnog šuma i/ili pojavom inspirijumskih pukota.
4. Pojava pneumonične senke na radiografiji pluća, koja se ne može objasniti prisustvom druge bolesti.

Eksluzioni kriterijumi: za isključivanje ispitanika iz istraživanja-studije su bili:

1. Utvrđena embolija pluća tokom bolničkog lečenja.
2. Utvrđena tromboza ili flebitis vena donjih ekstremiteta tokom bolničkog lečenja.
3. Utvrđena maligna bolest pluća tokom bolničkog lečenja.
4. Korišćenje oralne antikoagulantne terapije zbog embolije pluća, tromboze i tromboflebitisa utvrđenih u poslednjih godinu dana.

5. Direktnom mikroskopijom pozitivan nalaz na Mycobacterium tuberculosis, u razmazu sputuma obojenog po Zeihl-Neelsen-u.
6. Kultivacijom sputuma izolovan Mycobacterium tuberculosis na Lowenstein-Jensen-ovoj podlozi.

4.2. KARAKTERISTIKE I GRUPISANJE ISPITANIKA

Ispitanici sa utvrđenom VSP (n = 129) su podeljeni u grupe u zavisnosti od:

1. Stepena težine bolesti

U zavisnosti od demografskih karakteristika, laboratorijskih analiza, fizikalnog i radiološkog nalaza, bolesnici su stratifikovani po PSI prediktivnom modelu (Šema 8; Tabela 6). Nakon toga su bolesnici u zavisnosti od broja poena, po kvantifikovanom stepenu težine VSP, podeljeni u sledeće grupe (Tabela7):

- **Laka VSP (PSI I i II)** (≤ 70 poena) (n = 35 bolesnika)
- **Srednje teška VSP (PSI III)** (70-90 poena) (n = 39 bolesnika)
- **Teška VSP (PSI IV i V)** (> 90 poena) (n = 55 bolesnika)

2. Ishoda lečenja

U zavisnosti od ishoda VSP bolesnici su podeljeni su u sledeće grupe:

- **VSP - povoljan tok bolesti** (n = 100 bolesnika)
- **VSP - sa komplikacijama** (n = 16 bolesnika)
- **VSP - umrli bolesnici** (n = 13 bolesnika)

3. Prisustva pridružernih bolesti

U zavisnosti od prisustva pridruženih bolesti, bolesnici sa VSP su podeljeni u grupe:

- **VSP sa pridruženim bolestima** (n = 106 bolesnika)
- **VSP bez pridruženih bolesti** (n = 23 bolesnika)

Kontrolnu grupu je predstavljalo 30 zdravih ispitanika.

4.3. PRAĆENJE BOLESNIKA I POSTAVLJANJE DIJAGNOZE VSP

Bolesnici sa utvrđenom VSP su nakon prijema na bolničko lečenje prošli kroz standardnu kliničku, radiološku, laboratorijsku i mikrobiološku obradu u cilju postavljanja dijagnoze bolesti. Dijagnoza VSP je postavljena po Smernicama za dijagnozu i lečenje VSP izdatim od strane BTS, ATS, IDAS (6, 9, 12, 52, 202).

- **Anamneza:** Prisustvo respiratornih simptoma bolesti (kašalj sa i bez ekspektoracije, hemoptizije, otežano disanje i bol u grudima) i opštih simptoma bolesti (povišena telesna temperatura, malaksalost, zamaranje, poremećaj sensorijuma); sa osvrtom na dužinu trajanja simptoma i podatak o korišćenju antibiotske terapije pre hospitalizacije.
- **Klinički nalaz:** Tokom pregleda utvrđeni: tahipneja, dispneja, herpes labijalis, perkutorna potmulost. Nad zonom potmulosti prisutan auskultatorno izmenjen disajni šum, sa ili bez prisutnih inspirijumskih pukota.
- **Radiološko ispitivanje:** Kod svih bolesnika je urađena radiografija pluća prvog dana hospitalizacije. Kontrolna radiografija je urađena nakon 3-10 dana. Posterio-anteriorna i profilne radiografije pluća i srca su urađene u Odseku za radiologiju Klinike za plućne bolesti. Kompjuterizovana tomografija pluća je urađena kod pojedinih bolesnika, u Institutu za radiologiju KC Niš.
- **Laboratorijska analiza krvi i seruma:** Kod svih ispitivanih bolesnika je prvog dana hospitalizacije uzorkovana krv, i urađene su sledeće analize: kompletna krvna slika, standardne biohemijske analize krvi (urea, kreatinin, transaminaze, elektroliti), CRP, prokalcitonin, D-dimer i serumski amiloid A. Kontrolne analize krvi (CRP, broj leukocita, prokalcitonin i D-dimer) su urađene nakon pet (± 2) dana lečenja. Kod pojedinih bolesnika koji su imali nižu saturaciju hemoglobina kiseonikom (Sat O₂ < 92%), urađene su i gasne analize arterijske krvi (pH, pO₂, pCO₂, Sat O₂);).
- **Mikrobiološka analiza uzetih uzoraka** (sputum, bronhijalni lavat, peuralni punkt, krv): Sputum za mikrobiološku i mikološku analizu je uzorkovan u prvih 24 sati nakon prijema na bolničko lečenje. Kod bolesnika koji su hospitalizovani tokom neradnih dana, sputum je uzorkovan prvog radnog dana nakon prijema (a najkasnije u okviru prvih 72 h od početka bolničkog lečenja). Kod ambulantno lečenih bolesnika sputum je uzorkovan prvog dana pregleda bolesnika. Kontrolna mikrobiološka analiza sputuma je rađena po potrebi, u zavisnosti od kliničkog toka i rezultata prvih analiza.

Bronhijalni lavat i pleuralni punktati su uzorkovani neposredno nakon urađene procedure. Krv za hemokulturu je uzorkovana kod pojedinih bolesnika (kod sumnje na bakterijemiju i sepsu). Mikrobiološke analize su sprovedene u Odseku za mikrobiologiju u Klinici za plućne bolesti.

- **Bronhološko ispitivanje:** Kod pojedinih ispitivanih bolesnika je urađeno bronhološko ispitivanje zbog: nezadovoljavajuće radiološke regresije, nezadovoljavajućeg kliničkog toka i radi uzimanja uzoraka za mikrobiološka ispitivanja. Tokom bronhoskopije su rađene: eksploracija bronhijalnog stabla sa četkastom biopsijom (za citološku analizu); uzimanje bronhijalnog lavata (za mikrobiološku i citološku analizu); bronhijalna i transbronhijalna biopsija (za patohistološku analizu). Bronhoskopija je sprovedena u Odseku za bronhoskopiju Klinike za plućne bolesti u Knez Selu. Patohistološka i citološka analiza uzetih uzoraka su rađene u Institutu za patologiju KC Niš.
- **Ultrasonografski pregled abdomena** (sa sagledavanjem supradijafragmalnog prostora): kod bolesnika sa zasenčenjem kostofreničnih uglova na radiografiji pluća, radi utvrđivanja prisustva povećane količine slobodne tečnosti u pleuralnom prostoru. Ultrasonografski pregled abdomena i supradijafragmalnih prostora je urađen u Klinici za onkologiju u Knez Selu
- **Dijagnostička i terapijska torakocenteza:** kod bolesnika sa klinički, radiološki i/ili ultrasonografski utvrđenom većom količinom slobodne tečnosti u pleuralnom prostoru i nezadovoljavajućom radiološkom regresijom na datu terapiju. Neposredno nakon načinjene procedure, evakuisani pleuralni punktati su poslani na: citološke, biohemijske i mikrobiološke analize (radi utvrđivanja etiologije pleuralnog izliva). Citološka obrada evakuisanog pleuralnog sadržaja je rađena u Institutu za patologiju, KC Niš.

Kod sumnje na postojanje kliničkih i radioloških znakova za mogući isključni kriterijum, kod pojedinih bolesnika sprovedena su i druga ispitivanja. Kod sumnje na emboliju pluća - urađena je kompjuterizovana tomografija plućnih arterija i/ili perfuziona scintigrafija. Kod sumnje na trombozu ili tromboflebitis - urađen je dopler ultrasonografski pregled krvnih sudova donjih ekstremiteta. Rutinski je kod svih bolesnika rađena direktna mikroskopija razmaza tri jutarnja sputuma, obojenih po *Ziehl-Neelsen*, i zasejavanje istih uzoraka na *Lowestain-Jensen* kulturu (radi isključivanja specifičnog zapaljenskog procesa na plućima). Kod sumnje na maligni proces ili bolest druge etiologije urađeno je bronhološko ispitivanje.

4.4. LABORATORIJSKE ANALIZE KRVI I SERUMA

Laboratorijske analize krvi i seruma su urađene kod svih bolesnika sa VSP, prvog dana, i ponavljane petog (± 2) dana bolničkog lečenja. Kod svih zdravih ispitanika (kontrolna grupa) laboratorijske analize krvi su urađene jedanput. Analize uzorkovane krvi su sprovedene u Centru za medicinsku biohemiju KC Niš (kompletna krvna slika i biohemijske analize krvi i seruma), i u hematološkoj laboratoriji Klinike za hematologiju (D-dimer).

Od hematoloških analiza urađene su:

- Kompletna krvna slika sa leukocitarnom formulom - metodom spektrofotometrije, na hematološkom analizatoru, Analyzer AVL 816, USA.
- D-dimer - kvantitativnom lateks metodom, na Analyzer Coagulometar ACL 2000.

Od biohemijskih analiza urađene su:

- C-reaktivni protein (CRP), kvantitativnom turbidimetrijskom metodom, Olympus AU 400, Japan.
- Prokalcitonin (PCT), imunoluminometrijskom metodom (LUMI test, BRAHMS, Diagnostica, Berlin, Germany), Analyzer Modular Analytics E 170.
- Serumski amiloid A, nefelometrijskom metodom, na aparatu Dade Bering BEN II.

Sve navedene metode hematološkog i biohemijskog ispitivanja krvi i seruma, su prihvaćene od strane međunarodne federacije za kliničku hemiju (International Federation for Clinical Chemistry - IFCC).

4.5. STATISTIČKA OBRADA REZULTATA

Statistička obrada dobijenih rezultata je izvedena korišćenjem statističkih programa Origin 50, Sigma Stat 3,5 i MedCalc. Rezultati su prezentovani kao srednje vrednosti \pm standardna devijacija i kao medijane. Dijagnostička i prognostička vrednost određenih parametara prikazana je *ROC* (Receiver Operating Characteristic) krivuljom, uz izračunatu specifičnost, senzitivnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost, interval poverenja i koeficijent analize studije. Dijagnostička i prognostička vrednost određenih parametara je definisana graničnom vrednošću (*cut of vrednost*) i površinom ispod krivulje (*AUC- Area Under the Curve*). Statistički značajna razlika između dijagnostičkih i prognostičkih

vrednosti određenih parametara je definisana razlikom između površina ispod krivulje (ΔAUC), a određena je metodom *DeLong* i saradnika. Statistička značajnost između srednjih vrednosti ispitivanih grupa je testirana Student-ovim t-testom i ANOVA testom. Za testiranje razlike između medijana korišćen je Mann-Whitney Rank Sum test, a između više varijabli Kruskal-Wallis Sum testom. Za utvrđivanje stepena međuzavisnosti između dve varijable korišćen je Pearson-ov koeficijent linearne korelacije. Rezultati statističke analize prikazani su tabelarno i grafički.

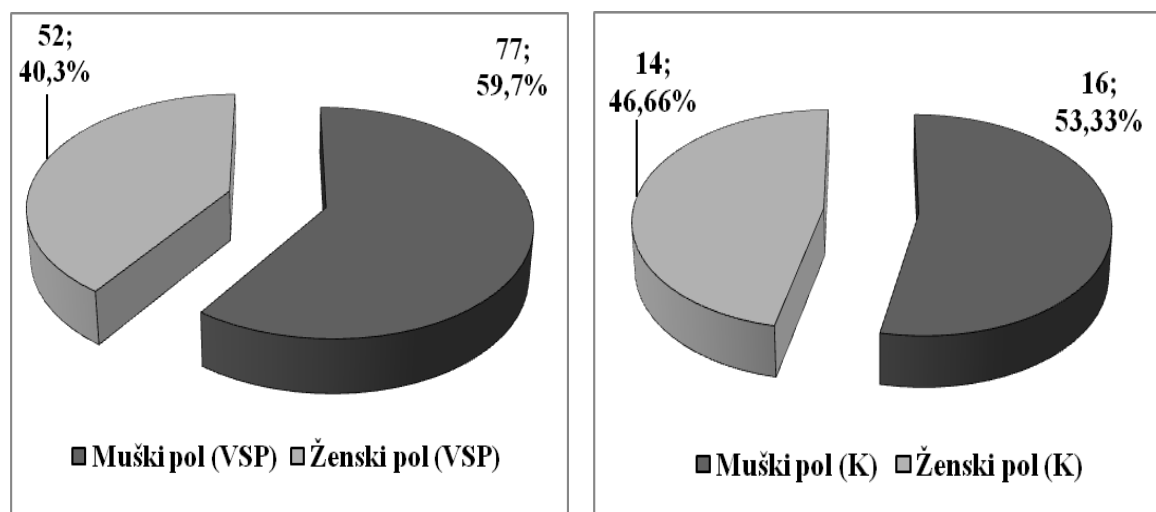
Statistička validnost rezultata izražena je na osnovu standardnih nivoa verovatnoće za $p < 0,05$; $p < 0,01$ i $p < 0,001$.

5. Rezultati

5.1. KARAKTERISTIKE BOLESNIKA

Ispitivanjem je obuhvaćeno 129 bolesnika sa dijagnostikovanom vanbolnički stečenom pneumonijom (VSP). Kontrolnu grupu je predstavljalo 30 zdravih osoba.

Prosečna starost bolesnika sa VSP je bila $64,83 \pm 13,32$ godina (u rasponu od 19 do 87 godina). U ovoj grupi bolesnika je bilo 77 (59,69 %) osoba muškog pola i 52 (40,31%) osobe ženskog pola (Grafikon 2).



Grafikon 2. Raspodela po polu u grupi bolesnika sa utvrđenom VSP i u kontrolnoj grupi (K)

Kontrolnu grupu je činilo 30 zdravih osoba, prosečne starosti od $47,34 \pm 12,13$ godina (u rasponu od 21 do 63 godina). U kontrolnoj grupi je bilo 14 žena (46,66%) i 16 muškaraca (53,33%) (Grafikon 2).

Bolesnici sa VSP su na osnovu dobijenih poena raspodeljeni u grupe u zavisnosti od procenjenog stepena težine VSP i predviđenog rizika od mortaliteta, po preporučenom PSI (Pneumonia Severity Index) prediktivnom modelu. Broj ispitivanih i raspoređenih bolesnika po grupama u odnosu na stepen težine pneumonije, njihova prosečna starost i distribucija po polu su prikazani u Tabeli 8.

Za dalju analizu dobijenih laboratorijskih rezultata bolesnici sa VSP su podeljeni u 3 grupe, po preporuci PORT istraživačkog tima, u zavisnosti od mesta gde se oni trebaju lečiti (Tabela 9).

Tabela 8. Distribucija bolesnika sa VSP stratifikovanih po PSI prediktivnom modelu

Rizična grupa PSI	Broj poena	Broj bolesnika (n)	Prosečna starost n ± SD (god)	Pol (Ž / M)
PSI I		11	39,4 ± 10,6	4 / 7
PSI II	< 70	24	58,1 ± 9,4	14 / 10
PSI III	70 - 90	39	68,9 ± 10,1	21 / 18
PSI IV	90 - 130	43	68,3 ± 9,9	11 / 32
PSI V	> 130	12	75,3 ± 7,9	2 / 10
Ukupno		129	64,8 ± 13,32	52 / 77

Bolesnici koji su se po preporukama trebali lečiti ambulantno (laka VSP) su bolesnici koji su stratifikovani kao PSI I i PSI II. Bolesnici koji su se lečili na kliničkom odeljenju (srednje teška VSP) su stratifikovani kao PSI III. Bolesnici koji su se lečili na odeljenju intenzivne nege (teška VSP) su stratifikovani kao PSI IV i PSI V. Prosečna starost ovako grupisanih bolesnika i njihova distribucija po polu je prikazana u Tabeli 9.

Tabela 9. Distribucija bolesnika sa VSP u zavisnosti stepena težine pneumonije

Rizična grupa PSI	Stepen težine VSP	Broj bolesnika (n)	Prosečna starost n ± SD (god)	Pol (Ž / M)
PSI I i II	Laka VSP	35	52,2 ± 13,1	18/17
PSI III	Srednje teška VSP	39	68,9 ± 10,1	21/18
PSI IV i V	Teška VSP	55	69,6 ± 9,3	13/42
Ukupno		129	64,8 ± 13,3	52/77

Među analiziranim bolesnicima sa VSP bio je 71 (55,04%) bolesnik koji je imao 65 ili više godina. U grupi lake VSP (PSI I i II) bilo je 5 (14,28%) bolesnika starijih od 65 godina; u grupi srednje teške VSP (PSI III) - 27 (69,23%) bolesnika i u grupi teške VSP (PSI IV i V) - 35 (70,91%) bolesnika starijih od 65 godina.

U ispitivanoj grupi bolesnika sa VSP, 65 bolesnika (50,38%) se prilikom davanja anamnestičkih podataka izjasnilo kao nepušač ili nepušač unazad 5 godina. U kontrolnoj grupi 18/30 osoba se izjasnilo kao nepušač, ili nepušač unazad 5 godina. Najviše pušača je bilo u grupi bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) i to 19/35 (54,3%) i teškom VSP (PSI IV i V) i to 30/55 (54,5%). U obe grupe bolesnika dominirale su osobe muškog pola sa 58,5% (10/17), odnosno 61,9% (26/42).

Među analiziranim bolesnicima sa VSP, kod 16 bolesnika je došlo do pojave komplikacija tokom bolničkog lečenja, 13 bolesnika nije preživelo, dok je kod 100 bolesnika registrovan povoljan tok bolesti. Među bolesnicima koji nisu preživeli 12/13 (92,31%) je

imalo 65 ili više godina. Umrlo je 3,85% lečenih osoba ženskog pola i 14,29% lečenih osoba muškog pola. Distribucija bolesnika po toku bolesti je prikazana u tabeli 10.

Tabela 10. Distribucija bolesnika sa VSP u zavisnosti od toka bolesti

Bolesnici sa VSP	Broj bolesnika n (%)	Prosečna starost n ± SD (god)	Pol (Ž / M)
Povoljan tok bolesti	100 (77,50)	64,03 ± 13,98	42 / 58
Komplikacije	16 (12,43)	61,68 ± 8,21	8 / 8
Umrli	13 (10,07)	74,92 ± 8,32	2 / 11
Ukupno	129 (100,0)	64,81 ± 13,32	52 / 77

Kod 16 bolesnika sa VSP su tokom bolničkog lečenja utvrđene komplikacije bolesti. Kod 3 bolesnika su registrovane dve komplikacije istovremeno, a kod 3 bolesnika tri komplikacije bolesti. Verifikovane komplikacije su prikazane u tabeli 11.

Tabela 11. Utvrđene komplikacije bolesti kod bolesnika sa VSP

Komplikacija	Broj bolesnika (n)
Parapneumonični izliv	9
Radiološka progresija pneumonične senke	6
Apscedirajuća pneumonija	3
Apsces	2
Bubrežna insuficijencija teškog stepena	3
Empijem	1
Pneumotoraks	1

U grupi bolesnika sa VSP 106 (82,17%) bolesnika je imalo jednu ili više pridruženih bolesti. Distribucija bolesnika po polu i prosečna starost bolesnika, u zavisnosti od prisutnih pridruženih bolesti je prikazana u Tabeli 12.

Tabela 12. Distribucija bolesnika sa VSP u zavisnosti od prisustva pridruženih bolesti

Bolesnici sa VSP	Broj bolesnika n (%)	Prosečna starost n ± SD (god)	Pol (Ž / M)
Bez pridruženih bolesti	23 (17,83)	48,96 ± 13,02	9 / 14
Sa pridruženim bolestima	106 (82,17)	67,62 ± 10,39	43 / 63
Ukupno	129 (100,0)	64,81 ± 13,32	52 / 77

Najviše bolesnika je imalo pridružene kardiovaskularne bolesti, opstruktivnu bolest pluća, respiratornu insuficijenciju, šećernu bolest, bolest bubrega i druge bolesti (Tabela 13).

Tabela 13. Učestalost pridruženih bolesti kod bolesnika sa VSP

Pridružena bolest	Broj bolesnika	Pridružene bolesti %	Ukupan broj bolesnika (%)
<i>Hypertensio arterialis</i>	51	48,11	39,53
<i>Morbus pulmonis obstructivus chronicus</i>	42	39,62	32,56
<i>Diabetes mellitus</i>	26	24,53	20,16
<i>Arrhythmiae cordis</i>	21	19,81	16,28
<i>Insufficiens cordis</i>	12	11,32	9,31
<i>Insufficiens respiratoria</i>	10	9,43	7,75
<i>Neoplasma</i>	9	8,49	6,98
<i>Status post infarctus cerebri</i>	9	8,49	6,98
<i>Ulcus (ventriculi/ duodenii)</i>	8	7,55	6,21
<i>Insuffitientio renuum ch. et asotemia</i>	7	6,61	5,43
<i>Angina pectoris</i>	5	4,72	3,88
<i>Status post infactus myocardii</i>	5	4,72	3,88
<i>Anemia</i>	5	4,72	3,88
<i>Asthma bronchiale</i>	4	3,77	3,11
<i>Sy psichoorganicum</i>	4	3,77	3,11
<i>Calculus vesicae feleae</i>	3	2,83	2,32
<i>Status post implantationem by-pass graft</i>	3	2,83	2,32
<i>Status post implantationem stenti</i>	2	1,89	1,55
<i>Aethilismus</i>	2	1,89	1,55
<i>Laesio hepatis</i>	2	1,89	1,55
<i>Sequela tuberculosis</i>	2	1,89	1,55
<i>Bronchiectasiae</i>	2	1,89	1,55
<i>St post empyema pleurae aa II</i>	1	0,94	0,78
<i>Insuffitientio valvulae aortae</i>	1	0,94	0,78
<i>Status post splenectomia</i>	1	0,94	0,78
<i>Fibrosis pulmonis</i>	1	0,94	0,78
<i>Status post implantationem pace maker</i>	1	0,94	0,78

Svi bolesnici, kod kojih su utvrđene komplikacije, su imali jednu ili više pridruženih bolesti. Najčešće pridružene bolesti su bile: *Hypertensio arterialis* (8 bolesnika), *Diabetes mellitus* (7 bolesnika) i opstruktivna bolest pluća (6 bolesnika).

Kod svih bolesnika koji su umrli, utvrđeno je prisustvo jedne ili više pridruženih bolesti. Najčešća pridružena bolest je bila: *Hypertensio arterialis* (5 bolesnika), *Cardiomiopathia chronica ischaemica* (5 bolesnika), *Status post CVI* (5 bolesnika), *Ulcus ventriculi/ duodeni* (3 bolesnika), *Arrhitmia cordis* (2 bolesnika), *Diabetes mellitus* (2 bolesnika), *Neoplasma* (2 bolesnika), *Insuffitientio renis* (2 bolesnika), *Laesio hepatis* (1 bolesnika), *Aethilismus* (1 bolesnik) i *Sy psihoorganicum* (1 bolesnik). Kod dva bolesnika smo ispitivanjem plućne funkcije utvrdili hroničnu opstruktivnu bolest pluća. Kod jednog

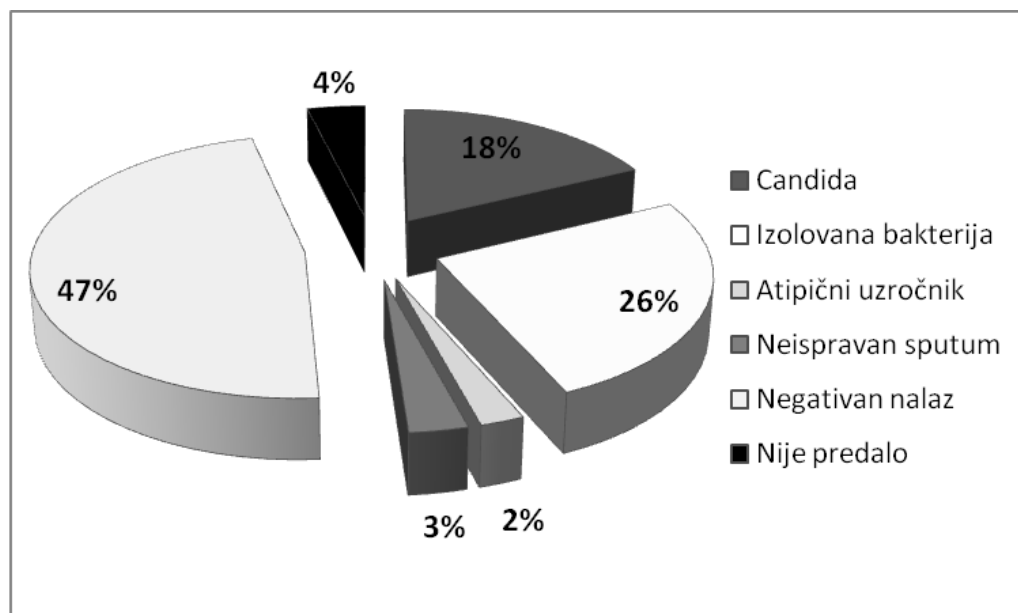
bolesnika smo utvrdili restriktivni poremećaj plućne ventilacije. Kod ostalih bolesnika teško opšte stanje nakon prijema i tokom hospitalizacije nije dozvoljavalo ovakvo ispitivanje. Kod 9 bolesnika smo na prijemu gasnim analizama verificovali respiratornu insuficijenciju srednje teškog i teškog stepena.

Pre hospitalizacije 72/129 (55,8%) bolesnika sa VSP je ambulantno koristilo antibiotsku terapiju u oralnom ili parenteralnom obliku (najmanje 3 dana pre hospitalizacije ili uključivanja u analizu). Kod 57/129 (44,2%) smo dobili podatak da nisu lečeni pre hospitalizacije antibioticima.

Kod 32/129 (24,81%) bolesnika sa VSP je zbog sporije radiološke regresije sprovedeno je bronhološko ispitivanje. Kod 10/129 (7,75%) bolesnika je uzet uzorak tkiva pluća za patohistološku analizu. U analiziranom materijalu nije bilo tumorskih ćelija.

5.2. ETIOLOGIJA VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE

Kod svih bolesnika sa VSP je sprovedena mikrobiološka i mikološka analiza sputuma. Kod 36/129 (27,91%) bolesnika sa VSP je izolovan uzročnik bolesti. Kod 33/129 (25,6%) bolesnika je izolovana bakterija iz sputuma ili bronhijalnog lavata, pri čemu su kod 4 bolesnika izolovane po 2 bakterije. Kod 29/129 (22,48%) bolesnika je izolovana po jedna bakterija iz predatih uzoraka (Grafikon 3).



Grafikon 3. Rezultati mikrobiološke analize sputuma i bronhijalnog lavata

Kod 3 bolesnika je serološkom analizom krvi utvrđen atipični uzročnik bolesti i to: kod 2 bolesnika *Chlamidia pneumoniae* a kod jednog bolesnika *Mycoplasma pneumoniae*. U analiziranim uzorcima evakuisane pleurale tečnosti (7 uzoraka) nije bilo izolovanih uzročnika bolesti. Kod 23 bolesnika iz sputuma je izolovana gljivica iz roda *Candida* i to: kod 21 bolesnika *Candida albicans*, jednog bolesnika *Candida crusei* i kod jednog bolesnika *Candida glabrata*, ali se one nisu smatrale uzročnikom bolesti. Bilo je 5 uzoraka koji su bili neispravni (nisu zadovoljavali kriterijume ispravnog sputuma, ukazivali su na prisustvo salive). Četiri bolesnika zbog neproduktivnog kašlja nije dalo uzorak na analizu.

Među izolovanim bakterijama iz sputuma i bronhijalnog lavata dominirale su Gram-negativne bakterije (72,9%). Najčešće je izolovan *Acinetobacter sp*, *Serratia* i *Klebsiella pneumoniae* i *species*. Iz grupe Gram-pozitivnih bakterija najčešće je izolovan *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus* (Tabela 14).

Tabela 14. Mikrobiološka analiza sputuma i bronhijalnog lavata kod bolesnika sa VSP

Izolovana bakterija	„Gram +“ bakterija (n)	„Gram –“ bakterija (n)	Ukupno (n)
<i>Acinetobacter spesiec</i>		5	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4		
<i>Staphylococcus aureus</i> i <i>species</i>	3		
<i>Serratia</i>		3	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> i <i>species</i>		3	
<i>Haemophilus influenzae</i> i <i>spec</i>		3	
<i>Proteus mirrabilis</i> i <i>species</i>		2	
<i>Enterococcus species</i>		2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2	
<i>Moraxella catharalis</i>		2	
<i>Escherichia coli</i>		2	
<i>Providentia</i>		2	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1		
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	1		
<i>Citrobacter</i>		1	
<i>Streptococcus β haemoliticus</i>	1		
Ukupno n (%) :	10 (27,1%)	27 (72,9%)	37 (100,0%)

Kod 61 bolesnika sa VSP mikrobiološkom analizom datih uzoraka nismo dobili pozitivan rezultat (Grafikon 3).

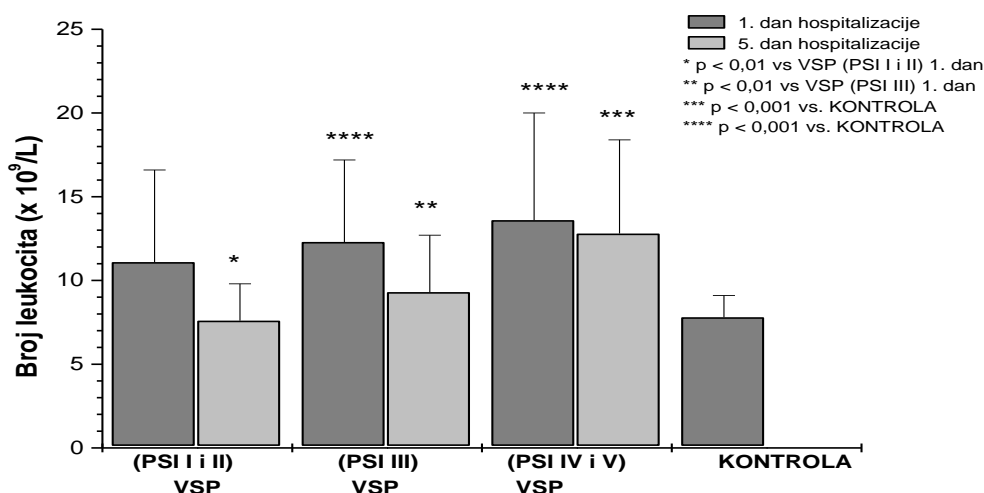
5.3. REZULTATI LABORATORIJSKIH ANALIZA KRVI I SERUMA

5.3.1. Broj leukocita

Kod svih ispitivanih bolesnika sa VSP određivan je broj leukocita prvog i petog (± 2) dana bolničkog lečenja. U grupi bolesnika sa VSP prvog dana lečenja izmeren je broj leukocita od $12,52 \pm 5,81 \times 10^9/L$ sa medijanom od $11,8 \times 10^9/L$. Vrednosti su bile statistički značajno veće u odnosu na broj leukocita u kontrolnoj grupi bolesnika ($7,81 \pm 1,3 \times 10^9/L$ sa medijanom od $7,81 \times 10^9/L$) ($p < 0,001$).

Bolesnici su raspoređeni u grupe po stepenu težine bolesti, određenom po PSI prediktivnom modelu. Nije bilo značajne linearne korelacije između broja leukocita i stepena težine bolesti određenog po PSI modelu ($r = 0,18836$; $p = 0,03254$).

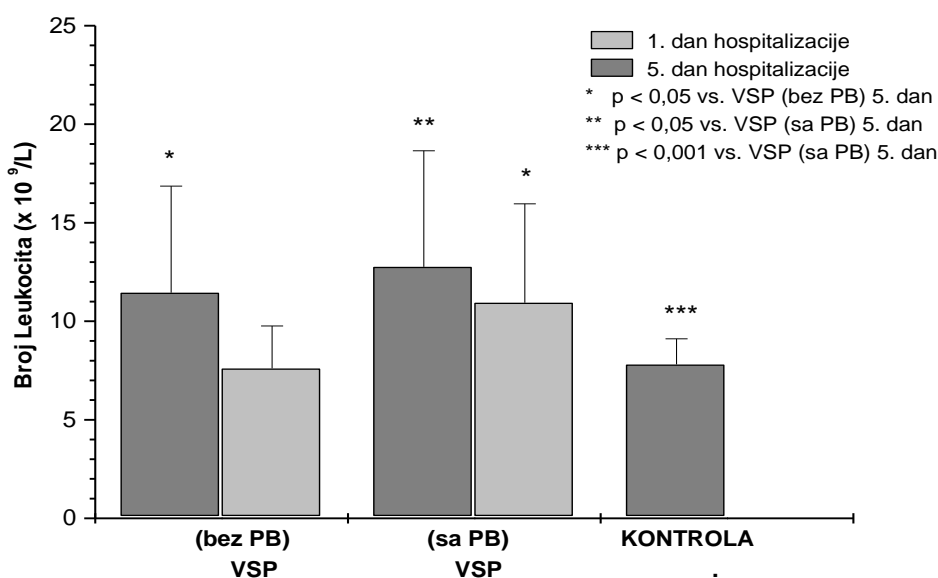
U grupi bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) vrednosti broja leukocita su bile $11,16 \pm 5,52 \times 10^9/L$, u grupi bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) su bile $12,26 \pm 4,96 \times 10^9/L$, dok su u grupi bolesnika sa teškom VSP (PSI IV i V) bile $13,57 \pm 6,41 \times 10^9/L$. Nije bilo statistički značajne razlike između broja leukocita u grupi bolesnika sa lakom VSP i bolesnika sa srednje teškom VSP ($p = 0,327$), kao ni između bolesnika sa teškom VSP ($p = 0,08$). Nije bilo ni statistički značajne razlike u broju leukocita između srednje teške i teške VSP ($p = 0,327$). Vrednosti broja leukocita kod bolesnika sa VSP su bile statistički značajno veće u odnosu na broj leukocita u kontrolnoj grupi, nezavisno od stepena težine pneumonije, i to laka VSP ($p = 0,0187$), srednje teška VSP ($p < 0,001$) i teška VSP ($p < 0,001$) (Grafikon 4).



Grafikon 4. Broj leukocita 1. i 5. dana hospitalizacije kod bolesnika sa VSP grupisanih u zavisnosti od stepena težine bolesti, i u kontrolnoj grupi

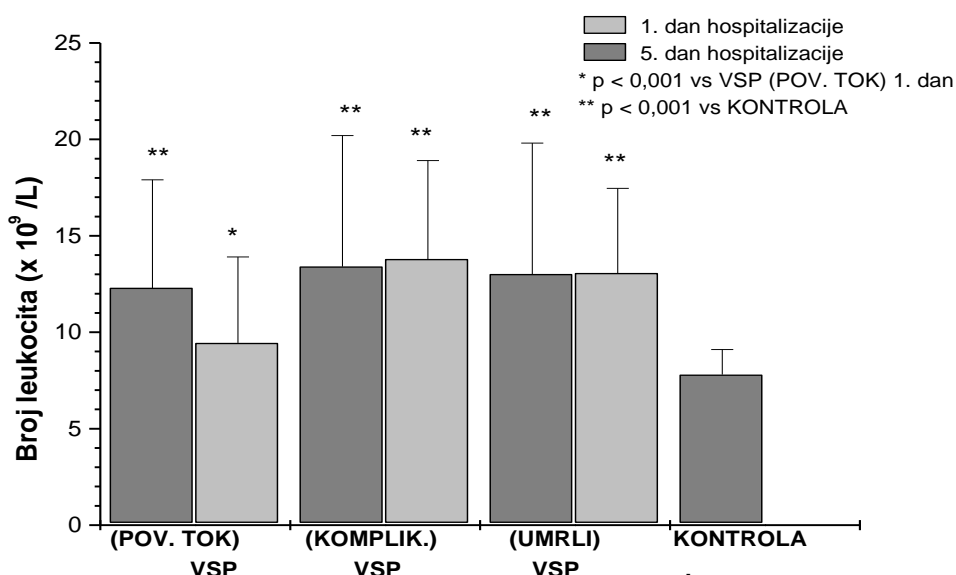
Nakon pet dana hospitalizacije vrednosti broja leukocita su statistički značajno opale samo u grupi bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) na $7,64 \pm 2,19 \times 10^9/L$ sa medijanom od $7,3 \times 10^9/L$ ($p = 0,002$); kao i u grupi bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) na $9,28 \pm 3,43 \times 10^9/L$, sa medijanom od $8,3 \times 10^9/L$ ($p = 0,005$). U grupi bolesnika sa teškom VSP (PSI IV i V) vrednosti leukocita su ostale visoke, i iznosile su $12,83 \pm 5,6 \times 10^9/L$ (medijana od $11,2 \times 10^9/L$) ($p = 0,599$). Nakon pet dana bolničkog lečenja u grupi bolesnika sa lakom i srednje teškom VSP vrednosti leukocita su opale zadovoljavajuće, i nije više postojala statistički značajna razlika sa kontrolnom grupom ($p = 0,722$) ($p = 0,171$) (Grafikon 4).

U grupi bolesnika koji nisu imali pridružene bolesti ($n = 23$) izmerene vrednosti leukocita su bile $11,45 \pm 5,41 \times 10^9/L$, sa medijanom od $9,4 \times 10^9/L$. Nakon 5 dana statistički su značajno opale na $7,62 \pm 2,15 \times 10^9/L$ ($p = 0,013$), i skoro da su se izjednačile sa vrednostima leukocita u kontrolnoj grupi ($p = 0,692$). U grupi bolesnika sa pridruženim bolestima vrednosti leukocita su bile $12,76 \pm 5,89 \times 10^9/L$ sa medijanom od $12,2 \times 10^9/L$, i nakon 5 dana statistički su značajno opale na $10,94 \pm 5,02 \times 10^9/L$ ($p = 0,02$). Nije bilo statistički značajne razlike u izmerenim vrednostima leukocita između ove dve grupe bolesnika prvog dana hospitalizacije ($p = 0,391$), ali je razlika uočena nakon 5. dana hospitalizacije ($p < 0,001$) (Grafikon 5).



Grafikon 5. Broj leukocita 1. i 5. dana hospitalizacije kod bolesnika sa VSP grupisanih u zavisnosti od prisustva pridruženih bolesti, i u kontrolnoj grupi

U grupi bolesnika koji su imali povoljan tok VSP (n = 100), prvog dana lečenja, broj leukocita je bio $12,31 \pm 5,67 \times 10^9/L$, sa medijanom $11,45 \times 10^9/L$ (Grafikon 6). Kod bolesnika sa komplikacijama bolesti broj leukocita je bio $13,44 \pm 6,8 \times 10^9/L$ sa medijanom od $13,1 \times 10^9/L$. Nije bilo statistički značajne razlike između ove dve grupe bolesnika ($p = 0,578$). Izmerena vrednost broja leukocita u grupi bolesnika koji nisu preživeli je bila $13,01 \pm 6,8 \times 10^9/L$ sa medijanom od $13,01 \times 10^9/L$, i nije bila statistički različita u odnosu na grupu bolesnika koji su imali komplikacije ($p = 0,859$), kao ni u odnosu na bolesnike koji su imali povoljan tok bolesti ($p = 0,574$). Nakon 5. dana vrednosti broja leukocita su statistički značajno opale samo u grupi bolesnika sa povoljnim tokom bolesti ($9,45 \pm 4,45 \times 10^9/L$, sa medijanom $9,1 \times 10^9/L$) ($p < 0,001$), i izjednačile su se sa brojem leukocita u kontrolnoj grupi ($p = 0,137$). U grupi bolesnika sa komplikacijama i bolesnika koji su umrli nije bilo statistički značajnog pada broja leukocita ($p = 0,862$) ($p = 0,982$) (Grafikon 6).



Grafikon 6. Broj leukocita 1. i 5. dana hospitalizacije kod bolesnika sa VSP grupisanih u zavisnosti od toka i ishoda bolesti, i u kontrolnoj grupi

Broj leukocita veći od $10,3 \times 10^9/L$ kao parametar u dijagnozi VSP, ima dijagnostički značaj, uz senzitivnost od 55,81% (95%CI; 46,8 – 64,5) i specifičnost od 100 % (95%CI; 88,4 - 100); uz pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV) od 100% (95%CI; 95 - 100) i negativnu prediktivnu vrednost (NPV) od 34,5% (95%CI; 24,6 - 45,4). Izračunata površina ispod krivulje (AUC) je $0,754 \pm 0,0367$ (95%CI; 0,680 – 0,819) i koeficijent jačine analize je bio 6,929 ($p < 0,0001$) (Tabela 15; Grafikon 16).

Broj leukocita veći od $16,5 \times 10^9/L$ kao parametar u dijagnozi VSP teškog stepena nije imao dijagnostički značaj. Analiza ima nisku senzitivnost od 34,55% (95%CI; 22,2 - 48,6) i specifičnost od 85,14% (95%CI; 75,0 - 92,3); uz pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV) od 63,3% (95%CI; 43,9 - 80,1) i negativnu prediktivnu vrednost (NPV) od 63,6% (95%CI; 53,4 - 73,3). Površina ispod krivulje iznosi $0,580 \pm 0,0524$ (95%CI; 0,49 - 0,666); ($z = 1,526$); ali analiza nije statistički značajna ($p = 0,1269$) (Tabela 15; Grafikon 17).

Tabela 15. Dijagnostička vrednost broja leukocita u dijagnozi VSP i VSP teškog stepena

Dijagnoza	Cut of ($\times 10^9$)	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	PPV (%)	NPV (%)	p
VSP	> 10,3	55,81	100,0	0,754	100,0	34,5	< 0,0001
Teška VSP	> 16,5	34,55	85,14	0,580	63,3	63,6	> 0,05

Broj leukocija veći od $14,7 \times 10^9/L$ kao parametar u proceni rizika od nastajanja nepovoljnog toka bolesti (komplikacije i smrtni ishod) nije imao zadovoljavajući prognostički značaj. Senzitivnost analize je niska 43,38% (95%CI; 23,5 - 61,1) a specifičnost je 73% (95%CI; 63,2 - 81,4); uz nisku pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV) od 30,8% (95%CI; 17 - 47,6) i negativnu prediktivnu vrednost (NPV) od 81,1% (95%CI; 71,5 - 88,6). Površina ispod krivulje je bila $AUC = 0,546 \pm 0,0650$ (95%CI; 0,456 - 0,634), sa niskim koeficijentom jačine analize ($z = 0,705$); i nije bila statistički značajna ($p = 0,4805$) (Tabela 16.).

Tabela 16. Značaj broja leukocita u prognozi nepovoljnog toka bolesti i smrtnog ishoda

Prognoza	Cut of ($\times 10^9$)	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	PPV (%)	NPV (%)	p
VSP	> 14,7	43,38	73,01	0,546	30,8	81,1	> 0,05
Smrtni ishod	> 16,1	38,40	75,86	0,541	15,2	91,7	> 0,05

Broj leukocita veći od $16,1 \times 10^9/L$ nije imao zadovoljavajući prognostički značaj kao parametar u proceni rizika od mortaliteta. Izračunata je senzitivnost od 38,4% (95%CI; 13,9 - 68,4) i specifičnost od 75,86 (95%CI; 67,0 - 83,3) uz nisku pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV) od 15,2% (95%CI; 5,1 - 31,9) i negativnu prediktivnu vrednost (NPV) od 91,7% (95%CI; 84,2 - 97,3). Površina ispod krivulje je bila $AUC = 0,541 \pm 0,0868$ sa intervalom poverenja (95%CI; 0,451-0,629); ali nije bila statistički značajna ($p = 0,6385$); Analiza je pokazala mali koeficijent jačine ($z = 0,470$) (Tabela 16).

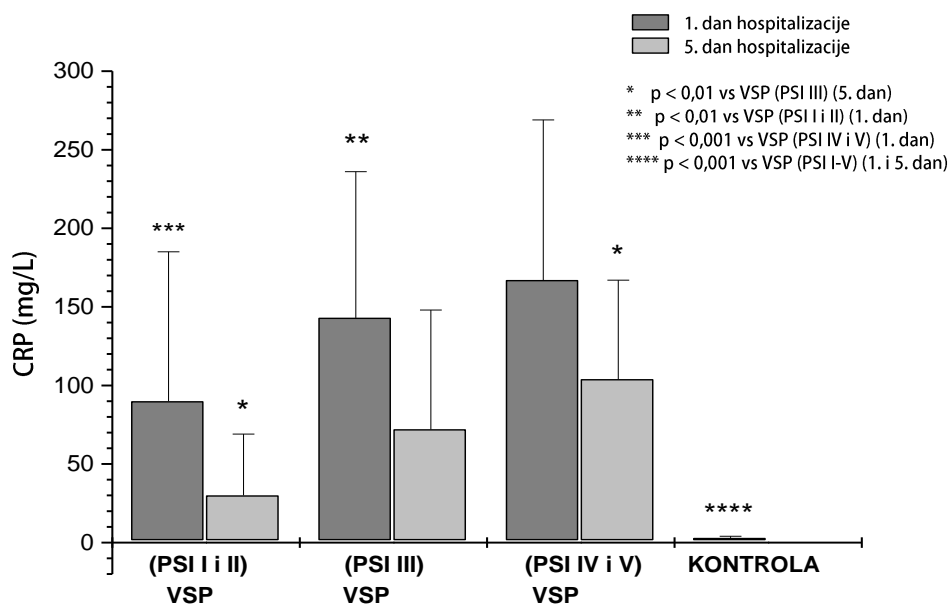
5.3.2. C- reaktivni protein

Kod bolesnika sa VSP izmeren je CRP prvog i petog (± 2) dana bolničkog lečenja. Izmerene vrednosti CRP prvog dana hospitalizacije su bile $140,24 \pm 103,36$ mg/L (medijana od 118,3 mg/L). Nakon 5 dana vrednosti CRP su statistički značajno opale na $74,96 \pm 69,09$ mg/L (medijana od 63,6 mg/L) ($p < 0,001$). U kontrolnoj grupi izmerene vrednosti CRP su bile statistički značajno niže, i iznosile su $2,15 \pm 1,44$ mg/L ($p < 0,0001$).

U grupi bolesnika kod kojih je izolovan uzročnik bolesti ($n = 36$) vrednosti CRP ($114,25 \pm 81,5$ mg/L; medijana 105,5 mg/L) se nisu statistički značajno razlikovale u odnosu na grupu bolesnika kod kojih nije izolovan uzročnik bolesti ($149,23 \pm 109,71$ mg/L; medijana 117,95 mg/L) ($p = 0,181$).

Bolesnici su bili raspoređeni u pet grupa (PSI I-V) u zavisnosti od stepena težine VSP po PSI modelu. Izmerena je linearna korelacija niskog stepena, između vrednosti CRP i stepena težine VSP određenog po PSI prediktivnom modelu ($r = 0,31851$; $p < 0,001$).

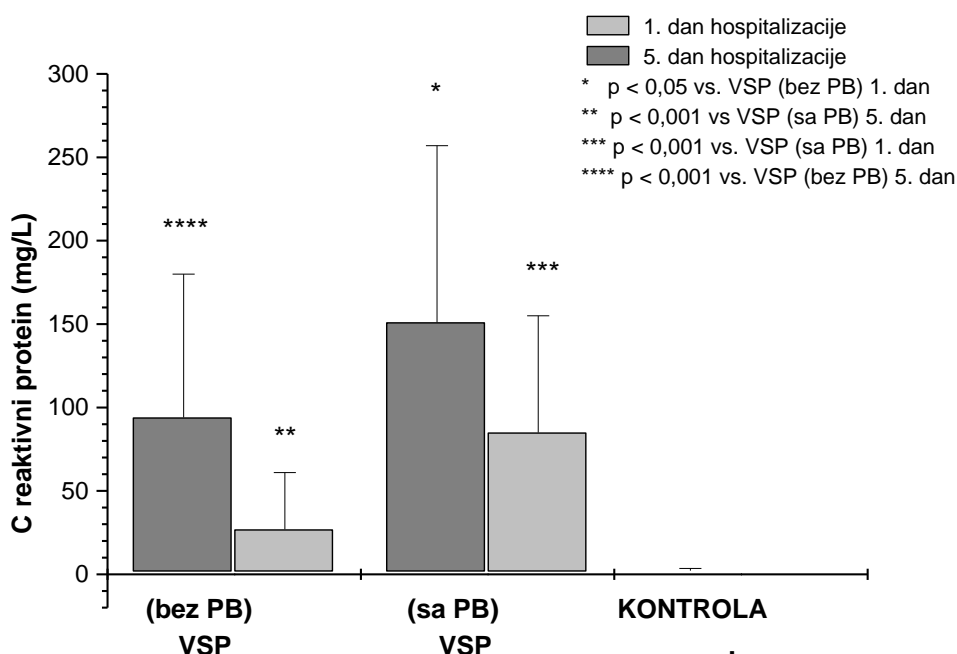
Najveće izmerene vrednosti CRP su bile u grupi bolesnika sa teškom VSP (PSI IV i V) prvog dana bolničkog lečenja ($167,12 \pm 102,99$ mg/L, sa medijanom od 137,1 mg/L). Nije bilo statistički značajne razlike između vrednosti CRP kod teške VSP (PSI IV i V) i srednje teške VSP (PSI III) ($144,13 \pm 93,13$ mg/mL; medijana 126 mg/mL) ($p = 0,335$) (Grafikon 7).



Grafikon 7. Vrednosti CRP 1. i 5. dana bolničkog lečenja kod bolesnika sa VSP grupisanih u zavisnosti od stepena težine bolesti, i u kontrolnoj grupi

Najniže vrednosti CRP su izmerene u grupi bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) i to $90,83 \pm 95,21$ mg/mL, i bile su statistički značajno manje u odnosu na srednje tešku VSP ($p = 0,003$) i tešku VSP ($p < 0,001$). Petog dana hospitalizacije u grupi bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) vrednosti CRP su iznosile $30,86 \pm 39,15$ mg/mL, i statistički su značajno bile manje u odnosu na grupu bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) ($p = 0,002$). Vrednosti CRP u grupi bolesnika sa teškom VSP (PSI IV i V) su pale na $104,81 \pm 63,34$, sa medijanom od 86,0 mg/mL) i statistički su značajno bile veće u odnosu na grupu bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) ($72,45 \pm 76,94$ mg/mL, sa medijanom 43,0 mg/mL). Vrednosti CRP u kontrolnoj grupi su bile statistički značano manje u donosu na vrednosti CRP kod svih bolesnika sa VSP (Grafikon 7).

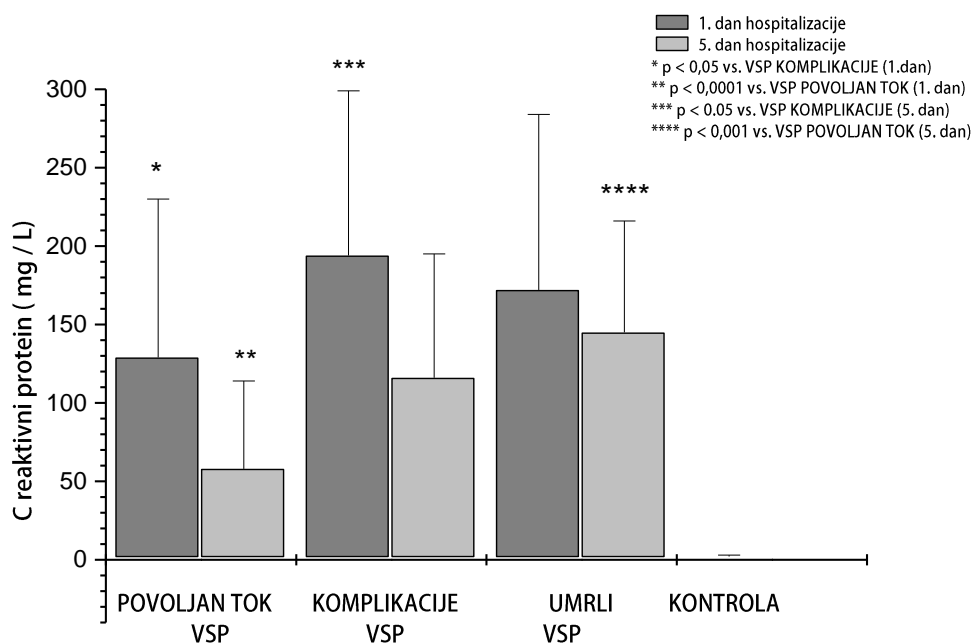
Bolesnici sa VSP su bili grupisani u zavisnosti od prisustva pridruženih bolesti. Vrednosti CRP prvog dana u grupi bolesnika bez pridruženih bolesti su iznosile $94,68 \pm 18,08$ mg/L, i statistički su značano bile manje u odnosu na vrednosti u grupi bolesnika sa pridruženim bolestima ($151,08 \pm 106,14$ mg/L) ($p = 0,012$). Nakon 5. dana hospitalizacije vrednosti CRP u grupi bolesnika sa pridruženim bolestima opadaju na $85,24 \pm 70,53$ mg/L (Grafikon 8). U grupi bolesnika bez pridruženih bolesti 5. dana lečenja vrednosti CRP su bile niže, i iznosile su $27,61 \pm 24,34$ mg/L (medijana 23,1 mg/L) ($p < 0,001$) (Grafikon 8).



Grafikon 8. Vrednosti CRP 1. i 5. dana hospitalizacije kod bolesnika sa VSP grupisanih u zavisnosti od prisustva pridruženih bolesti (PB), i u kontrolnoj grupi

Bolesnici sa VSP su podeljeni u grupe u zavisnosti od toka i ishoda bolesti. U grupi bolesnika sa VSP koji su imali povoljan tok bolesti (n = 100) izmerene vrednosti CRP su bile $129,48 \pm 101,82$ mg/L (medijana od 109,05 mg/L). Vrednosti CRP kod bolesnika koji su imali komplikacije (n = 16) su bile $194,16 \pm 105,88$ mg/L (medijana od 192 mg/L). Kod bolesnika koji su umrli CRP je iznosio $172,42 \pm 112,73$ mg/mL (medijana od 172,5 mg/L).

Prvog dana hospitalizacije nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima CRP između bolesnika koji su imali komplikacije i bolesnika koji su umrli ($p = 0,598$), kao ni između bolesnika koji su umrli i onih koji su imali povoljan tok bolesti ($p = 0,124$) (Grafikon 9). Nakon 5 dana bolničkog lečenja izmerene vrednosti CRP u grupi bolesnika sa povoljnim tokom bolesti su iznosile $58,08 \pm 56,07$ mg/L (medijana 38,3 mg/L) ($p < 0,001$), a u grupi bolesnika sa komplikacijama $145,98 \pm 71,25$ mg/mL, sa medijanom od 116,26 mg/mL ($p = 0,025$). U grupi bolesnika koji nisu preživeli nakon 5 dana lečenja vrednosti CRP su bile $145,97 \pm 71,25$ mg/L, sa medijanom od 137,8 mg/L ($p = 0,878$). Nakon 5 dana hospitalizacije verifikovali smo razliku u vrednostima CRP između bolesnika koji su umrli i bolesnika koji su imali povoljan tok bolesti ($p < 0,001$) (Grafikon 9).



Grafikon 9. Vrednosti CRP 1. i 5. dana hospitalizacije kod bolesnika sa VSP grupisanih u zavisnosti od toka bolesti, i u kontrolnoj grupi

Nismo utvrdili statistički značajnu razliku u vrednostima CRP između bolesnika koji su imali komplikacije i onih koji su umrli ($p = 0,304$) (Grafikon 9).

U dijagnozi VSP, ako za kontrolnu grupu bolesnika koristimo grupu zdravih osoba, bez prisutne infiltrativne promene na radiografiji pluća, CRP veći od 5,7mg/L kao parametar, je imao senzitivnost od 98,45% (95%CI; 94,5 - 99,8) i specifičnost od 100% (95%CI; 88,4 - 100); PPV od 100% (95%CI; 97,1 - 100) i NPV od 93,7% (95%CI; 78,9 - 99,3). Površina ispod krivulje AUC je bila $0,997 \pm 0,00281$ (95%CI; 0,971 - 1,0); Jačina urađene analize je bila $z = 176,744$ i statistički je bila značajna ($p < 0,001$) (Tabela 17, Grafikon 16).

CRP veći od 94,4 mg/L kao parametar u dijagnozi VSP teškog stepena, je imao senzitivnost od 76,36% (95%CI; 63 - 86,8) i specifičnost od 52,7% (95%CI; 40,7 - 64,4) uz PPV od 54,7% (95%CI; 42,8 - 65,9) i NPV od 75% (95%CI; 60,9 - 85,8). Površina ispod krivulje je bila $0,646 \pm 0,0485$ (95%CI; 0,557 - 0,728); Koeficijent jačine analize je bio 3,02 i analiza je bila statistički značajna ($p = 0,0026$) (Tabela 17; Grafikon 17).

Tabela 17. Značaj CRP kao parametra u dijagnozi VSP i VSP teškog stepena

Dijagnoza	Cut of (mg/mL)	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	PPV (%)	NPV (%)	p
VSP	> 5,7	98,45	100,0	0,997	100,0	93,7	< 0,001
Teška VSP	> 94,4	76,36	52,7	0,646	54,7	75,0	< 0,01

Vrednosti CRP veće od 77,5 mg/L, kao parametar u prognozi rizika od pojave nepovoljnog toka bolesti (komplikacija i smrtnog ishoda) su imale umerenu senzitivnost od 82,2% (95%CI; 68,3 - 96,1) i nižu specifičnost od 41,0% (95%CI; 31,3-51,3) uz PPV od 29,8% (95%CI; 20,3 - 40,7) i NPV od 85,1% (95%CI; 78,6 - 91,6). Površina ispod krivulje je bila $0,658 \pm 0,0562$ (95%CI; 0,570 - 0,739); ($z = 2,818$) ($p = 0,0048$) (Tabela 18).

Tabela 18. Značaj CRP kao parametra u prognozi nepovoljnog toka i smrtnog ishoda VSP

Prognoza	VSP	Cut of (mg/L)	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	PPV (%)	NPV (%)	p
Nepovoljan tok		> 77,5	82,21	41,02	0,658	29,8	85,1	< 0,01
Smrtni ishod		> 107,1	84,62	47,41	0,606	15,3	93,7	> 0,05

U prognozi rizika od smrtnog ishoda CRP kao parametar nije imao zadovoljavajuću prediktivnu vrednost. CRP veći od 107,1 mg/L je imao visoku senzitivnost od 84,62% (95%CI; 54,6 - 98,1) uz nisku specifičnost od 47,41% (95%CI; 38,1 - 56,9); PPV od 15,3% (95%CI; 7,9 - 25,7) i NPV od 93,75% (95%CI; 87,9 - 99,6). Površina ispod krivulje je bila $0,606 \pm 0,0792$ (95%CI; 0,516 - 0,691); jačina statističke analize je bila mala $z = 1,34$; i analiza nije bila statistički značajna ($p = 0,1801$) (Tabela 18).

5.3.3. CURB- 65 i PSI prediktivni model u proceni rizika od mortaliteta i nepovoljnog toka bolesti

Kod svih bolesnika sa VSP nakon prijema urađena je stratifikacija, svrstavanjem bolesnika (na osnovu ranije datih parametara u tabeli 4, 5, 6, 7 i šemi 8) po ukupnom bodovanju u određenu rizičnu grupu PSI i CURB-65 prediktivnih modela. Stratifikacijom bolesnika po predloženom PSI modelu, najveći broj bolesnika je pripadao PSI III i IV grupi. Najveća smrtnost je verifikovana kod bolesnika u PSI V i PSI IV grupi (Tabela 19).

Tabela 19. Smrtnost bolesnika sa VSP grupisanih po PSI prediktivnom modelu

Rizična grupa PSI	Broj bolesnika (n)	Smrtnost n (%)	Predviđena smrtnost po PSI (%)
PSI I	11	0 (0,0)	0,1 - 0,4
PSI II	24	0 (0,0)	0,6 - 0,7
PSI III	39	1 (2,56)	0,9 - 2,8
PSI IV	43	5 (11,62)	8,2 - 9,3
PSI V	12	7 (58,33)	27,3 - 31,1
Ukupno	129	13 (10,07)	

Stratifikacijom bolesnika u grupe po CURB-65 prediktivnom modelu (parametri iz tabele 4 i 5), najveći broj bolesnika je bio u grupi CURB-65 sa jednim poenom, a nismo imali bolesnike u grupi CURB-65 sa 5 poena. Najveća smrtnost je zabeležena u grupi CURB-65 sa 4 poena (Tabela 20).

Tabela 20. Smrtnost bolesnika sa VSP grupisanih po CURB-65 prediktivnom modelu

Rizična grupa CURB -65 (poeni)	Broj bolesnika (n)	Smrtnost n (%)	Predviđena smrtnost po CURB-65 (%)
CURB- 65 (0)	34	0 (0,0)	0,0 - 0,7
CURB- 65 (1)	47	2 (4,25)	0,7 - 3,2
CURB- 65 (2)	35	5 (14,28)	3,2 - 13,0
CURB- 65 (3)	9	3 (33,33)	13,0 - 17,0
CURB- 65 (4)	4	3 (75,0)	17,0 - 41,0
CURB- 65 (5)	0	0 (0,0)	17,0 - 57,0
Ukupno	129	13 (10,07)	

Ukupno je bilo 13 bolesnika koji nisu preživeli (10,07%) i 16 bolesnika je imalo komplikacije (12,41%). Bilo je 100 (77,52%) bolesnika sa povoljnim tokom bolesti. U predviđanju intrahospitalnog mortaliteta CURB-65 model za vrednost > 1 poena je pokazao senzitivnost od 84,62% (95%CI; 56,6 - 98,1) i specifičnost od 68,1% (95%CI; 58,8-76,4) uz

PPV od 22,9% (95%CI; 12,0 - 37,3) i NPV od 97,5% (95%CI; 91,4 - 99,7). Površina ispod krivulje je bila $AUC = 0,839 \pm 0,0521$ (95% CI; 0,764 – 0,898); $z = 6,516$; ($p < 0,0001$) (Tabela 29, Grafikon 19).

Drugi najčešće korišćen prognostički model je PSI model. Kod ispitivanih bolesnika u predviđanju rizika od mortaliteta za vrednost \geq PSI III ovaj model je pokazao senzitivnost od 92,31% (95%CI; 64,0 - 99,4) i specifičnost od 62,93% (53,5 - 71,7%) uz PPV od 21,8% (95%CI; 11,8 - 35) i NPV od 98,6% (95%CI; 92,6 - 100). Površina ispod krivulje je bila $AUC = 0,868 \pm 0,0450$ (95%CI; 0,797 - 0,921). Koeficijent statističke analize je bio visok ($z = 8,173$). Analiza je bila statistički značajna ($p < 0,0001$) (Grafikon 19).

U poređenju ova dva prediktivna modela, u proceni rizika od mortaliteta nije bilo statistički značajne razlike. Razlika u površinama ispod krivulja je bila $\Delta AUC = 0,0285 \pm 0,0521$ (95%CI; -0,0737 - 0,131) ($z = 0,547$) ($p = 0,5844$) (Grafikon 19).

U prognozi nepovoljnog toka bolesti (komplikacija i smrtnog ishoda) CURB-65 prediktivni model za vrednost veću od 1 poena je imao senzitivnost od 55,17% (95%CI; 35,7 - 73,6%) i specifičnost od 68% (95%CI; 57,9- 77) uz PPV od 33,3% (95%CI; 20,3 - 48,6) i NPV od 84% (95%CI; 74,1 - 91,2). Površina ispod krivulje je bila $AUC = 0,660 \pm 0,0574$ (95%CI; 0,572-0,741). Koeficijent statističke anlize je bio $z = 2,791$. Analiza je bila statistički značajna ($p < 0,0053$) (Tabela 28; Grafikon 18).

U prognozi rizika od nepovoljnog toka bolesti (komplikacija i smrtnog ishoda) PSI prediktivni model za vrednost \geq PSI III je pokazao senzitivnost od 68,97% (95%CI; 49,2 – 84,7) i specifičnost od 65% (95%; 54,8 - 74,3%) uz PPV od 36,8% (95%CI; 23,8 - 50,4) i NPV od 87,8% (95%CI; 78,22 - 94,3). Površina ispod krivulje je bila $AUC = 0,757 \pm 0,0465$ (95%CI; 0,674 – 0,828). Koeficijent statističke analize je bio visok ($z = 5,53$). Analiza je bila statistički značajna ($p < 0,0001$) (Tabela 28; Grafikon 18).

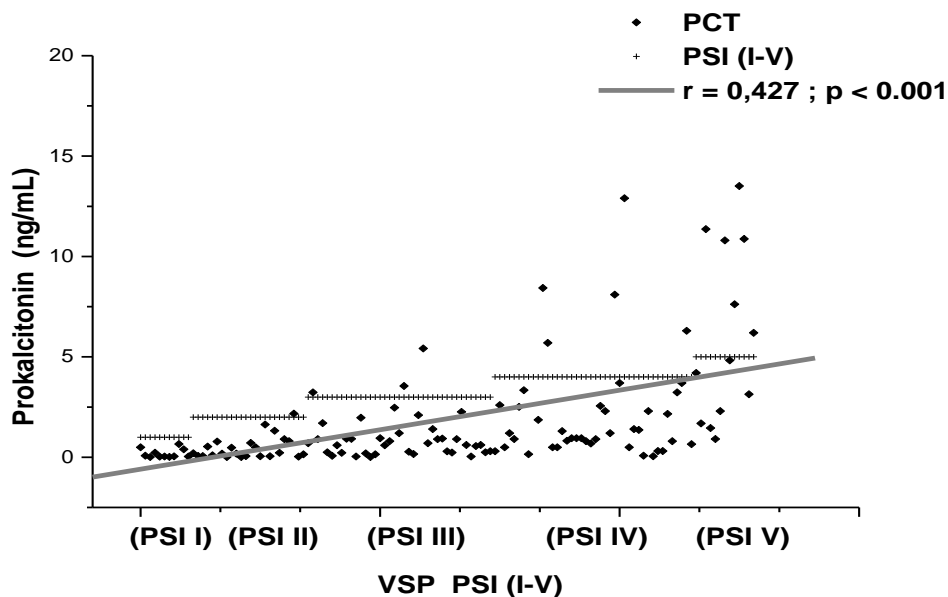
Između ova dva prediktivna modela, u predviđanju rizika od nepovoljnog toka bolesti (komplikacija i smrtnog ishoda bolesti) uočena je statistički značajna razlika u površinama ispod krivulja: $\Delta AUC = 0,0971 \pm 0,0477$ (95%CI; 0,00352 - 0,191) ($z = 2,034$) ($p = 0,0420$).

Na osnovu dobijenih rezultata utvrdili smo prednost PSI prediktivnog modela u proceni rizika od nepovoljnog toka bolesti, u odnosu na CURB-65 prediktivni model (Grafikon 18).

5.3.4. Prokalcitonin

Prvog dana hospitalizacije vrednosti prokalcitonina kod ispitanika sa VSP su bile $1,92 \pm 3,44$ ng/mL (0,1 - 26,6 ng/mL), a petog dana hospitalizacije su statistički značajno opale na $0,77 \pm 1,994$ ng/mL (0,002 – 17,2 ng/mL).

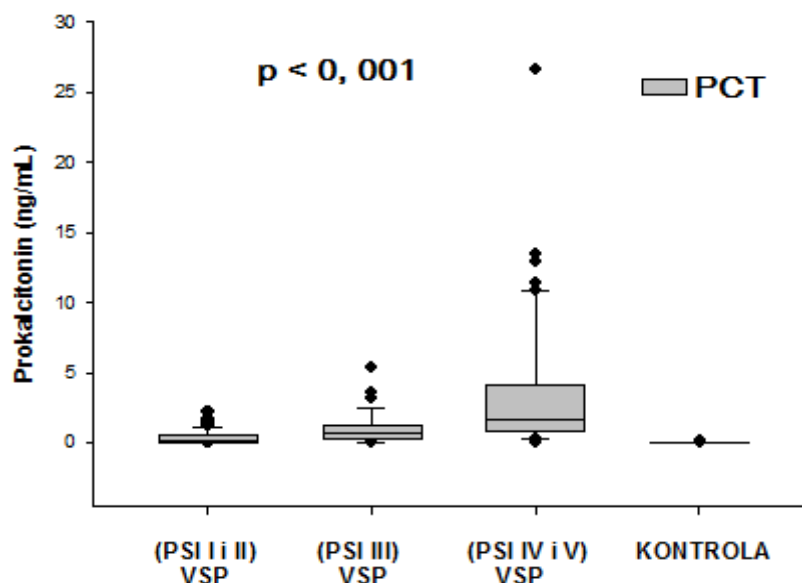
Utvdili smo statistički značajnu korelaciju srednjeg stepena ($r = 0,427$) između vrednosti prokalcitonina i stepena težine VSP po PSI prediktivnom modelu (Grafikon 10).



Grafikon 10. Korelacija između vrednosti prokalcitonina i stepena težine VSP određenog po PSI modelu

U grupi bolesnika kod kojih je izolovana bakterija iz sputuma kao uzročnik ($n = 33$) vrednosti prokalcitonina su bile $2,02 \pm 2,65$ ng/mL. U grupi bolesnika kod kojih nije izolovan uzročnik bolesti, vrednosti nisu bile statistički značajno manje ($1,62 \pm 2,68$ ng/mL) ($p = 0,148$).

Najveće izmerene vrednosti prokalcitonina su bile kod bolesnika sa teškom VSP (PSI IV i V) prvog dana bolničkog lečenja i iznosile su $3,55 \pm 4,71$ ng/mL (sa medijanom od 1,69 ng/mL). Vrednosti prokalcitonina u grupi bolesnika sa teškom VSP (PSI IV i V) su bile statistički značajno veće u odnosu na izmerene vrednosti prokalcitonina kod lake VSP (PSI I i II) koja je iznosila $0,379 \pm 0,501$ ng/mL i srednje teške VSP (PSI III) koja je iznosila $1,01 \pm 1,12$ ng/mL ($p < 0,001$). Vrednosti prokalcitonina u kontrolnoj grupi su bile statistički značajno manje u odnosu na izmerene vrednosti u ostalim grupama ($p < 0,001$) (Grafikon 11).



Grafikon 11. Vrednosti prokalcitonina kod bolesnika sa VSP grupisanih u zavisnosti od stepena težine bolesti, i u kontrolnoj grupi

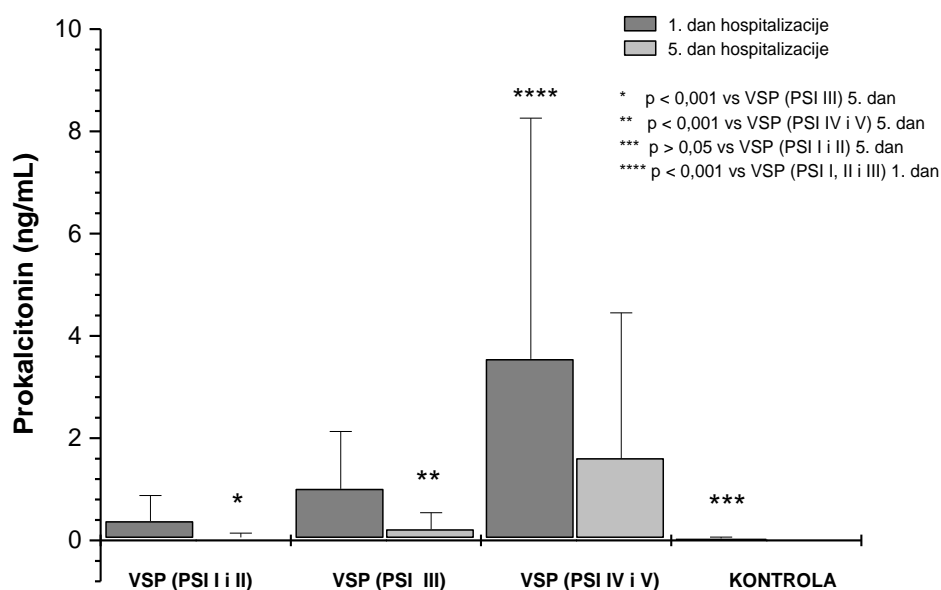
U grupi bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) vrednosti prokalcitonina su najjače korelisale sa vrednostima CRP ($r = 0,521$; $p = 0,00134$). Korelacija prokalcitonina sa vrednostima broja leukocita je bila slabijeg stepena ($r = 0,358$; $p = 0,0345$). Nešto jača korelacija je zabeležena sa vrednostima D-dimera ($r = 0,393$; $p = 0,0197$;) i sa vrednostima serumskog amiloida A ($r = 0,437$; $p = 0,00866$) u ovoj grupi bolesnika. U grupi bolesnika sa teškom VSP prokalcitonin je pokazao mnogo slabiju korelaciju sa vrednostima CRP ($r = 0,268$; $p = 0,048$;) (Tabela 21).

Tabela 21. Korelacija prokalcitonina sa biomarkerima u zavisnosti od stepena težine VSP

Prokalcitonin	Broj leukocita	CRP	D-dimer	SAA
VSP (PSI I i II)	$r = 0,358$; $p = 0,035$;	$r = 0,521$; $p = 0,001$;	$r = 0,393$; $p = 0,02$;	$r = 0,437$; $p = 0,009$;
VSP (PSI III)	$r = 0,109$; $p = 0,510$;	$r = 0,145$; $p = 0,378$;	$r = -0,047$; $p = 0,772$;	$r = -0,021$; $p = 0,901$;
VSP (PSI IV i V)	$r = 0,097$; $p = 0,481$;	$r = 0,268$; $p = 0,048$;	$r = 0,139$; $p = 0,313$;	$r = -0,076$; $p = 0,584$;

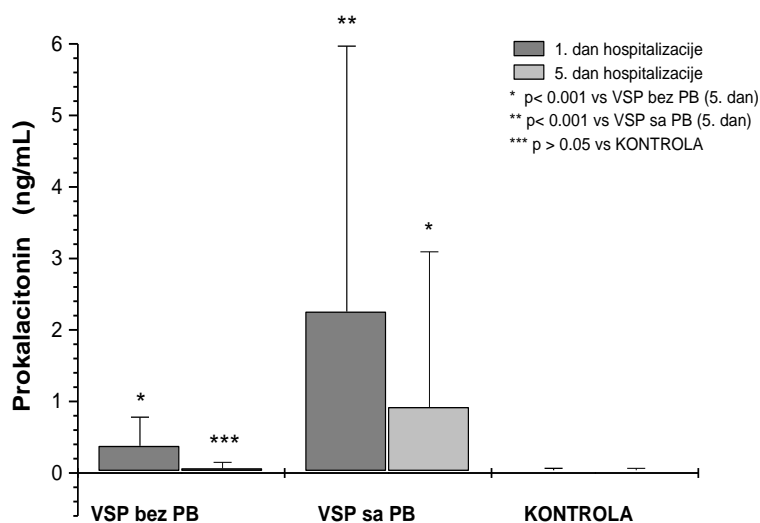
Nakon 5 dana bolničkog lečenja u grupi bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) vrednosti prokalcitonina su statistički značajno pale na $0,06 \pm 0,08$ ng/mL ($p < 0,01$), i statistički se nisu razlikovale u odnosu na vrednosti prokalcitonina u kontrolnoj grupi ($0,0387 \pm 0,0261$ ng/mL) ($p > 0,05$). U grupi bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) vrednosti prokalcitonina su pale

na $0,221 \pm 0,320$ ng/mL, i statistički su značajno bile manje u odnosu na vrednosti u grupi bolesnika sa teškom VSP (PSI IV i V) ($1,609 \pm 2,843$ ng/mL) (Grafikon 12).



Grafikon 12. Vrednost prokalcitonina 1. i 5. dana bolničkog lečenja kod bolesnika sa VSP u zavisnosti od stepena težine bolesti, i u kontrolnoj grupi

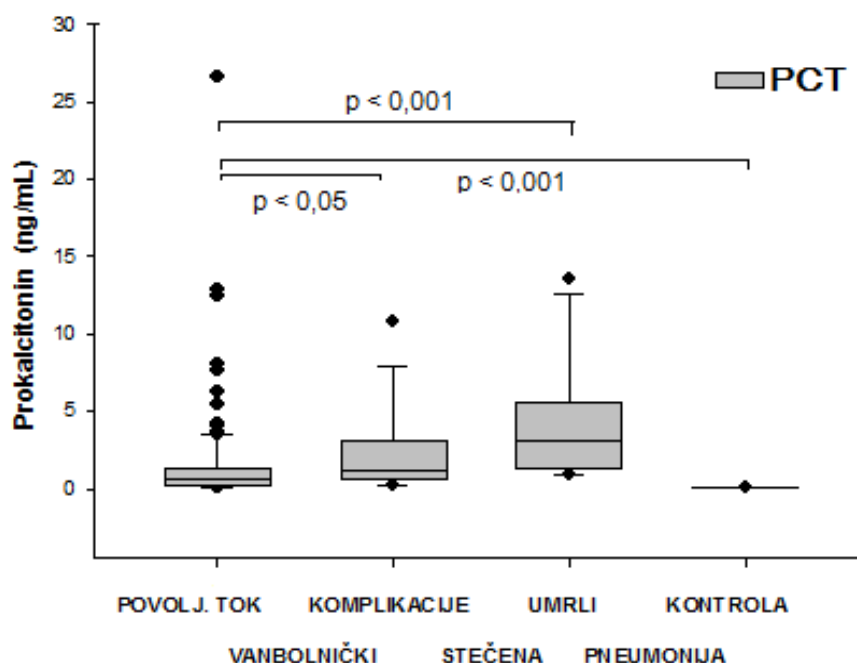
Kod 93/129 (72,1%) bolesnika sa VSP utvrđeno je prisustvo jedne ili više pridruženih bolesti. Izmerena vrednost prokalcitonina u ovoj grupi bolesnika prvog dana bolničkog lečenja je iznosila $2,26 \pm 3,71$ ng/mL (Grafikon 13).



Grafikon 13. Vrednosti prokalcitonina 1. i 5. dana bolničkog lečenja kod bolesnika sa VSP u zavisnosti od prisutnih pridruženih bolesti (PB), i u kontrolnoj grupi

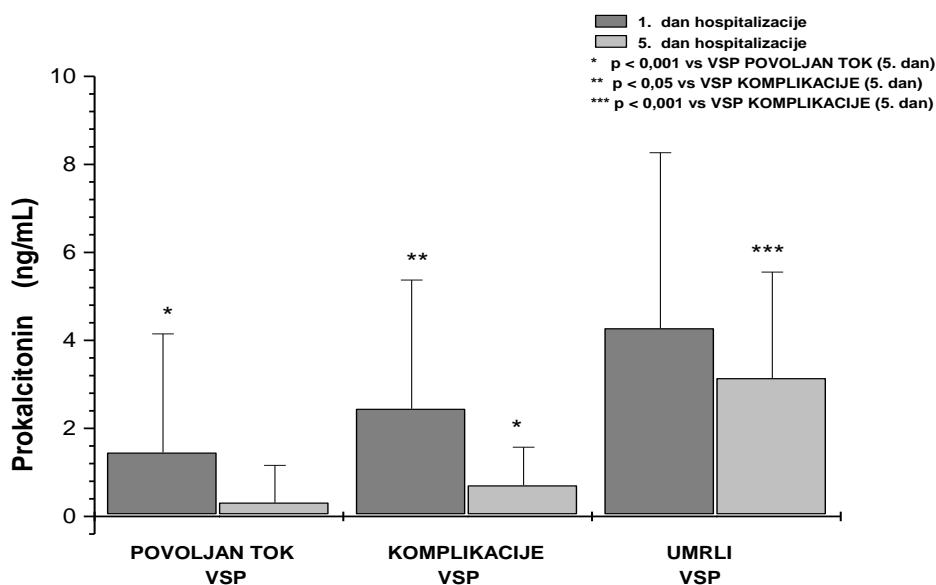
U grupi bolesnika sa VSP bez pridruženih bolesti vrednost prokalcitonina je bila manja i iznosila je $0,38 \pm 0,40$ ng/mL ($p < 0,001$). U obe grupe bolesnika vrednosti prokalcitonina su bile statistički značajno veće u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$). Petog dana hospitalizacije vrednosti prokalcitonina su statistički značajno pale kod bolesnika sa VSP koji su imali pridružene bolesti na $0,922 \pm 2,171$ ng/mL, kao i u grupi bolesnika sa VSP bez pridruženih bolesti ($0,0652 \pm 0,0829$ ng/mL). Nije bilo statistički značajne razlike 5. dana bolničkog lečenja u vrednostima prokalcitonina između bolesnika sa VSP bez pridruženih bolesti i kontrolne grupe ispitanika ($p = 0,218$) (Grafikon 13).

Prvog dana bolničkog lečenja izmerene vrednosti prokalcitonina u grupi bolesnika sa povoljnim kliničkim tokom su bile $1,45 \pm 2,69$ ng/mL. U grupi bolesnika koji su razvijali komplikacije tokom lečenja vrednosti prokalcitonina su bile $2,44 \pm 2,92$ ng/mL, i bile su statistički veće u odnosu na vrednosti u grupi bolesnika sa povoljnim tokom VSP ($p = 0,017$). U grupi bolesnika koji su umrli inicijalne vrednosti prokalcitonina su bile $4,28 \pm 3,98$ ng/mL (medijana $3,14$ ng/mL) i nisu statistički značajno bile veće u odnosu na grupu bolesnika koji su imali komplikacije ($p = 0,056$). Izmerene vrednosti prokalcitonina kod svih bolesnika sa VSP nezavisno od grupe kojoj su pripadali (u zavisnosti od ishoda bolesti) bile su statistički značajno veće u odnosu na vrednosti prokalcitonina u kontrolnoj grupi (Grafikon 14).



Grafikon 14. Vrednosti prokalcitonina kod bolesnika sa VSP grupisanih u zavisnosti od toka i ishoda bolesti, i u kontrolnoj grupi

Petog dana bolničkog lečenja u grupi bolesnika sa povoljnim tokom VSP, prokalcitonin je značajno pao na 10,0% inicijalne vrednosti (medijana 0,06 ng/mL) ($p < 0,001$); u grupi bolesnika sa komplikacijama na 20% inicijalnih vrednosti (medijana 0,335 ng/mL) ($p < 0,05$); ali je u grupi bolesnika koji su umrli bio 73% inicijalnih vrednosti (Grafikon 15).



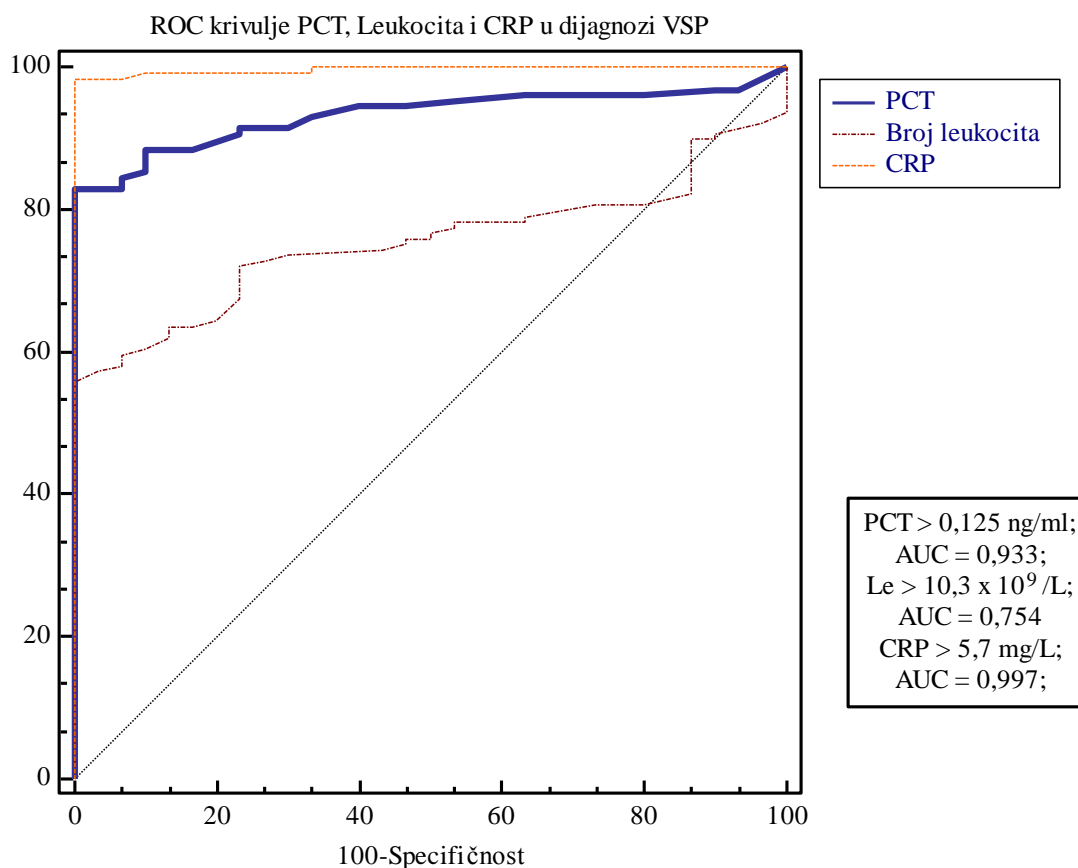
Grafikon 15. Vrednosti prokalcitonina 1. i 5. dana bolničkog lečenja kod bolesnika sa VSP grupisanih u zavisnosti od ishoda bolesti

U grupi bolesnika koji su umrli korelacija između vrednosti prokalcitonina i CRP je bila najjača i iznosila je $r = 0,55877$. U grupi bolesnika sa VSP koji su imali povoljan tok bolesti vrednosti prokalcitonina su pokazale korelaciju slabog stepena sa vrednostima CRP i D-dimera (Tabela 22). U grupi bolesnika bez pridruženih bolesti vrednosti prokalcitonina su korelisale samo sa D-dimerom ($r = 0,471$; $p = 0,0233$).

Tabela 22. Korelacija prokalcitonina sa biomarkerima u zavisnosti od ishoda VSP

Prokalcitonin	Broj leukocita	CRP	D-dimer	SAA
VSP (Povoljan tok)	$r = 0,146$; $p = 0,148$;	$r = 0,261$; $p = 0,009$;	$r = 0,233$; $p = 0,019$;	$r = 0,0745$; $p = 0,461$;
VSP (Komplikacije)	$r = -0,103$; $p = 0,705$;	$r = -0,018$; $p = 0,948$;	$r = 0,046$; $p = 0,866$;	$r = 0,373$; $p = 0,373$;
VSP (Umrli)	$r = 0,357$; $p = 0,232$;	$r = 0,559$; $p = 0,047$;	$r = 0,219$; $p = 0,473$;	$r = 0,007$; $p = 0,982$;

Kada smo za kontrolnu grupu koristili zdrave ispitanike, koji nisu imali simptome i znake respiratorne infekcije, prokalcitonin veći od 0,125 ng/mL kao parametar u dijagnozi VSP, je pokazao senzitivnost od 82,9% (95%CI;75,3 - 89%), specifičnost od 100% (95%CI; 88,4-100%), uz PPV od 100% (95%CI; 96,6-100) i NPV od 57,7% (95%CI; 43,1 - 71,4). Površina ispod krivulje je bila $0,933 \pm 0,00194$ (95%CI; 0,883 - 0,967;). Statistička jačina analize je bila $z = 22,378$, i analiza je bila statistički značajna ($p < 0,0001$) (Grafikon 16).

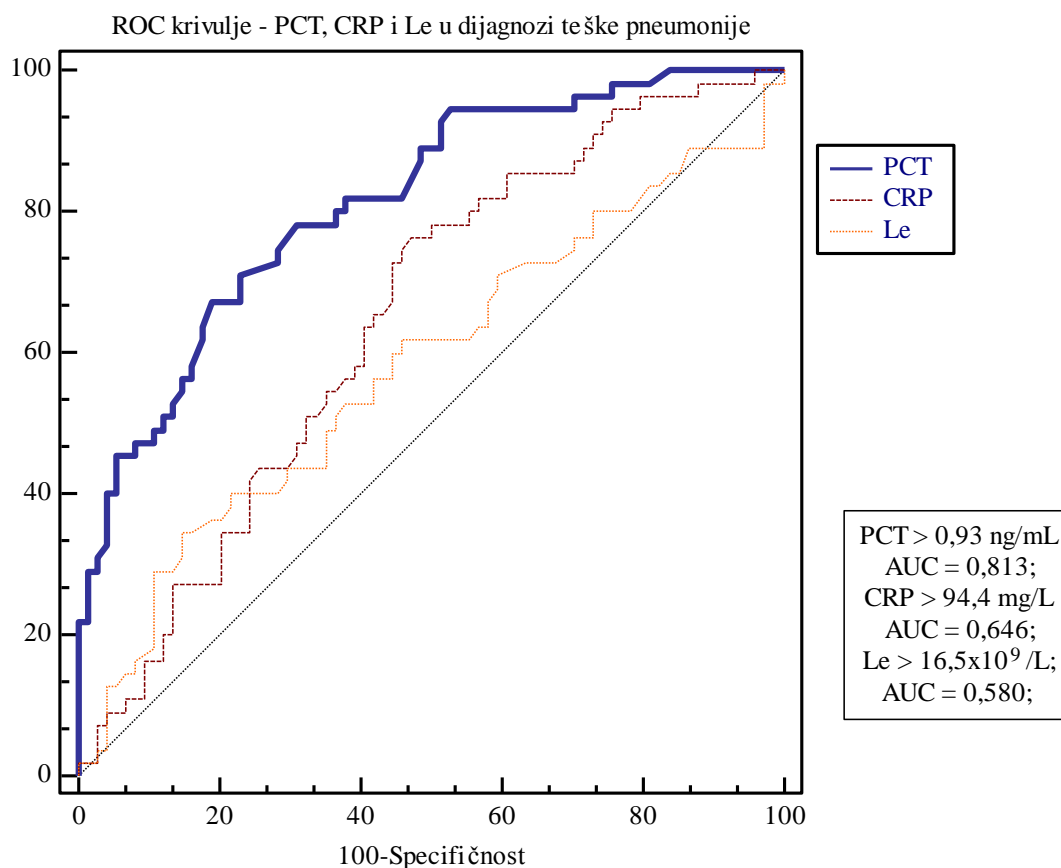


Grafikon 16. Prokalcitonin, CRP i broj leukocita kao parametri u dijagnozi VSP

Prokalcitonin je imao statistički značajno manju površinu ispod krivulje u odnosu na CRP ($\Delta AUC = 0,0636 \pm 0,0184$) (95%CI; 0,0275 - 0,0996) ($z = 3,452$) ($p < 0,0006$) u dijagnozi VSP (Grafikon 16).

Prokalcitonin kao parametar u dijagnozi VSP je imao statistički značajno veću površinu ispod krivulje u odnosu na broj leukocita ($\Delta AUC = 0,179 \pm 0,0399$) (95%CI; 0,101-0,257) ($z = 4,483$) ($p < 0,0001$) (Grafikon 16).

Prokalcitonin veći od 0,93 ng/mL kao parametar u dijagnozi teške VSP, je imao senzitivnost od 67,27% (95%CI; 53,3 - 79,3%), i specifičnost od 81,1% (95%CI; 70,3 - 89,3%), uz pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV) od 72,5% (95%CI; 58,1-84,2) i negativnu prediktivnu vrednost (NPV) od 76,9% (95%CI; 66,0 - 85,7). Površina ispod krivulje je bila $0,813 \pm 0,0374$, sa intervalom poverenja (95%CI; 0,735 - 0,876). Jačina urađene analize je bila visoka ($z = 8,356$). Analiza je bila statistički značajna ($p < 0,0001$) (Grafikon 17).

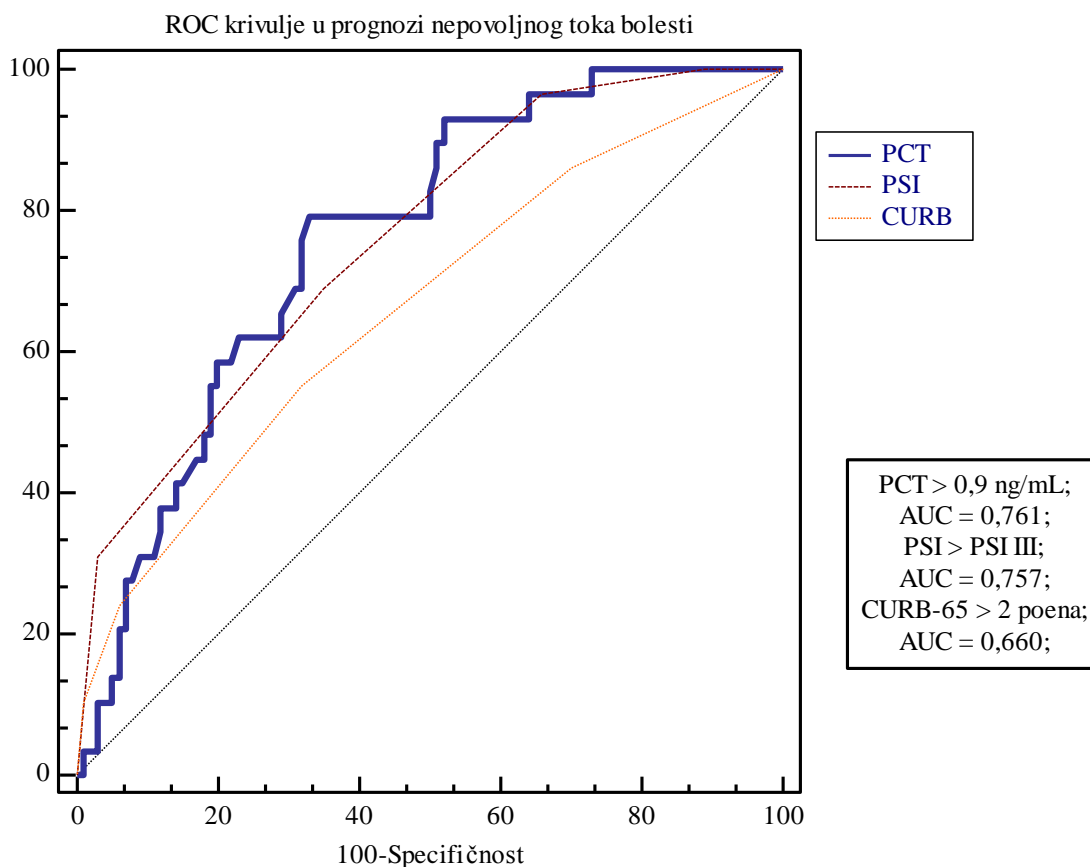


Grafikon 17. Prokalcitonin, CRP i broj leukocita kao parametri u dijagnozi teške VSP

U dijagnozi teške VSP prokalcitonin kao parametar je imao statistički značajno veću površinu ispod krivulje u odnosu na broj leukocita ($\Delta AUC = 0,233 \pm 0,0618$) (95%CI; 0,112 - 0,354) ($z = 3,771$) ($p < 0,0002$) (Grafikon 17). Prokalcitonin je imao značajno veću površinu ispod krivulje u odnosu na CRP ($\Delta AUC = 0,167 \pm 0,0485$) (95%CI; 0,0719-0,262) ($z = 3,441$) ($p < 0,0006$) (Grafikon 17).

Vrednosti prokalcitonina veće od 0,9 ng/L, kao parametar u proceni rizika od nepovoljnog toka bolesti (komplikacije i smrtni ishod), je imao senzitivnost od 79,3% (95%CI; 60,3 -92%), specifičnost od 67% (95%CI; 56,9-76,1%), uz pozitivnu prediktivnu vrednost od 41,1 % (95%CI; 28,0 - 55,2) i negativnu prediktivnu vrednost od 91,8% (95%CI; 82,9 - 97). Površina ispod krivulje je bila $0,761 \pm 0,0460$, sa intervalom poverenja (95%CI; 0,677 - 0,831). Jačina statističke analize je bila $z = 5,658$. Analiza je bila statistički značajna ($p < 0,0001$) (Grafikon 18).

U proceni rizika od nastajanja nepovoljnog toka bolesti prokalcitonin (za vrednost $> 0,9$ ng/L) nije imao statistički značajnu razliku u površini ispod krivulja u odnosu na PSI prediktivni model ($\Delta AUC = 0,00328 \pm 0,0367$) (95%CI; - 0,0686 - 0,0751) ($z = 0,0893$) ($p = 0,9288$), niti u odnosu na CURB-65 prediktivni model ($\Delta AUC = 0,100 \pm 0,0538$) (95%CI; - 0,00511 - 0,206) ($z = 1,865$) ($p = 0,0622$) (Grafikon 18).

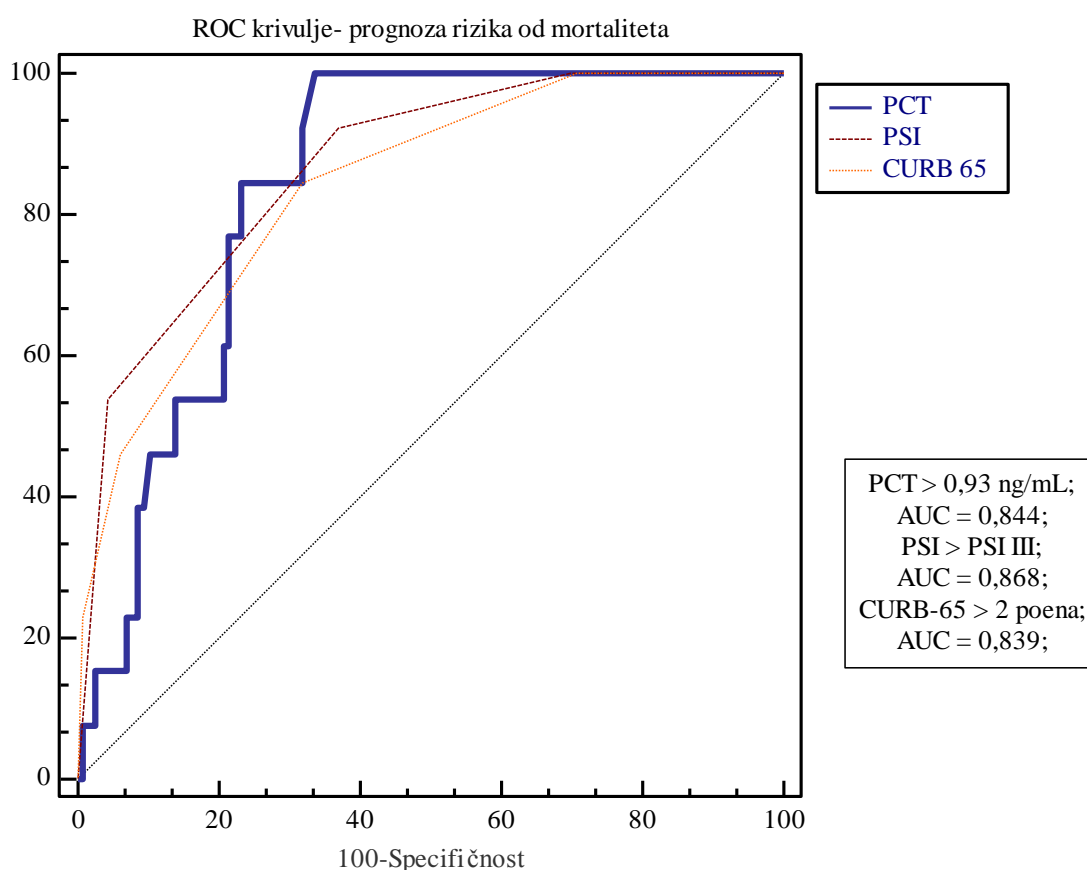


Grafikon 18. Prokalcitonin, CURB- 65 model i PSI model u prognozi nepovoljnog toka VSP

U prognozi nepovoljnog toka bolesti CRP je imao površinu ispod krivulje $0,658 \pm 0,0562$, i ta površina nije bila statistički značajno manja u odnosu prokalcitonin ($\Delta AUC = 0,102 \pm 0,0626$) (95%CI; - 0,0204 - 0,225) ($z = 1,634$) ($p = 0,1023$) (Tabela 28).

Vrednosti prokalcitonina veće od 0,93 ng/mL kao parametar u proceni rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP, su pokazale senzitivnost od 100% (95% CI; 75,3 - 100) i specifičnost od 66,38% (95%CI; 57,0 - 74,9) uz PPV od 25% (95%CI; 14 - 38,9) i NPV od 100% (95%CI; 95,3 - 100). Površina ispod krivulje je bila $0,844 \pm 0,0386$ (95%CI; 0,769 - 0,902). Koeficijent statističke analize je bio visok ($z = 8,898$), i analiza je bila statistički značajna ($p < 0,0001$) (Grafikon 19).

Nije bilo razlike u površinama ispod krivulje između prokalcitonina kao parametra i PSI prediktivnog modela u proceni rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP ($\Delta AUC = 0,239 \pm 0,0473$) (95%CI; - 0,0688 - 0,117) ($z = 0,505$) ($p = 0,6135$) (Tabela 19; Grafikon 19). Nije bilo razlike u površinama ispod krivulje između prokalcitonina i CURB-65 prediktivnog modela, u proceni rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP ($\Delta AUC = 0,00464 \pm 0,0450$) (95%CI; - 0,0836 - 0,0929) ($z = 0,103$) ($p = 0,9179$) (Grafikon 19; Grafikon 19).



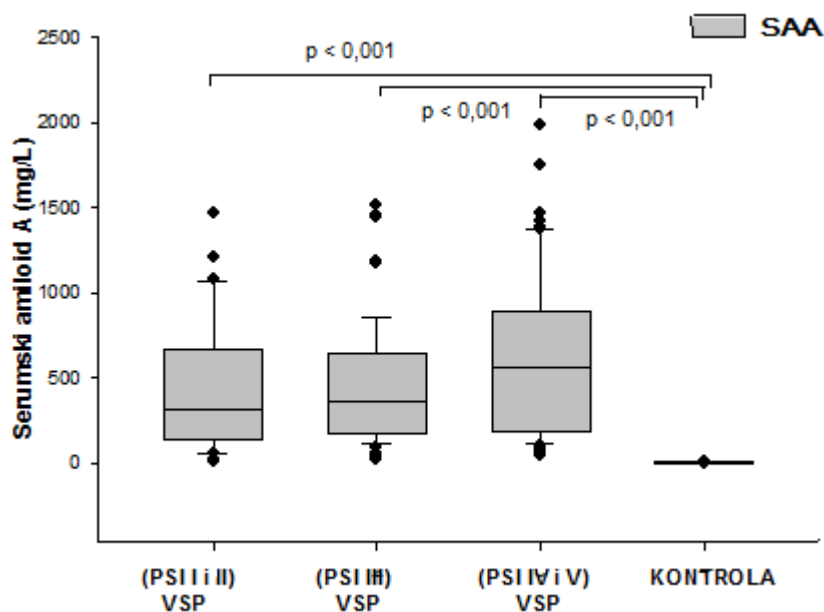
Grafikon 19. Prokalcitonin, PSI i CURB-65 prediktivni model u prognozi rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP

5.3.5. Serumski amiloid A

U grupi bolesnika sa VSP serumski amiloid A je iznosio $536,26 \pm 420,92$ mg/L, sa medijanom od 437,2 mg/L (od 12 mg/L do 1980 mg/L). U kontrolnoj grupi vrednosti serumskog amiloida A su bile $4,37 \pm 2,29$ mg/L (medijana 4,35 mg/L).

Utvrđili smo jako slabu linearnu korelaciju između vrednosti serumskog amiloida A i stepena težine VSP utvrđene PSI prediktivnim modelom ($r = 0,19289$; $p = 0,02852$).

U grupi bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) vrednosti serumskog amiloida A su bile $446,41 \pm 372,75$ mg/L (medijana od 319 mg/L), dok su u grupi bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) bile $466,45 \pm 357,92$ mg/mL (medijana 375 mg/mL). Nije bilo statistički značajne razlike između navedenih grupa ($p = 0,657$). U grupi bolesnika sa teškom VSP (PSI IV i V) izmerene vrednosti su bile $642,95 \pm 471,19$ mg/mL, (medijana 562 mg/mL), i nisu pokazale statistički značajnu razliku u odnosu na srednje tešku VSP ($p = 0,158$) i laku VSP ($p = 0,087$). Izmerene vrednosti serumskog amiloida A po grupama su bile statistički značano veće u odnosu na vrednosti u kontrolnoj grupi ($p < 0,0001$) (Grafikon 20).



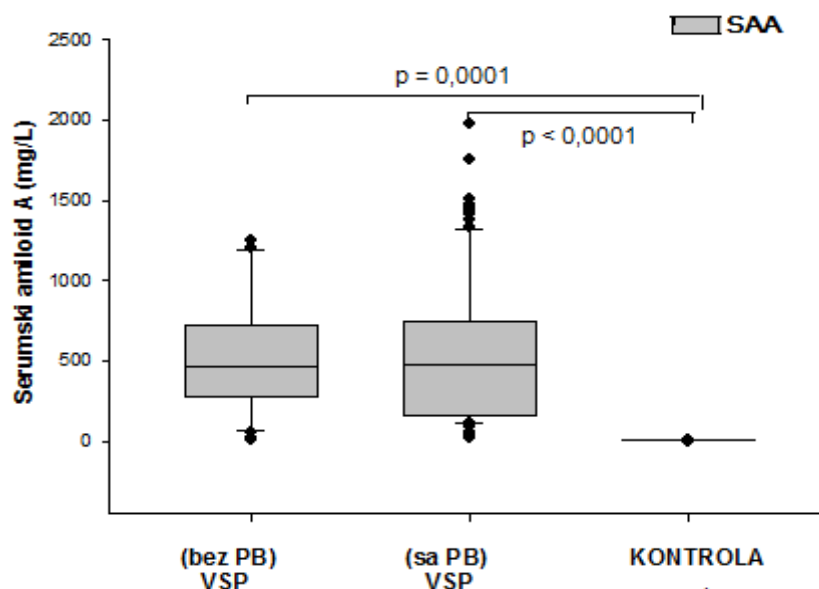
Grafikon 20. Vrednosti serumskog amiloida A (SAA) kod bolesnika sa VSP u zavisnosti od stepena težine bolesti, i u kontrolnoj grupi

U grupi bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) vrednosti serumskog amiloida A su korelirale slabo sa vrednostima CRP ($r = 0,382$; $p = 0,0235$) i nešto jače sa prokalcitoninom ($r = 0,437$; $p = 0,00866$). U grupi bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) serumski amiloid A je imao negativnu linearnu korelaciju srednjeg stepena sa brojem leukocita ($r = -0,452$; $p = 0,00385$) (Tabela 23).

Tabela 23. Korelacija serumskog amiloida A (SAA) sa ostalim biomarkerima u zavisnosti od stepena težine VSP

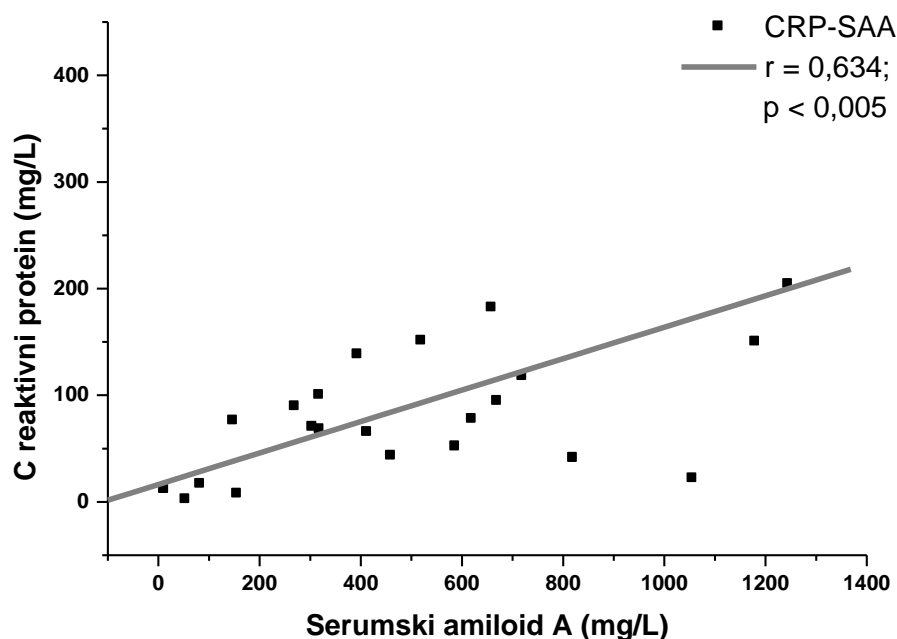
SAA	Broj leukocita	CRP	PCT	D-dimer
VSP (PSI I i II)	r = 0,206; p = 0,236;	r = 0,382; p = 0,024;	r = 0,437; p = 0,009;	r = 0,052; p = 0,765;
VSP (PSI III)	r = -0,452; p = 0,0039;	r = 0,225; p = 0,169;	r = - 0,021; p = 0,901;	r = -0,223; p = 0,173;
VSP (PSI IV i V)	r = -0,244; p = 0,072;	r = 0,190; p = 0,166;	r = -0,076; p = 0,584;	r = -0,089; p = 0,516;

Kod 106/129 (82,17%) bolesnika sa VSP utvrđeno je prisustvo jedne ili više pridruženih bolesti. Izmerena vrednost serumskog amiloida A u ovoj grupi bolesnika je bila $538,18 \pm 431,67$ mg/L (sa medijanom od 475 mg/L). U grupi bolesnika sa VSP koji nisu imali pridružene bolesti (23/129) vrednosti serumskog amiloida A su bile $531,09 \pm 372,98$ mg/L (sa medijanom od 460 mg/L). Nije bilo statistički značajne razlike u izmerenim vrednostima serumskog amiloida A između navedenih grupa ($p = 0,875$). U obe grupe bolesnika vrednosti serumskog amiloida A su bile statistički značajno veće u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,0001$) (Grafikon 21).



Grafikon 21. Vrednosti serumskog amiloida A (SAA) kod bolesnika sa VSP u zavisnosti od prisustva pridruženih bolesti, i u kontrolnoj grupi

U grupi bolesnika sa VSP bez pridruženih bolesti (VSP bez PB) utvrdili smo najjaču linearnu korelaciju između vrednosti serumskog amiloida A i vrednosti CRP ($r = 0,634$; $p = 0,00116$) (Grafikon 22).



Grafikon 22. Korelacija između vrednosti serumskog amiloida A (SAA) i CRP u grupi bolesnika sa VSP bez pridruženih bolesti

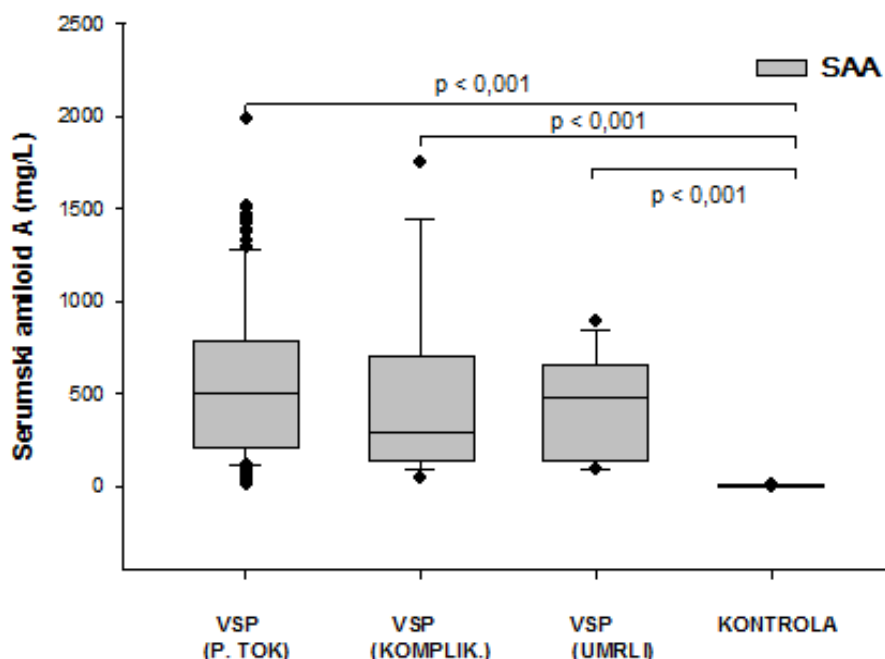
U grupi bolesnika sa pridruženim bolestima (VSP sa PB) vrednosti serumskog amiloida A je imale negativnu linearnu korelaciju niskog stepena sa brojem leukocita ($r = -0,207$; $p = 0,0335$), i nisku korelaciju sa CRP ($r = 0,230$; $p = 0,0179$;). Sa ostalim biomarkerima u ovoj grupi bolesnika serumski amiloid nije pokazivao statistički značajne korelacije (Tabela 24).

Tabela 24. Korelacija vrednosti serumskog amiloida A (SAA) sa vrednostima ostalih biomarkera u zavisnosti od prisustva pridruženih bolesti

SAA	Broj leukocita	CRP	PCT	D-dimer
VSP (bez PB)	$r = 0,225$; $p = 0,302$;	$r = 0,634$; $p = 0,001$;	$r = 0,237$; $p = 0,276$;	$r = 0,045$; $p = 0,840$;
VSP (sa PB)	$r = -0,207$; $p = 0,034$;	$r = 0,230$; $p = 0,018$;	$r = 0,054$; $p = 0,582$;	$r = 0,024$; $p = 0,805$;

Kod 100/129 (77,51%) bolesnika sa VSP bolest je bila povoljnog kliničkog toka (P. TOK). Vrednosti serumskog amiloida A u ovoj grupi bolesnika su bile $565,95 \text{ mg/L} \pm 425,86 \text{ mg/L}$, sa medijanom od $506,5 \text{ mg/L}$. U grupi bolesnika koji su razvijali komplikacije tokom lečenja izmerene vrednosti serumskog amiloida A su bile $495,33 \pm 292 \text{ ng/mL}$ (medijana 291 mg/L). Nije bilo statistički značajne razlike izmerenih vrednosti serumskog amiloida A između navedenih grupa ($p = 0,294$). U grupi bolesnika koji su umrli vrednosti serumskog amiloida A su bile $435,23 \pm 269,47 \text{ mg/L}$ (medijana 478 mg/L) i nisu se statistički

razlikovale u odnosu na prethodne dve grupe bolesnika ($p = 0,421$) ($p = 0,701$). Vrednosti serumskog amiloida A u kontrolnoj grupi su bile statistički značajno manje u odnosu na sve navedene grupe bolesnika sa VSP (Grafikon 23).



Grafikon 23. Vrednosti serumskog amiloida A kod bolesnika sa VSP u zavisnosti od ishoda Bolesti, i u kontrolnoj grupi

Kada su bolesnici grupisani po toku i ishodu bolesti, serumski amiloid A nije pokazao značajnu linearnu korelaciju sa ostalim biomarkerima u nijednoj navedenoj grupi (Tabela 25).

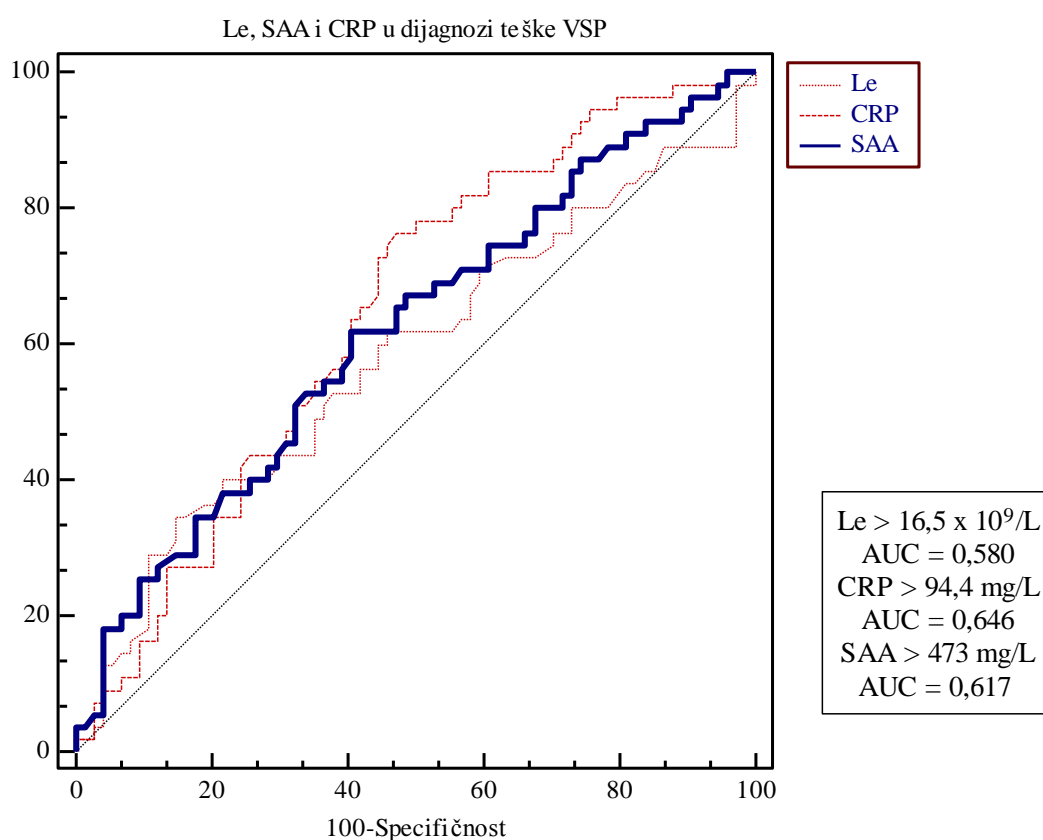
Tabela 25. Korelacija vrednosti serumskog amiloida A (SAA) sa vrednostima ostalih biomarkera u zavisnosti od toka i ishoda VSP

SAA	Broj leukocita	CRP	PCT	D-dimer
VSP (Povoljan tok)	$r = -0,188$; $p = 0,061$;	$r = 0,179$; $p = 0,075$;	$r = 0,075$; $p = 0,461$;	$r = 0,063$; $p = 0,531$;
VSP (Komplikacije)	$r = -0,318$; $p = 0,231$;	$r = 0,421$; $p = 0,104$;	$r = 0,373$; $p = 0,154$;	$r = 0,332$; $p = 0,209$;
VSP (Umrli)	$r = 0,218$; $p = 0,475$;	$r = -0,243$; $p = 0,424$;	$r = 0,007$; $p = 0,982$;	$r = -0,112$; $p = 0,715$;

Kada za kontrolnu grupu koristimo grupu zdravih ispitanika, bez respiratornih simptoma, serumski amiloid A veći od 9 mg/L, kao parametar u dijagnozi VSP, je pokazao senzitivnost od 100% (95%CI; 97,2 - 100%), specifičnost od 100% (95%CI; 88,4 - 100%), pozitivnu prediktivnu vrednost od 100% (95%CI; 97,2- 100) i negativnu prediktivnu vrednost

od 100% (95%CI; 88,1 - 100). Površina ispod krivulje je bila AUC = 1,0 (95%CI; 0,977 - 1,0). Analiza je bila statistički značajna ($p < 0,0001$).

Vrednost serumskog amiloid A veća od 473 mg/L kao parametar u dijagnozi teške VSP, je imao senzitivnost od 61,82% (95%CI; 47,7 - 74,6%), specifičnost od 59,46% (95%CI; 47,4 - 70,7%), pozitivnu prediktivnu vrednost od 53,1% (95%CI; 40,1 - 65,8) i negativnu prediktivnu vrednost od 67,7% (95%CI; 54,9 - 78,8). Površina ispod krivulje je bila AUC = $0,617 \pm 0,0503$ sa intervalom poverenja (95%CI; 0,527 - 0,701), i jačinom statističke analize od 2,342; Analiza je bila statistički značajna ($p = 0,0201$) (Grafikon 24).



Grafikon 24. Broj leukocita, serumski amiloid A i CRP kao parametri u dijagnozi VSP teškog stepena

Nije utvrđena statistički značajna razlika između serumskog amiloida A i CRP kao parametara u dijagnozi teške VSP ($\Delta AUC = 0,0290 \pm 0,0630$) (95%CI; - 0,0945 - 0,153) ($z = 0,460$) ($p = 0,6455$) (Tabela 30). Nije utvrđena statistički značajna razlika u dijagnostičkoj vrednosti broja leukocita u odnosu na serumski amiloid A u dijagnozi teške VSP ($\Delta AUC = 0,0370 \pm 0,0782$) (95%CI; - 0,116 - 0,190) ($z = 0,473$) ($p = 0,6362$) (Grafikon 24; Tabela 27).

Vrednost serumskog amiloida A veća od 613 mg/L, kao parametar u proceni rizika od nepovoljnog toka bolesti (komplikacije i smrtni ishod) je imala senzitivnost od 75,9% (95%CI; 56,5 - 89,7%), specifičnost od 40% (95%CI; 30,3 - 50,3%), uz PPV od 26,8% (95%CI; 17,6 - 37,8) i NPV od 85,1% (95%CI; 71,7 - 93,8). Površina ispod krivulje je bila $AUC = 0,576 \pm 0,0604$ (95%CI; 0,486 - 0,663). Jačina statističke analize je bila niska ($z = 1,264$), i analizirana prognostička vrednost nije bila statistički značajna ($p = 0,2061$) (Tabela 28).

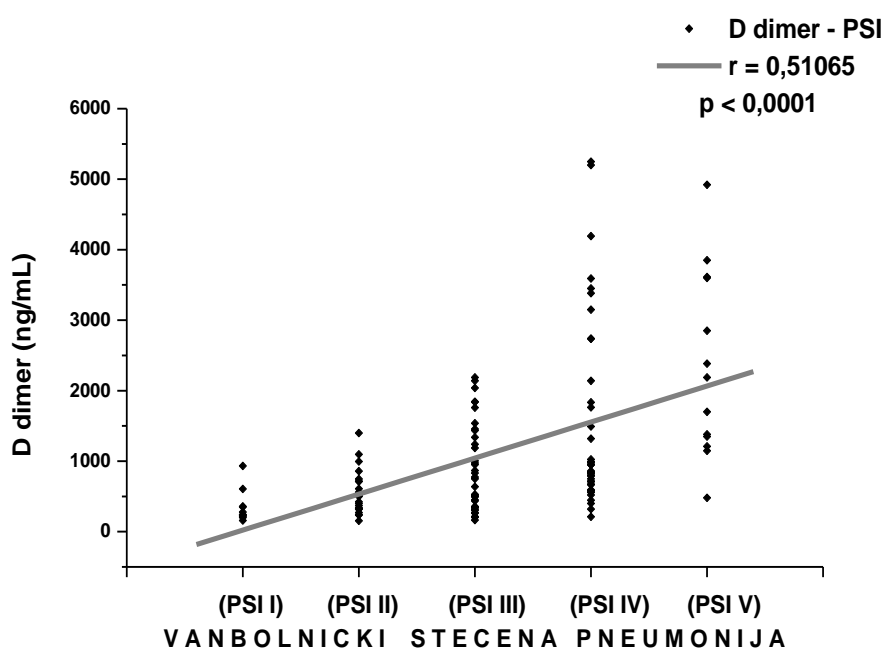
U prognozi nepovoljnog toka VSP prognostička vrednost PSI modela je bila statistički značajno veća u odnosu na prognostičku vrednost serumskog amiloida A kao parametra. Razlika u površinama ispod krivulja je velika ($\Delta AUC = 0,181 \pm 0,0843$) (95%CI; 0,0155 - 0,346) ($z = 2,144$) i statistički značajna ($p = 0,0320$) (Tabela 28).

Vrednost serumski amiloid A manja od 893 mg/L kao parametar u proceni rizika od smrtnog ishoda kod bolesnika sa VSP, je imala senzitivnost od 100% (95%CI; 75,3 - 100,3%), specifičnost od 18,1% (95%CI; 11,6 - 26,3%), uz PPV od 12% (95%CI; 6,6 - 19,7) i NPV od 100% (95%CI; 83,9 - 100). Za navedenu graničnu vrednost, serumski amilod A je imao malu površinu ispod krivulje od $AUC = 0,556 \pm 0,0768$ (95%CI; 0,466 - 0,644), sa niskim koeficijentom jačine statističke analize ($z = 0,734$). Ova prognostička vrednost nije bila statistički značajna ($p = 0,4628$) (Tabela 29).

5.3.6. D- dimer

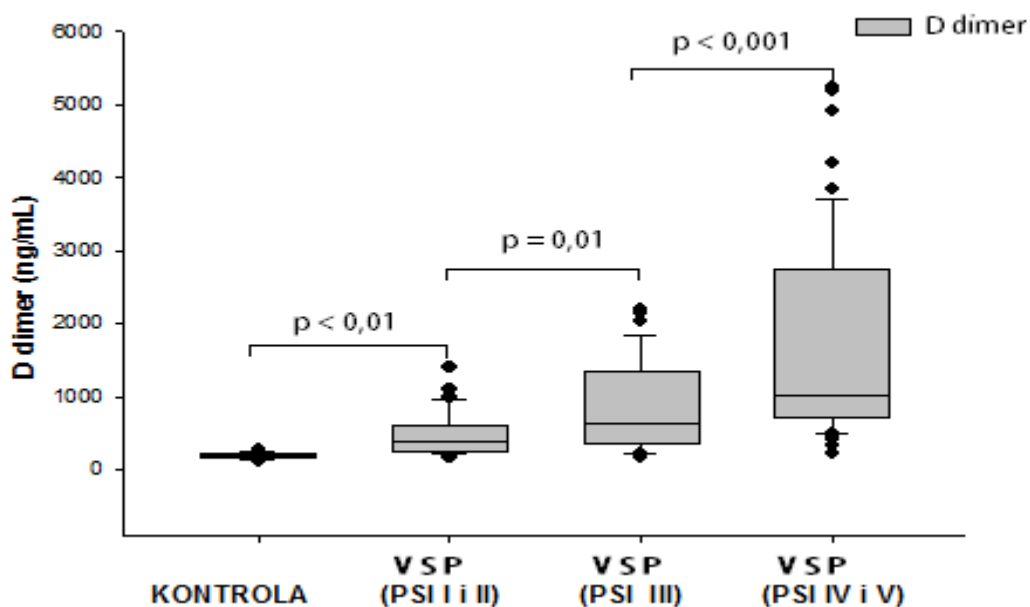
Kod svih bolesnika sa VSP je izmerena vrednost D-dimera prvog i petog (± 2) dana bolničkog lečenja. Prvog dana bolničkog lečenja vrednosti D-dimera su iznosile $1131,05 \pm 1112,58$ ng/mL, sa medijalnom od 748 ng/mL. U kontrolnoj grupi zdravih bolesnika vrednosti D- dimera su bile $192,57 \pm 39,76$ ng/mL, sa medijanom od 195 ng/mL. Vrednosti D-dimera u navedenim grupama su bile statistički različite ($p < 0,001$).

Utvrđena je korelacija srednjeg stepena imeđu vrednosti D-dimera i stepenom težine VSP određenog po PSI prediktivnom modelu ($r = 0,51065$) (Grafikon 25).



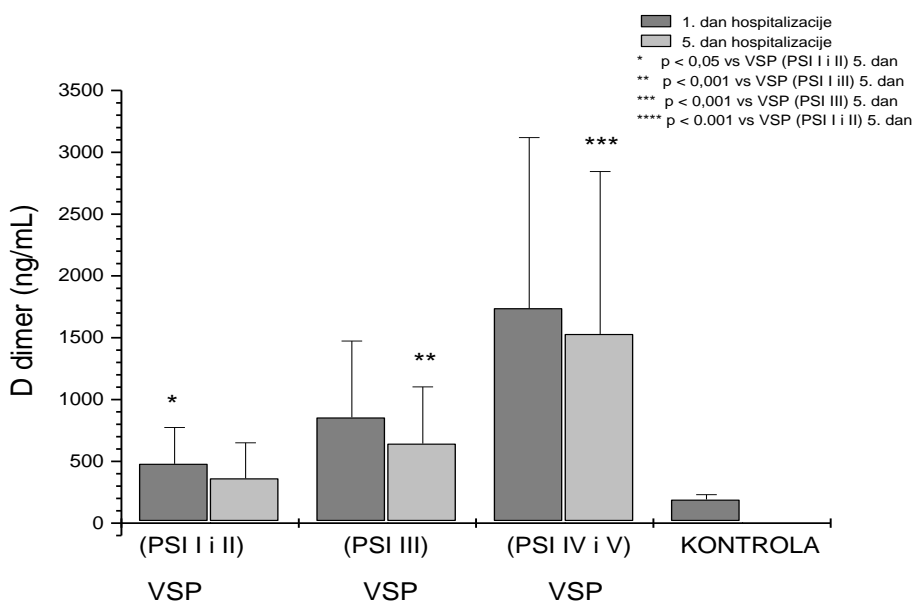
Grafikon 25. Korelacija između vrednosti D-dimera i stepena težine VSP po PSI prediktivnom modelu

Bolesnici sa VSP su podeljeni u grupe u zavisnosti od stepena težine pneumonije po PSI modelu. Izmerena vrednost D-dimera u grupi bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) je bila $480,24 \pm 294,99$ ng/mL, sa medijanom od 370 ng/mL, i bila je statistički značajno manja u odnosu na vrednosti D-dimera kod bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) ($p = 0,01$). Vrednost D-dimera kod bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) je iznosila $856,64 \pm 617,16$ ng/mL, sa medijanom od 639 ng/mL, i bila je statistički značano manja u odnosu na vrednosti D-dimera kod bolesnika sa teškom VSP (PSI IV i V) ($1739,78 \pm 1380,21$ ng/mL, sa medijanom 1026 ng/mL) ($p < 0,001$) (Grafikon 26).



Grafikon 26. Vrednosti D-dimera kod bolesnika sa VSP u zavisnosti od stepena težine bolesti po PSI modelu, i u kontrolnoj grupi

Petog dana bolničkog lečenja u grupi bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) vrednosti D-dimera su statistički značajno pale na $362,14 \pm 288,601$ ng/mL, sa medijanom od 250 ng/mL ($p = 0,021$), i statistički su se razlikovale u odnosu na vrednosti D-dimera u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$) (Grafikon 27).



Grafikon 27. Vrednosti D-dimera 1. i 5. dana bolničkog lečenja kod bolesnika sa VSP (grupisanih u zavisnosti od stepena težine bolesti) i u kontrolnoj grupi

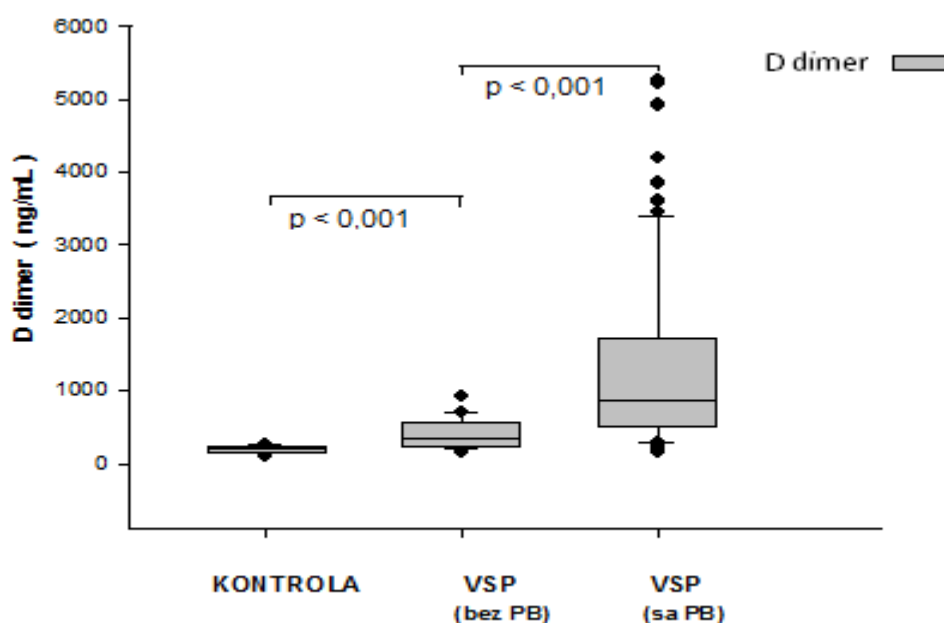
U grupi bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) i teškom VSP (PSI IV i V) vrednosti D-dimera nisu statistički značajano opale ($p = 0,124$) ($p = 0,260$) nakon 5 dana lečenja ($p < 0,001$) (Grafikon 27).

Kod bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) uočili smo statistički značajnu korelaciju između vrednosti D-dimera i CRP ($r = 0,403$; $p < 0,05$); nešto nižu korelaciju D-dimera sa brojem leukocita ($r = 0,357$; $p = 0,0351$) i prokalcitoninom ($r = 0,393$; $p < 0,05$). U grupi bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) i teškom VSP (PSI IV i V) vrednosti prokalcitonina su korelisale samo sa brojem leukocita, ali slabo ($r = 0,329$; $p = 0,0411$) (Tabela 26).

Tabela 26. Korelacija D-dimera sa biomarkerima u zavisnosti od stepena težine VSP

D- dimer	Broj leukocita	CRP	PCT	SAA
VSP (PSI I i II)	$r = 0,357$; $p = 0,035$;	$r = 0,403$; $p = 0,0165$;	$r = 0,393$; $p = 0,0197$;	$r = 0,052$; $p = 0,765$;
VSP (PSI III)	$r = 0,329$; $p = 0,041$;	$r = 0,292$; $p = 0,071$;	$r = -0,048$; $p = 0,772$;	$r = -0,223$; $p = 0,173$;
VSP (PSI IV i V)	$r = -0,079$; $p = 0,567$;	$r = -0,089$; $p = 0,519$;	$r = 0,139$; $p = 0,313$;	$r = -0,089$; $p = 0,516$;

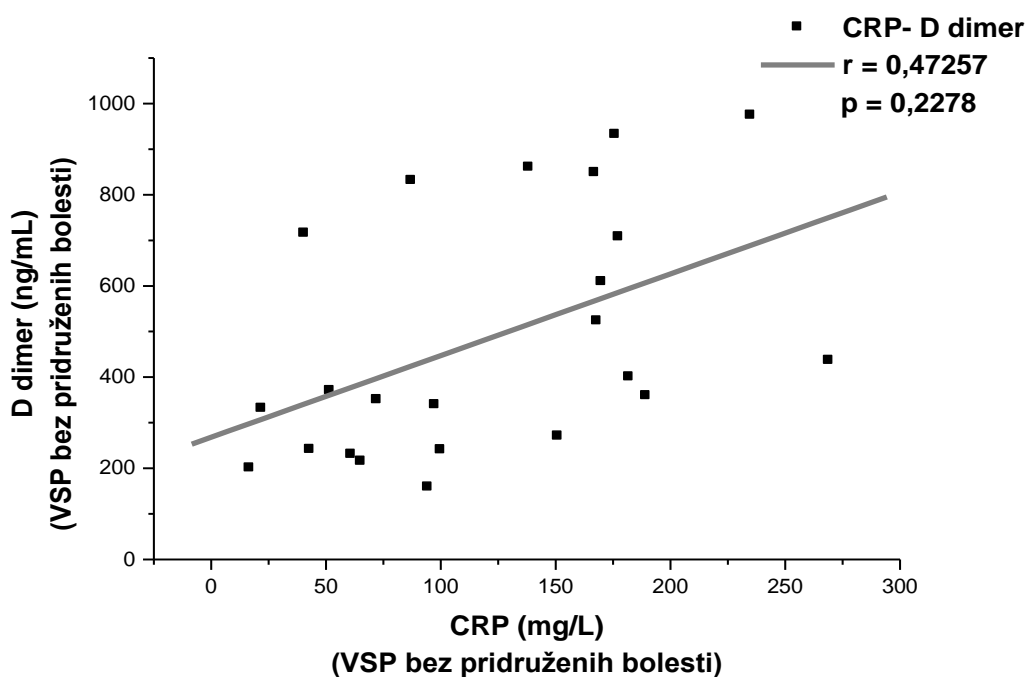
U grupi bolesnika sa VSP koji su imali pridružene bolesti izmerena vrednost D-dimera prvog dana bolničkog lečenja je iznosila $1288,36 \pm 1166,50$ ng/mL (medijana 859,5 ng/mL). U grupi bolesnika sa VSP koji nemaju pridružene bolesti (23/129) vrednosti D-dimera su bile značajno manje ($406,02 \pm 196,97$ ng/mL) (medijana 350 ng/mL) ($p < 0,001$) (Grafikon 28).



Grafikon 28. Vrednosti D-dimera 1. dana bolničkog lečenja kod bolesnika sa VSP grupisanih u zavisnosti od prisutnih PB (pridruženih bolesti), i u kontrolnoj grupi

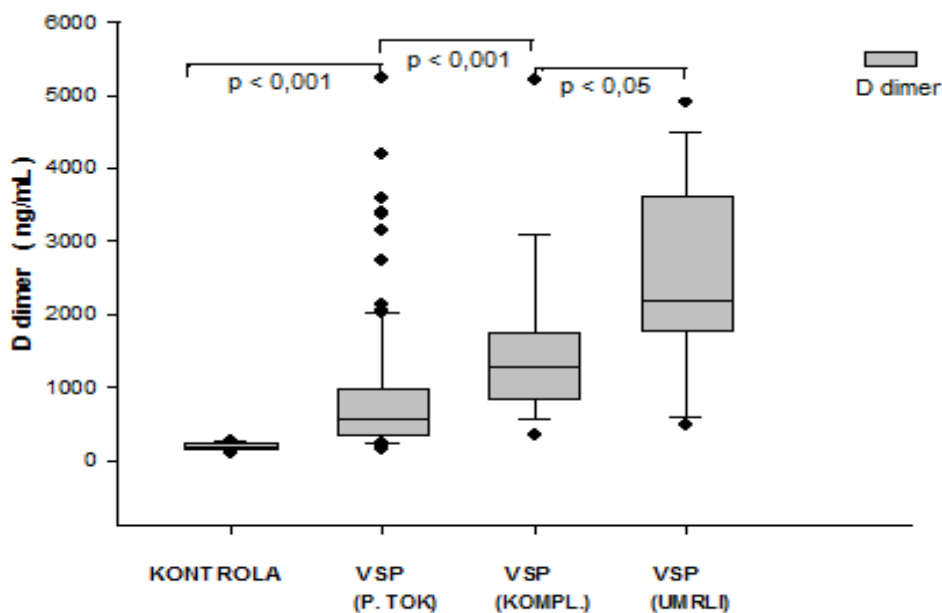
Petog dana hospitalizacije vrednosti D-dimera su opale kod bolesnika sa VSP koji su imali pridružene bolesti na $1083,78 \pm 1097,87$ ng/mL, sa medijanom od 691 ng/mL, ali taj pad nije bio statistički značajan ($p = 0,053$). I u grupi bolesnika sa VSP bez pridruženih bolesti nije se beležio statistički značajan pad vrednosti D-dimera ($308,04 \pm 149,04$ ng/mL; medijana od 250 ng/mL) ($p = 0,068$). I nakon 5 dana lečenja vrednosti D-dimera su bile statistički značajno veće u odnosu na D-dimer u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$).

U grupi bolesnika bez pridruženih bolesti ($n = 23$) utvrdili smo korelaciju između vrednosti CRP i D-dimera ($r = 0,47257$; $p = 0,02278$) (Grafikon 29). U grupi bolesnika bez pridruženih bolesti zabeležena je nešto slabija korelacija D dimera sa brojem leukocita ($r = 0,420$; $p = 0,0461$). U grupi bolesnika sa pridruženim bolestima nije bilo statistički značajne korelacije između ova dva parametra ($r = 0,09694$; $p = 0,32268$)



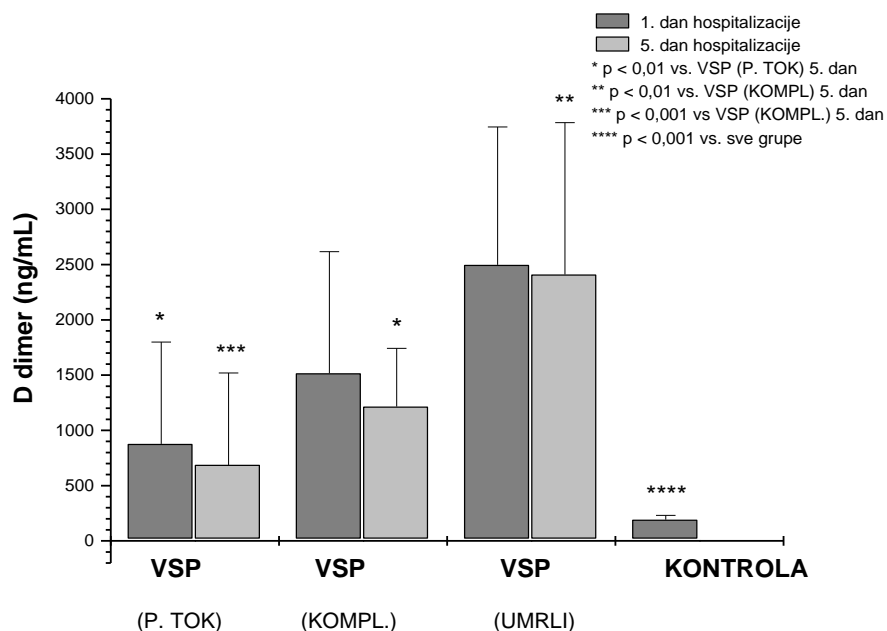
Grafikon 29. Korelacija između vrednosti CRP i D-dimera kod bolesnika sa VSP (bez PB)

Prvog dana bolničkog lečenja izmerene vrednosti D-dimera u grupi bolesnika sa VSP sa povoljnim tokom bolesti bile su $878,326 \pm 921,87$ ng/mL, sa medijanom od 572 ng/mL (Grafikon 30). U grupi bolesnika sa VSP koji su imali komplikacije izmerene vrednosti D-dimera su bile $1517,19 \pm 1100,21$ ng/mL (medijana 1279,5 ng/L). Smrtni ishod je registrovan kod 13/129 (10,07%) bolesnika. Inicijalne vrednosti D-dimera u ovoj grupi bolesnika su bile $2498,38 \pm 1248,83$ ng/mL, sa medijanom od 2188 ng/mL, i statistički su bile veće u odnosu na grupu bolesnika kod kojih su se javile komplikacije ($p = 0,033$) (Grafikon 30).



Grafikon 30. Vrednosti D-dimera kod bolesnika sa VSP u zavisnosti od toka i ishoda bolesti, i u kontrolnoj grupi

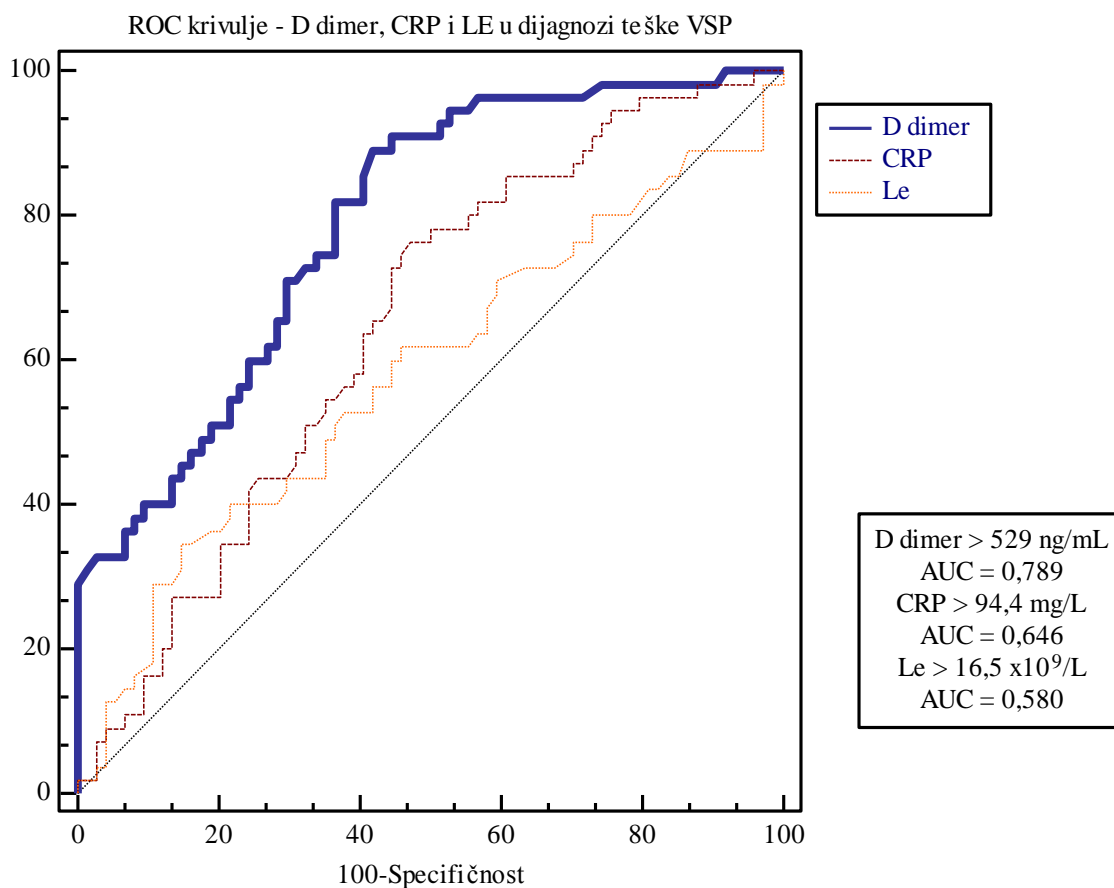
Nakon 5 dana bolničkog lečenja, u grupi bolesnika sa povoljnim tokom bolesti, utvrdili smo statistički značajan pad vrednosti D-dimera na $688,16 \pm 831,89$ ng/mL, sa medijanom od 446,5 ng/mL ($p = 0,009$) (Grafikon 31).



Grafikon 31. Vrednosti D-dimera izmerene 1. i 5. dana bolničkog lečenja, kod bolesnika sa VSP (u zavisnosti od toka i ishoda bolesti), i u kontrolnoj grupi

U grupi bolesnika koji su imali komplikacije tokom lečenja došlo je do pada vrednosti D-dimera na $1216,75 \pm 526,47$ ng/mL (medijana 1120 ng/mL), ali ovaj pad nije bio statistički značajan ($p = 0,585$). U grupi bolesnika koji nisu preživeli petog dana (± 2 dana) bolničkog lečenja nije bilo bitne dinamike u vrednostima D-dimera, i vrednosti D-dimera su iznosile $2510,23 \pm 1374,56$ ng/mL ($p = 0,982$) (Grafikon 31).

Vrednost D-dimera veća od 529 ng/mL, kao parametar u dijagnozi VSP teškog stepena, je imala senzitivnost od 89,09% (95%CI; 77,8-95,9%), specifičnost od 58,1% (95%CI; 46,1 - 69,5%), uz pozitivnu prediktivnu vrednost od 61,2% (95%CI; 49,6 - 72,0) i negativnu prediktivnu vrednost od 87,8% (95%CI; 75,2 - 95,4). Površina ispod krivulje je bila $AUC = 0,789 \pm 0,0392$, sa intervalom poverenja (95%CI; 0,708 - 0,856;). Jačina statističke analize je bila $z = 7,365$. Analiza je bila statistički značajna ($p < 0,0001$) (Grafikon 32).

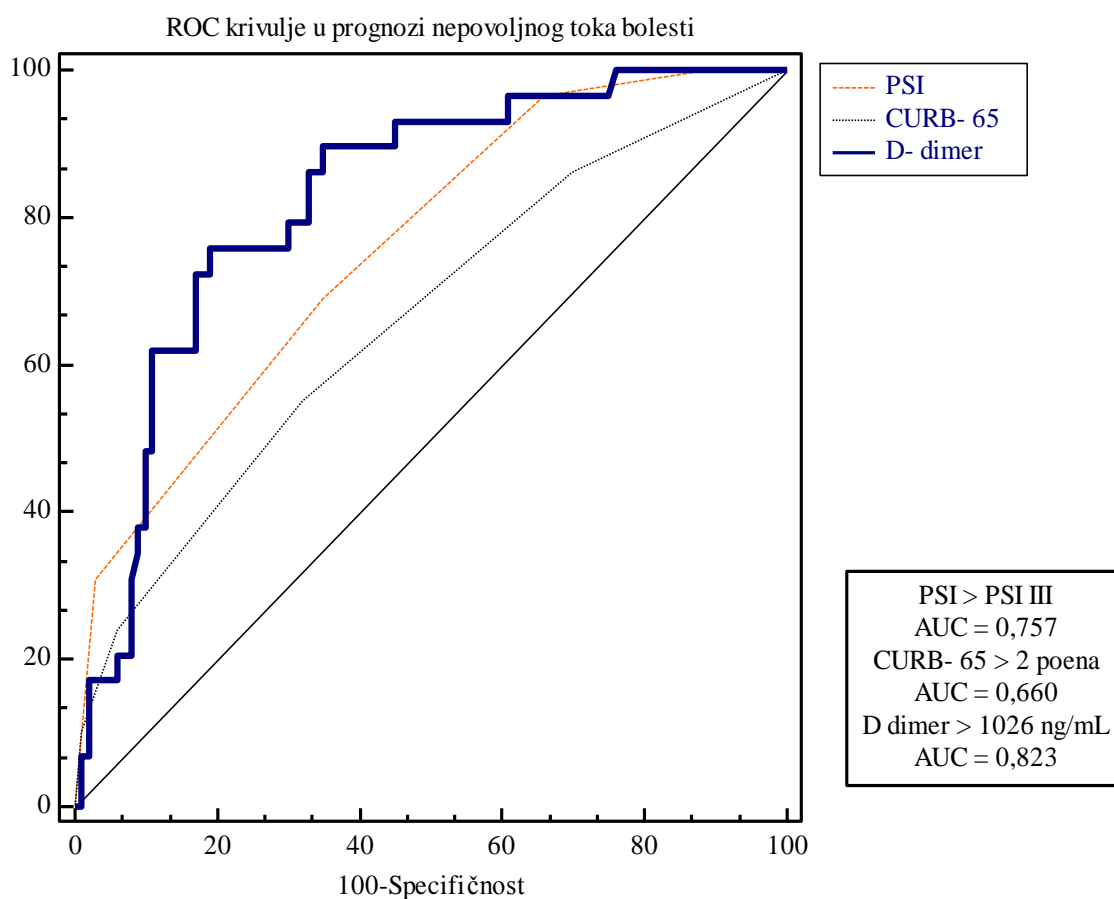


Grafikon 32. D dimer, CRP i broj leukocita kao parametri u dijagnozi teške VSP

D-dimer kao parametar je imao statistički značajno veću površinu ispod krivulje u odnosu na CRP u dijagnozi teške VSP ($\Delta AUC = 0,143 \pm 0,0572$) (95%CI; 0,0310 - 0,255) ($z = 2,503$) ($p = 0,0123$). U dijagnozi teške VSP D-dimer kao parametar je pokazao statistički

značajno veću površinu ispod krivulje u odnosu na broj leukocita ($\Delta\text{AUC} = 0,209 \pm 0,0631$) (95%CI; 0,0854-0,333) ($z = 3,312$) ($p = 0,0009$) (Grafikon 32). Nije bilo statistički značajne razlike u dijagnostičkoj vrednosti CRP i broja leukocita kao parametara u dijagnozi teške VSP ($\Delta\text{AUC} = 0,0660 \pm 0,0604$; (95%CI; - 0,0524 - 0,184) ($z = 1,092$) ($p = 0,2746$) (Tabela 27).

Vrednosti D-dimera veće od 1026 ng/mL, kao parametar u prognozi rizika od nepovoljnog toka bolesti (komplikacija i smrtnog ishoda), su imale senzitivnost od 75,86% (95%CI; 56,5 - 89,7) i specifičnost od 81% (95%CI; 71,9 - 88,2) uz pozitivnu prediktivnu vrednost od 53,7% (95%CI; 37,2 - 69,5) i negativnu prediktivnu vrednost od 92,0% (95%CI; 84,3 - 96,7). Površina ispod krivulje je bila $0,823 \pm 0,0414$; sa intervalom poverenja (95%CI; 0,747 - 0,885). Koeficijent jačine analize je bio visok ($z = 7,808$), i analiza je bila statistički značajna ($p < 0,0001$) (Grafikon 33).



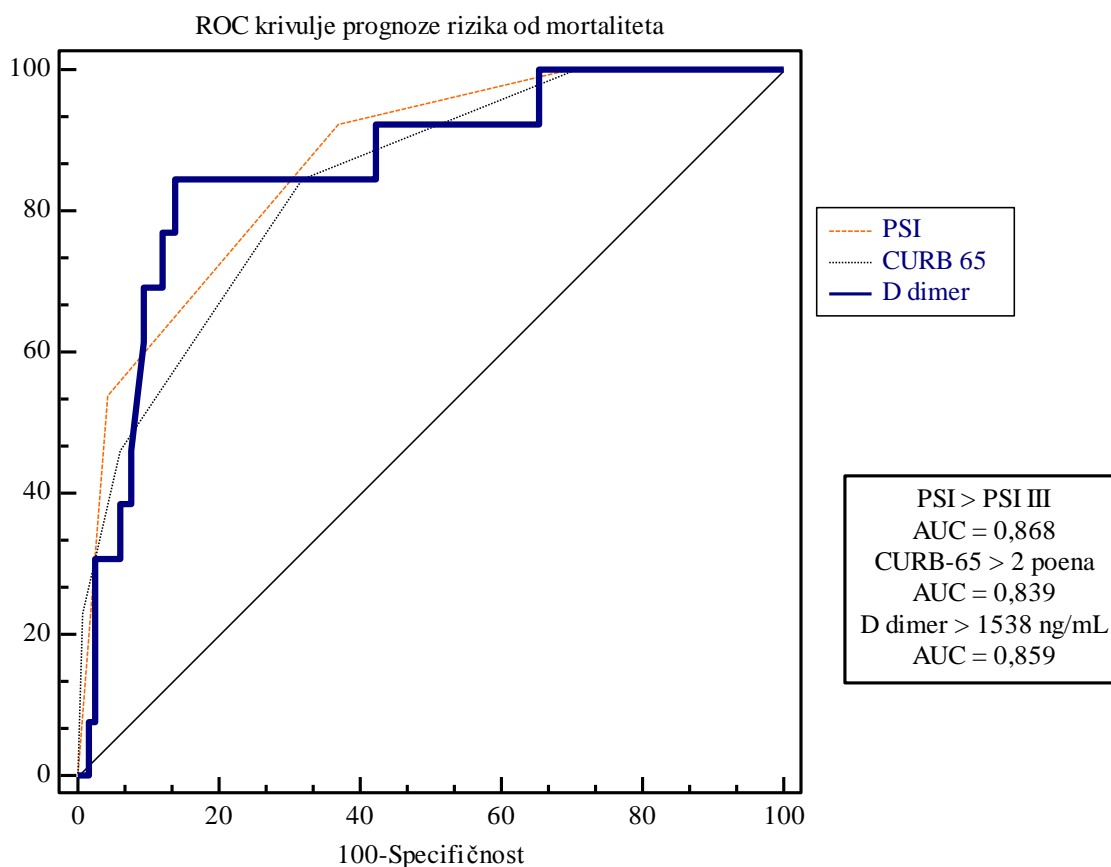
Grafikon 33. D-dimer, CURB-65 i PSI prediktivni model, u prognozi rizika od nepovoljnog toka bolesti kod bolesnika sa VSP

D-dimer kao parametar u prognozi rizika od nepovoljnog toka VSP, je pokazao statistički značajno veću površinu ispod krivulje u odnosu na CURB-65 prediktivni model ($\Delta\text{AUC} = 0,163 \pm 0,0680$) (95%CI; 0,0300 - 0,297) ($z = 2,401$) ($p = 0,0163$) (Grafikon 33).

U prognozi nepovoljnog toka bolesti (komplikacija i smrtnog ishoda) PSI prediktivni model nije pokazao statistički značajno veću površinu ispod krivulje u odnosu na D-dimer ($\Delta AUC = 0,0662 \pm 0,0502$) (95%CI; - 0,0322 - 0,165) ($z = 1,319$) ($p = 0,1871$) (Grafikon 33).

PSI prediktivni model je imao statistički značajno veću površinu ispod krivulje u prognozi nepovoljnog toka bolesti u odnosu na CURB-65 model. Razlika u površini ispod krivulja je bila velika, ($\Delta AUC = 0,0971 \pm 0,0477$) (95%CI; 0,00352 - 0,191) ($z = 2,034$) i analiza je bila statistički značajana ($p = 0,0420$) (Tabela 28).

D-dimer veći od 1538 ng/mL, kao parametar u prognozi rizika od smrtnog ishoda kod bolesnika sa VSP, je pokazao senzitivnost od 84,62% (95%CI; 54,6 - 98,1) i specifičnost od 86,21% (95%CI; 78,6 - 91,9) uz PPV od 40,7% (95%CI; 22,4 - 61,2) i NPV od 98% (95%CI; 93,1 - 99,8) (Grafikon 34).



Grafikon 34. D-dimer, CURB-65 i PSI prediktivni modeli, u prognozi rizika od smrtnog ishoda kod bolesnika sa VSP

Površina ispod krivulje je bila $AUC = 0,859 \pm 0,0552$ (95%CI; 0,787-0,914), uz visok koeficijent jačine statističke analize ($z = 6,495$); Analiza je bila statistički značajna ($p < 0,0001$) (Grafikon 34).

Nije bilo statistički značajne razlike u prediktivnoj vrednosti, PSI modela i D-dimera kao parametra u prognozi smrtnog ishoda kod bolesnika saVSP. Razlika u površinama ispod krivulja je bila $\Delta AUC = 0,00895 \pm 0,0716$ (95% CI; - 0,131 - 0,149) sa koeficijentom jačine $z = 0,125$, i nije bila statistički značajna ($p = 0,9005$) (Grafikon 34; Tabela 29). Nije bilo statistički značajne razlike u prediktivnoj vrednosti, CURB-65 prediktivnog modela i D-dimera kao parametra u predikciji smrtnog ishoda kod bolesnika sa VSP. Razlika između površina ispod krivulja je bila $\Delta AUC = 0,0196 \pm 0,0680$ (95% CI; - 0,114 - 0,153) sa koeficijentom jačine $z = 0,288$, i nije bila statistički značajna ($p = 0,7734$) (Grafikon 34).

5.4. DIJAGNOSTIČKI I PROGNOСТИČKI ZNAČAJ BIOMARKERA INFLAMACIJE I KOAGULACIJE KOD BOLESNIKA SA VSP

5.4.1. Dijagnoza teške vanbolnički stečene pneumonije

U dijagnozi VSP teškog stepena broj leukocita, kao parametar, nema dijagnostički značaj.

U dijagnozi VSP teškog stepena: najveću senzitivnost (89,1%) kao parametar pokazuje D-dimer za vrednosti veće od 529 ng/mL; a najveću specifičnost (81,8%) kao parametar pokazuje prokalcitonin za vrednost veću od 0,93 ng/mL; Najveću pozitivnu prediktivnu vrednost pokazuje prokalcitonin (72,5%), a najveću negativnu prediktivnu vrednost D-dimer (87,8%); Najveću površinu ispod krivulje kao parametri u dijagnozi VSP teškog stepena pokazuju prokalcitonin (AUC = 0,813) i D-dimer (AUC = 0,789) (Tabela 27).

Tabela 27. Parametri u dijagnozi vanbolnički stečene pneumonije teškog stepena

PARAMETAR	Cut of (mg/L)	Senzitiv. (%)	Specifič. (%)	AUC	PPV (%)	NPV (%)	p
Broj leukocita	> 16,5x10 ⁹ /L	34,6	85,1	0,580	63,3	63,6	> 0,05
CRP	> 94,4 mg/L	76,4	52,7	0,658	54,7	75,0	< 0,05
PCT	> 0,93 ng/mL	67,3	81,1	0,813	72,5	76,9	< 0,0001
SAA	> 473 mg/L	61,8	59,4	0,617	53,1	67,7	< 0,05
D-dimer	> 529 ng/mL	89,1	58,1	0,789	61,2	87,8	< 0,0001

5.4.2. Prognoza nepovoljnog toka i smrtnog ishoda vanbolnički stečene pneumonije

Broj leukocita i serumski amiloid A, kao parametri u predikciji nepovoljnog toka VSP (komplikacije i smrtni ishod), nemaju zadovoljavajući prognostički značaj.

Najveću senzitivnost (82,2%) u prognozi nepovoljnog toka VSP kao parametar pokazuje CRP za vrednost veću od 77,5 mg/L, ali ima nisku specifičnost (41%); Najveću specifičnost (81%) kao parametar pokazuje D-dimer za vrednost veću od 1026 ng/mL; Najveću pozitivnu prediktivnu vrednost pokazuje D-dimer (53,2%), a najveću negativnu prediktivnu vrednost imaju prokalcitonin (91,8%) i D-dimer (92%). Najveću površinu ispod krivulje, kao parametri u prognozi nepovoljnog toka VSP (komplikacije i smrtni ishod), pokazuju D-dimer (AUC = 0,823) i prokalcitonin (AUC = 0,761) (Tabela 28).

Tabela 28. Parametri u prognoza nepovoljnog toka vanbolnički stečene pneumonije

PARAMETAR	Cut of (mg/L)	Senzitiv. (%)	Specifič. (%)	AUC	PPV (%)	NPV (%)	p
Broj leukocita	>14,7 x10 ⁹ /L	43,4	73,0	0,546	30,8	81,1	> 0,05
CRP	>77,5 mg/L	82,2	41,0	0,658	29,8	85,8	< 0,05
CURB-65	≥ 2 poena	55,1	68,0	0,660	33,3	84,0	< 0,05
PSI	≥ PSI III	68,9	65,0	0,757	36,8	87,8	< 0,0001
PCT	> 0,9 ng/mL	79,3	67,0	0,761	41,1	91,8	< 0,0001
SAA	< 613 mg/L	75,8	40,0	0,576	26,8	85,1	> 0,05
D-dimer	>1026 ng/mL	75,9	81,0	0,823	53,2	92,0	< 0,0001

Broj leukocita, CRP i serumski amiloid A, kao parametri u predikciji smrtnog ishoda kod bolesnika sa VSP, nemaju zadovoljavajući prognostički značaj (Tabela 31).

Najveću senzitivnost (100%) kao parametar u prognozi smrtnog ishoda kod bolesnika sa VSP, je pokazao prokalcitonin (za vrednosti veće od 0,93 ng/mL). Nešto manju senzitivnost su imali PSI prediktivni model (92,3%), a jednaku senzitivnost (84,6%) su imali CURB-65 prediktivni model i D-dimer kao parametar.

Najveću specifičnost (86,2%), kao parametar u prognozi smrtnog ishoda, je imao D-dimer i nešto manju CURB-65 prediktivni model (68,1%). Najveću pozitivnu prediktivnu vrednost je imao D-dimer (40,7%), a najveću negativnu prediktivnu su imali prokalcitonin (100%), zatim PSI prediktivni model (98,6%) i D-dimer (98%).

Tabela 29. Parametri u prognozi rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP

PARAMETAR	Cut of (mg/L)	Senzitiv. (%)	Specifič. (%)	AUC	PPV (%)	NPV (%)	p
Broj leukocita	> 16,1x10⁹/L	38,4	75,9	0,541	15,2	85,1	> 0,05
CRP	> 107,1 mg/L	84,6	47,4	0,606	15,3	93,7	> 0,05
CURB-65	≥ 2 poena	84,6	68,1	0,839	22,9	97,5	< 0,05
PSI	≥ PSI III	92,3	62,9	0,868	21,8	98,6	< 0,0001
PCT	> 0,93 ng/mL	100,0	66,4	0,844	25,0	100,0	< 0,0001
SAA	< 893 mg/L	100,0	18,1	0,556	12,0	100,0	> 0,05
D-dimer	>1538 ng/mL	84,6	86,2	0,859	40,7	98,0	< 0,0001

Najveća površinu ispod krivulje, u prognozi smrtnog ishoda kod bolesnika sa VSP, je utvrđena za PSI prediktivni model (AUC = 0,868). Nije utvrđena statistički značajna razlika u površinama ispod krivulja za PSI prediktivni model, D-dimer (AUC = 0,859) i prokalcitonin (AUC = 0,844), kao parametre u prognozi smrtnog ishoda kod bolesnika sa VSP (Tabela 29).

6. Diskusija

Vanbolnički stečena pneumonija je šesti uzročnik smrtnosti kod hospitalizovanih bolesnika (202). Među infektivnim bolestima, kod osoba starije životne dobi, VSP predstavlja prvi uzročnik smrtnosti tokom hospitalizacije (6, 244 - 246).

Incidenca VSP još uvek nije precizirana. Po dostupnoj literaturi incidenca ove bolesti varira od 2-12/1000. Mnogo se češće javlja osoba starijih od 65 godina (247). Incidence varira u zavisnosti od podnevlja i kreće se u rasponu od 1,6 - 11/1000. Godišnja incidenca je 6/1000 kod bolesnika starosti od 18 - 39 godina, dok se kod bolesnika starijih od 75 godina incidenca kreće i do 34/1000. Kod osoba starijih od 65 godina je 34,8/1000 (248). Među obolelima od VSP ukupno se hospitalizuje od 40-60% osoba (249). U intenzivnoj nezi se leči 5-10% hospitalizovanih bolesnika (250).

U grupi naših analiziranih bolesnika osobe muškog pola su predstavljale 59,7% ispitanika. Slične rezultate nalazimo i u literaturi. Među ispitivanim bolesnicima sa pneumonijom, koji su bolnički lečeni u Institutu za plućne bolesti Sremska Kamenica u petogodišnjem periodu, muškarci su predstavljali 62,9% bolesnika (251). Među ispitivanim bolesnicima sa VSP, u našoj ustanovi, muškarci su predstavljali 70% ispitanika (43), a kod ispitivanih osoba starije životne dobi 64,2% bolesnika (252). U jednogodišnjoj, prospektivnoj studiji španskih autora kod bolesnika sa VSP, bilo je 62,5% muškaraca (253). Kruger sa saradnicima je, u različitim studijama, kod hospitalizovanih bolesnika sa VSP takođe prikazao veći broj bolesnika muškog pola (od 55 - 61%) (254, 228).

Bolesnici stariji od 65 godina čine nešto više od trećine svih ispitivanih bolesnika sa VSP i oni su odgovorni za više od polovine svih troškova lečenja ove bolesti. Među našim analiziranim bolesnicima sa VSP, bilo je 55,04% (n = 71) bolesnika koji su imali 65 ili više godina. Nešto veći broj starijih bolesnika možemo objasniti činjenicom, da mlađi bolesnici sa VSP češće oboljevaju od pneumonije lakšeg stepena. Pneumonije lakšeg stepena se uglavnom leče ambulantno, i ovi bolesnici su ređe hospitalizovani. U našoj grupi bolesnika sa lakom VSP, osobe starije od 65 god su bile prisutne u 14,28% slučajeva. U grupi bolesnika sa srednje teškom i teškom VSP, broj starijih bolesnika je bio mnogo veći (69,23% i 70,91%). Slični rezultati su objavljeni u dostupnoj literaturi i od strane drugih autora (228, 254).

Brza dijagnostika i pravovremena antibiotska terapija bolesnika sa VSP predstavljaju interesovanje svih svetskih organizacija pulmologa. Poseban akcenat se stavlja na brzu procenu odluke: da li je bolesniku potrebno bolničko lečenje, koji je stepen težine bolesti i da li bolesnik ima povećan rizika od smrtnosti (255, 256). Uprkos napretku u terapiji, pronalasku potentnih antibiotika, redovnoj vakcinaciji rizičnih grupa, stopa mortaliteta pneumonije je i dalje visoka (257).

Stopa mortaliteta je različita kod bolesnika koji su lečeni ambulantno, koji su bili hospitalizovani, i onih koji su lečeni na odeljenju intenzivne nege (257,258). Povišen rizik od mortaliteta je zabeležen kod bolesnika starijih od 70 godina, i kod postojanja pridruženih bolesti, kao što su: alkoholizam, astma i hronična opstruktivna bolest pluća, imunosupresivne bolesti i HIV infekcija (247, 259). Ostali utvrđeni, predisponirajući faktori za nastanak pneumonija, su bili: pušenje, zagađenost vazduha, prehlade, podhranjenost, infekcije gornjih disajnih puteva, postojanje pridruženih bolesti, ciroza jetre i drugi faktori (34, 251).

Pušenje je veoma važan predisponirajući faktor rizika za oboljevanje od VSP. Inhalirani dim cigarete deluje višestruko: onesposobljava mukocilijarni aparat, oštećuje mehanizme humoralnog i celularnog imuniteta, i oštećuje epitelne ćelije. Kod bolesnika sa pušačkom navikom, mnogo češće su kao uzročnici bolesti izolovani *S. pneumoniae*, *Legionella* i gripozna infekcija (260, 261). Obolele starije osobe sa VSP, koje su imale i pušačku naviku i pridružene bolesti, mnogo češće su bolnički lečene. Yende sa saradnicima je kod ispitivanih bolesnika sa VSP, utvrdio pušačku naviku kod 17% ispitanika. Među ispitivanim bolesnicima 54% se izjasnilo kao bivši pušač. Pušačka navika je povećala faktor rizika za oboljevanje od pneumonije 2,7 - 3,5 puta. Autori su ove rezultate objasnili produženim proinflatornim stanjem bolesnika (povećan nivo TNF- α i IL-6), uzrokovanim stalnom iritacijom čestica duvanskog dima (262).

U našoj ispitivanoj grupi bolesnika 49,61% bolesnika se izjasnilo kao pušač. Ova navika je nešto manje bila zastupljena kod naših ispitanika, u odnosu na rezultate objavljene u dostupnoj literaturi (55,98%) (251). Među bolesnicima muškog pola bilo je 57,14% pušača. Među bolesnicima ženskog pola 49,61% ispitanika se izjasnilo kao pušač. Pušačka navika je nešto više bila zastupljena među bolesnicima muškog pola, što je verovatno, pored drugih faktora, i uticalo na nešto češće oboljevanje od VSP kod osoba muškog pola.

Pored navedenih predisponirajućih faktora, i pridružene bolesti predstavljaju bitan faktor rizika za oboljevanje od VSP. Masia sa saradnicima je utvrdio da je 48% bolesnika sa VSP imalo jednu ili više pridruženih bolesti (253). Kaplan sa saradnicima je našao nešto veći procenat bolesnika sa pridruženim bolestima (69,2%) (263).

Među našim ispitivanim bolesnicima sa VSP, 106 bolesnika je imalo jednu ili više pridruženih bolesti. Najviše bolesnika je imalo pridružene kardiovaskularne bolesti. U manjem procentu su bile zastupljene: opstruktivnu bolest pluća (32,56%), šećernu bolest (20,16%), stanje posle CVI, respiratornu insuficijencija (7,75%), neoplazma, hroničnu bubrežnu insuficijenciju (5,43%) i druge bolesti. Grupa američkih autora je zaključila da se rizik od oboljevanja VSP povećao 3,6 - 4,0 puta kod bolesnika koji su imali jednu pridruženu bolest, a 4,0 - 8,1 puta kod bolesnika koji su imali dve ili više pridruženih bolesti (262).

Yende sa saradnicima je utvrdio šećernu bolest kod 22,4% hospitalizovanih bolesnika sa VSP. Kod ovih bolesnika rizik za oboljevanje od pneumonije je bio 2,2-5,5 puta veći (262). Grupa švedskih autora je, kod bolesnika sa VSP, našla sličan procenat prisutnih pridruženih bolesti (264). Kod ovih autora je zabeležen nešto veći broj pridruženih oboljenja bubrega (21%), u odnosu na naše ispitivane bolesnike. Međutim, mi smo kao oboljenje bubrega razmatrali samo hroničnu bubrežnu insuficijenciju, ne i akutnu-tranzitornu bubrežnu insuficijenciju i azotemiju. Falguera sa saradnicima je utvrdio šećernu bolest kod 16,07% bolesnika, a kardiovaskularne bolesti kod 17,27% bolesnika sa VSP (265). Grupa finskih autora je takođe utvrdila povišene vrednosti krvnog pritiska kod 36,4% bolesnika sa VSP, i šećernu bolest kod 13,4% bolesnika (266).

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) predstavlja bitan faktor rizika za oboljevanje od pneumonija (262, 266, 267). Odnos između forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) i rizika za oboljevanje od VSP nije linearan, već eksponencijalan. Osobe sa oštećenom plućnom funkcijom su imale veći rizik da obole od VSP i to: osobe sa manjim oštećenjem plućne funkcije ($80\% > FEV_1 > 65\%$ predviđene vrednosti) 1,3 puta; osobe sa srednje teškim oštećenjem ($50\% > FEV_1 > 65\%$ predviđene vrednosti) - 1,7 puta; i osobe sa teškim oštećenjem ($FEV_1 < 50\%$) - 3,6 puta. Pad parametara plućne funkcije je predstavljao nezavisni prediktorni faktor za oboljevanje od VSP (262). Liapikou je utvrdio HOBP kod 212 od 1379 bolesnika sa VSP. U odnosu na bolesnike bez HOBP, bolesnici sa niskim FEV_1 su bili: starije životne dobi, češće su imali respiratornu insuficijenciju i teži stepen VSP. Bolesnici koji su koristili inhalatornu kortikosteroidnu terapiju su imali isti rizik od mortaliteta kao i bolesnici sa HOBP koji nisu koristili inhalatorne kortikosteroide (268). Masia sa saradnicima je HOBP utvrdio kod 21,25% obolelih od VSP (253). Mi smo utvrdili pridruženu opstruktivnu bolest pluća u 32,56% slučajeva naših ispitivanih bolesnika. Veći broj bolesnika sa HOBP objašnjavamo više zastupljenom pušačkom navikom u našoj zemlji, i standardom bolesnika (koji savakako utiče na kvalitet lečenja).

Još uvek nisu usaglašeni stavovi o uticaju inhalatorne kortikosteroidne terapije na povećan rizik od mortaliteta kod bolesnika sa VSP (268, 269). Grupa američkih autora je u revijalnoj analizi kod 16 996 bolesnika sa HOBP utvrdila povećan rizik za oboljevanje od VSP. Kod bolesnika koji su koristili β agoniste i kombinaciju β agonista i inhalatornih kortikosteroida autori su utvrdili nešto češće pneumoniju težeg stepena, ali bez bitno povećanog rizika od mortaliteta (269). Drugi autori su napomenuli da je rizik od mortaliteta kod bolesnika sa VSP smanjen u grupi bolesnika koji su koristili inhalatorne kortikosteroide (270). Ernst sa autorima je potvrdio da su nešto češće bili hospitalizovani bolesnici sa VSP koji su bolovali od opstruktivne bolesti pluća, i koristili veće doze inhalatornih kortikosteroida. Međutim, smrtnost je bila nešto veća samo kod starijih bolesnika, nezavisno od doze leka (271). Chen i koautori su u ispitivanju na više od 15 hiljada ispitanika sa HOBP, zaključili da je kod njih povišen faktor rizika za oboljevanje od pneumonije. Kod bolesnika koji su koristili inhalatornu kortikosteroidnu terapiju rizik od mortaliteta i potreba za uključivanjem suportivne mehaničke ventilacije su bili manji (272).

Kod 69,23% naših ispitivanih bolesnika koji nisu preživeli, na prijemu smo utvrdili respiratornu insuficijenciju srednje teškog i teškog stepena. Kod dva bolesnika smo ispitivanjem plućne funkcije utvrdili HOBP. Kod 6 bolesnika smo anamnestički dobili podatak o postojanju HOBP, ali nismo dokazali spirometrijom zbog teškog opšteg stanja bolesnika. Svakako možemo zaključiti da je stepen oštećenja plućne funkcije bitno uticao na tok i ishod VSP.

U našoj ispitivanoj grupi bolesnika sa VSP bilo je 16 bolesnika koji su tokom hospitalizacije imali komplikacije i 13 bolesnika koji nisu preživeli (smrtnost od 10,07%). Kod bolesnika sa lakšim stepenom VSP nije bilo smrtnog ishoda. Kod bolesnika sa srednje teškom VSP smrtni ishod je registrovan u 2,56% slučajeva, dok je kod bolesnika sa teškom VSP smrtnost registrovana u 21,81% (12/55) slučajeva. Među bolesnicima koji nisu preživeli dominirale su osobe muškog pola.

Kod bolesnika sa VSP koji se leče ambulantno predviđena smrtnost je niska. Cilloniz sa saradnicima je utvrdio smrtnost od 0,5% kod bolesnika sa VSP koji su se lečili ambulantno i komplikacije u 5,2% slučajeva (258). Grupa američkih autora je kod bolesnika koji su se lečili bolnički utvrdila smrtnost koja se kretala u rasponu od 7,9% (65-70 godina starosti), do 15,8% (kod starijih od 85 godina). Smrtnost kod ovih bolesnika je u narednih godinu dana bila veća za 40% u odnosu na populaciju starijih osoba koje nisu lečene od VSP, i veća kod osoba muškog pola (263). Masia sa saradnicima je utvrdio smrtni ishod kod 7,1% bolesnika (253). Kaplan sa saradnicima je kod hospitalizovanih bolesnika sa VSP starijih od 65 godina

utvrdio smrtni ishod u 10,3% slučajeva. Među bolesnicima koji nisu preživeli dominirali su muškarci (273). Slični rezultati su zabeleženi i u radovima objavljenim pre 24 godina (274). Grupa autora iz Pensilvanije je utvrdila smrtni ishod od 6,7% bolesnika unutar 30 dana, i 11,1% unutar 90 dana (275). U našoj ispitivanoj grupi bolesnika dominirali bolesnici sa teškom i srednje teškom VSP, pa možemo reći da su zbog structure bolesnika naši rezultati korelisali sa navedenim rezultatima.

U grupi bolesnika koji su umrli nije bilo bolesnika bez pridruženih bolesti (dominirale su kardiovaskularne bolesti i hronična plućna bolest). Među ispitivanim bolesnicima koji nisu preživeli 92,31% bolesnika je imalo 65 ili više od 65 godina. Kale sa koautorima je utvrdio statistički značajno veći rizik od mortaliteta kod bolesnika starije životne dobi, i to: 0,82% (< 50 god); 3,2% (51 - 64 god); 6,4% (65 - 74 god); 12,8% (75 - 84 god); 13,6% (\geq 85 god); (276). Najčešće pridružene bolesti i kod naših bolesnika koji nisu preživeli su bile: kardiovaskularne bolesti, opstruktivna bolest pluća i respiratorna insuficijencija srednje teškog i teškog stepena, neoplazma, dijabetes i bubrežna insuficijencija.

Grupa mađarskih autora je utvrdila mnogo manje preživljavanje akutnog infarkta miokarda kod bolesnika koji su preležali pneumoniju u okviru narednih godinu dana. Na ovaj način autori su utvrdili korelaciju između kardiovaskularnih pridruženih bolesti i pneumonije. Autori su napomenuli da pronflamatorni citokini stvoreni tokom VSP podstiču hroničnu inflamaciju i utiču na promene aterosklerotičnog plaka. Mehanizmi poremećene koagulacije, koji su prisutni tokom formiranja aterosklerotičnog plaka, se potenciraju tokom VSP. Postojanje pneumonije je predstavljalo nezavisni faktor rizika mortaliteta kod bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima (277). Kaplan sa saradnicima je utvrdio posebno visok rizik od mortalita kod bolesnika sa pridruženim bubrežnim oboljenjima, oboljenjem jetre i malignitetom (263). Martin sa koautorima je u svojoj studiji zaključio da je rizik od pojave sepse i rizik od mortaliteta statistički značajno bio povećan kod bolesnika sa VSP koji su bili stariji od 65 godina. Rizik od mortaliteta je povećan linearno sa godinama starosti, i stariji bolesnici sa sepsom su umirali u kraćem roku nakon prijema (278).

Grupa nemačkih autora je zaključila da su bolesnici sa VSP, kod kojih su vrednosti glikemije na prijemu bile > 14 mmol/L, zapravo imali povišen rizik od mortaliteta 2,37 puta (279). Grupa španskih autora je utvrdila da su stariji bolesnici sa dijabetesom, češće imali pleuralni izliv i povećan rizik od mortaliteta. Povišen rizik od mortaliteta kod njih je bio povezan sa prisustvom multilobarnih infiltrata i komplikacijama (nefropatija i vaskulopatija). Bolesnici sa dijabetesom su imali lošiju prognozu (265). Povećana smrtnost kod osoba obolelih od dijabetesa je bila povezana sa poremećenim imunim odbrambenim mehanizmima,

ali mnogo više sa pojavom kardiovaskularnih bolesti i insuficijencijom bubrega (dijabetesna nefropatija) (280). Kod naših ispitivanih bolesnika koji nisu preživeli, šećerna bolest je bila prisutna u 15,38% bolesnika, a kardiovaskularne bolesti u 53,85% bolesnika. Inače je među bolesnicima koji su imali ovu pridruženu bolest smrtnost bila 7,69%.

Kanadski autori su tokom analize 2 000 bolesnika sa VSP, zaključili da su: bolesnici koji su imali vrednosti glikemije $> 11,0$ mmol/L na prijemu, zapravo imali i povišen rizik od komplikacija tokom hospitalizacije za 52%, kao i povišen rizik od mortaliteta (281). Grupa drugih kanadskih autora, 7 godina kasnije, je navela da je 14% bolesnika sa VSP, koji su tokom hospitalizacije zbog pneumonije imali povišene vrednosti glikemije, u narednih 5 godina dobilo diabetes *de novo* (282). Među našim bolesnicima koji su imali komplikacije tokom lečenja, dijabetes je bio prisutan u 43,75% slučajeva.

U našoj ispitivanoj grupi bolesnika antibiotsku terapiju najmanje 3 dana pre bolničkog lečenja je koristilo 55,8% bolesnika. Ovo je značajno veći procenat, u odnosu na procenat koji srećemo u literaturi. U Nemačkoj je to do 24% (232/991), u Španiji do 25% (60/240) (253, 254). Srbija nije član Evropskog udruženja za kontrolu i praćenje upotrebe antibiotika (ESAK), i nemamo formirnu instituciju koja kontroliše propisivanje antibiotika u zemlji. Ova činjenica za posledicu ima veliko propisivanje antibiotika ambulantno, posebno kod infekcija respiratornog trakta.

6.1. ETIOLOGIJA VANBOLNIČKI STEČENE PNEUMONIJE

Pravi uzročnik VSP u velikom broju slučajeva nije izolovan i potvrđen. Podaci o potvrđenoj etiologiji VSP su bili različiti u mnogim studijama. Rezultati su se kretali u rasponu od 21% (283), 28% (228), 33,1% (258), 42% (267), 44% (234), 47,4% (284) do 54,7% (253). Sve veći broj potvrđenih uzročnika predstavljali su atipični uzročnici u serološkim analizama (234, 267, 284). Bakterije kao uzročnici bolesti, su iz uzetih uzoraka izolovane u različitom procentu. Mikrobiološka potvrda dijagnoze VSP kod bolesnika koji se leče na intenzivnoj nezi je statistički značajno veća u odnosu na pozitivnost koja se postiže na kliničkim odeljenjima (60% vs 38%) ($p < 0,001$) (285).

Podaci o procentu uspešno izolovanog uzročnika mikrobiološkom analizom sputuma, kod bolesnika sa VSP, su takođe različiti i kreću se u rasponu do 50% (15, 27, 228). Milbrandt je u svojoj studiji utvrdio da je 6,4% bolesnika sa VSP imalo pozitivnu kulturu sputuma (275). Drugi autori su objavili pozitivnost od 21% (283) i 23,3% bolesnika (253). U

našoj analizi bakterije su izolovane iz sputuma kod 33/129 (25,6%) bolesnika. Kod 4 naših bolesnika sa VSP izolovane su po dve bakterije iz sputuma. Najveći uticaj na rezultate je svakako imala prehospitalno korišćena antibiotska terapija (55,2% bolesnika). Osim toga, kod bolesnika koji su hospitalizovani u neradnim danima, sputum na analizu je uzorkovan u narednih 72 h. Bolesnici su u međuvremenu koristili terapiju, što je svakako uticalo na pozitivnost mikrobioloških analiza. Kod naših bolesnika nismo utvrdili mikrobiološkom analizom pozitivne hemokulture. Pozitivnost hemokulture samo kod bolesnika sa teškom VSP može dostići procenat od 10%. Kod bolesnika sa visokim vrednostima prokalcitonina, pozitivnost hemokulture je višestruko povećana (286).

U literaturi se sve više ističe promena u distribuciji izolovanih bakterija kod bolesnika sa VSP, u zavisnosti od podnevlja. Uglavnom dominiraju Gram-pozitivne bakterije, posebno *S. pneumoniae*, ali je sve više studija u kojima se napominje porast izolovanih Gram negativnih bakterija iz sputuma ovih bolesnika. U našoj ispitivanoj grupi bolesnika sa VSP dominirale su bakterije iz grupe Gram-negativnih bakterija. I u dostupnoj literaturi sve više ima radova o manjem procentu dokazane infekcije *Streptococcusom pneumoniae*. Od strane pojedinih autora navedeni su rezultati da je *S. pneumoniae* izolovan kulturom sputuma samo u 40-50% slučajeva kod bolesnika sa dokazanom pneumokoknom pneumonijom (27). Mucher sa saradnicima je objavio rezultate da uzročnik VSP mikrobiološkom analizom sputuma nije izolovan kod pneumokoknih pneumonija u 31% slučajeva (287). Ovakvim rezultatima iz literature možemo objasniti nizak procenat izolovanog *S. pneumoniae* kod naših bolesnika (obzirom da smo radili samo mikrobiološku analizu sputuma).

Kod osoba starije životne dobi, iz sputuma su mnogo češće izolovane Gram-negativne bakterije (260). Druge aerobne Gram-negativne bakterije su izolovane u manje od 1,0% slučajeva u Velikoj Britaniji. Njihova učestalost u SAD, Francuskoj i Španiji je mnogo veća i kreće se u rasponu od 5-25%. Ove razlike su verovatno nastale zbog toga što u studijama u Velikoj Britaniji uglavnom nisu bile uključene osobe iz staračkih domova (15). Pojedini autori su objavili da je *S. pneumoniae* predstavljao samo 2% ukupno izolovanih bakterija (288). U našoj grupi bolesnika *S. pneumoniae* je predstavljao 10,81% (4/37) ukupno izolovanih bakterija. Naši rezultati korelišu sa rezultatima pojedinih autora, ali je očigleno da podnevlje i struktura ispitivanih bolesnika svakako imaju uticaja na dobijene rezultate.

Kod bolesnika sa hroničnim plućnim bolestima (HOBP, bronhiektazije) strukturne promene pluća su izazvale kolonizaciju disajnih puteva i češće infekcije Gram-negativnim bakterijama. Pridružene plućne bolesti i prethodna hospitalizacija su faktor rizika za infekciju uzrokovanu *Pseudomonasom* i *Acinetobacterom* (289). Kod naših bolesnika, među izolovanim

bakterijama iz sputuma dominirale su Gram negativne bakterije. Još je u poslednjoj deceniji prošlog veka objavljeno, da se u našoj ustanovi potvrđuje sve veća učestalost Gram-negativnih bakterija (290). Slični rezultati dobijeni su i u drugim ustanovama (291). Jedan od uzroka je svakako prisutvo pridruženih bolesti i starostna dob bolesnika. U grupi bolesnika sa VSP 106/129 (82,17%) je imalo jednu ili više pridruženih bolesti. Ruiz sa saradnicima je objavio rezultate da su Gram-negativne bakterije izolovane u 88,0% bolesnika starijih od 60 god (27). Osim toga, u našem ispitivanju su bili uključeni i bolesnici iz domova za starije osobe, kao i iz kolektivnih centara za izbegla lica. U ovim centrima su mnogo češće zastupljene infekcije Gram negativnim bakterijama.

Ovakva učestlost pojedinih mikroorganizama, zavisno od kontinenta, predstavlja razlog postojanja razlika u preporučenoj empiriskoj antibiotskoj terapiji od strane mnogih respiratornih udruženja (6, 9, 12, 202, 228; 292).

Ukupni procenat izolovanih bakterija iz sputuma kod naših bolesnika je svakako bio nizak. Međutim, ne treba zaboraviti da rezultati mikrobiološke analize uzoraka bitno zavise od organizacije samog procesa (27, 287). Sama organizacija procesa uključuje više elemenata, a to su: način davanja sputuma od strane bolesnika, način čuvanja materijala i transporta do obrade, brzina obrade, odsustvo antibiotskog tretmana pre davanja uzorka, veština interpretacije i prepoznavanja kulture od strane mikrobiologa (283, 293). U mnogim studijama je zaključeno da je često prisutan nizak procenat uzorkovanog sputuma zadovoljavajućeg kvaliteta (29-54%) (283, 293).

Mikrobiološka analiza sputuma je rutinska metoda. Obzirom na neophodnost inicijalne antibiotske terapije kod bolesnika sa VSP, dužinu čekanja do rezultata, nizak procenat uspešnosti izolovanja bakterija, ova metoda nam služi uglavnom za korekciju antibiotske terapije tokom bolničkog lečenja. U potrazi za uzročnikom bolesti (pored mikrobiološkog ispitivanja sputuma, a zbog njegove nedovoljne specifičnosti) koriste se i druge metode preporučene smernicama (serološka ispitivanja, ispitivanja urin antigena, hemokultura, zasejavanje pleuralnog punktata, transbronhijalnog aspirata, bronhoalveolarnog lavata, zaštićene biopsije četkicom). Dodatnim ispitivanjima se može povećati senzitivnost mikrobioloških analiza u potrazi za etiološkim uzročnikom VSP.

6.2. STANDARDNI LABORATORIJSKI PARAMETRI

6.2.1. Broj leukocita

Kod bolesnika sa VSP vrednost broja leukocita svakako treba tumačiti i u skladu sa podatkom o prehospitalno korišćenoj antibiotskoj terapiji. Za broj leukocita kao parametar u dijagnozi VSP, kod bolesnika koji nisu dobijali antibiotike, utvrđena je površina ispod krivulje od $AUC = 0,62$. Kod bolesnika koji su dobijali antibiotike prehospitalno, površina ispod krivulje je bila manja ($AUC = 0,56$) (254). Kod umrlih bolesnika sa VSP koji prehospitalno nisu dobijali antibiotstku terapiju, Kruger sa saradnicima je izračunao statistički značajno veće vrednosti broja leukocita u odnosu na vrednosti kod bolesnika koji su preživeli ($14,9 \times 10^9/L$ vs $12,1 \times 10^9/L$) ($p = 0,047$). Prediktivna vrednost broja leukocita u prognozi rizika od mortaliteta je bila $AUC = 0,61$. Ova vrednost je bila manja u odnosu na prediktivnu vrednost preporučenih prognostičkih modela (CURB-65) i prokalcitonina (228).

Kod naših bolesnika sa VSP broj leukocita je bio najveći prvog dana hospitalizacije ($12,52 \pm 5,81 \times 10^9/L$). U leukocitarnoj formuli kod svih bolesnika su dominirali granulociti, što ukazuje na najčešće prisutnu bakterijsku infekciju. Virusne pneumonije blažeg kliničkog toka su lečene ambulantno, osim kod pojave komplikacija i pojave bakterijske superinfekcije. Superinfekcija bakterijama kod virusne ili bakterijske pneumonije, objašnjava dominaciju granulocita u leukocitarnoj formuli kod ispitivanih hospitalizovanih bolesnika sa VSP.

Po rezultatima više autora, broj leukocita je posebno visok kod VSP čiji je uzročnik *S. pneumoniae* (27, 76). Velika inflamatorna reakcija se javlja čak i kod superinfekcije primarne virusne infekcije bakterijom *S. pneumoniae*. Smatra se da virusi pojačavaju vezivanje ove bakterije na aktivirani respiratorni epitel. Udahnuta bakterija se pojačano vezuje za alveolarne ćelije tipa II, brzo prolazi kroz Kohn-ove pore, inflamatorni proces se širi brzo i tako nastaje lobarna konsolidacija (35). Kod naših ispitivanih bolesnika nismo zabeležili statistički značajnu razliku u vrednostima broja leukocita, u zavisnosti od izolovanog uzročnika. Razlika u rezultatima je verovatno posledica činjenice da je 55,8% bolesnika prehospitalno ambulantno lečeno antibioticima, i činjenice da su među izolovanim uzročnicima dominirale Gram-negativne bakterije.

Kontrolne vrednosti broja leukocita, nakon pet dana bolničkog lečenja, su ukazale na statistički značajan pad ovog parametra samo u grupi bolesnika sa povoljnim tokom bolesti. U grupi bolesnika sa nepovoljnim tokom bolesti i kasnijom pojavom komplikacija, vrednosti leukocita su i dalje bile visoke. Ovakvi rezultati nas upozoravaju na neophodnost ponovne

radiološke kontrole (6, 52, 292), i eventualnu promenu terapijskog režima. Ali posmatrajući pojedinačno bolesnike, kod 7/29 bolesnika sa nepovoljnim tokom bolesti, broj leukocita je pokazao kontrolnu vrednost manju od $10 \times 10^9/L$. Ove vrednosti nisu upozoravale na moguće pojavu komplikacija bolesti. U grupi bolesnika koji su umrli kontrolne vrednosti nisu pokazale statistički značajan pad.

Inicijalne vrednosti leukocita mnogo manje korelišu sa tokom i ishodom bolesti. Za izračunatu vrednost broja leukocita $> 14,7 \times 10^9/L$, nismo dobili statistički značajnu prognostičku vrednost u proceni mogućeg nepovoljnog toka bolesti (AUC = 0,546; $p > 0,05$). U proceni rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP, broj leukocita takođe nije pokazao statistički značajnu vrednost (AUC = 0,541; $p > 0,05$). Zaključili smo da inicijalne vrednosti leukocita nisu pouzdan laboratorijski parametar u proceni ishoda bolesti. Kontrolne vrednosti su mogu koristiti praćenju toka bolesti, ali uz razmatranje i ostalih parametara (pad vrednosti CRP za manje od 50% u prva 4 dana lečenja i održavanje simptoma bolesti). Tada postoji sumnja na neuspešan antibiotski tretman ili pojavu komplikacija. Ovakve rezultate nalazimo i u dostupnoj literaturi, od strane više autora (228,254).

Broj leukocita veći od $10,4 \times 10^9/L$ je utvrđen kod VSP od strane više autora (60, 61). Kod naših ispitivanih bolesnika u dijagnozi VSP broj leukocita $> 10,3 \times 10^9/L$ je imao: senzitivnost 55,81%, specifičnost od 100% uz visoku PPV, ali nisku NPV od 34,5%. Površina ispod krivulje je bila AUC = 0,754. Broj leukocita ($> 16,5 \times 10^9/L$) kao parametar u dijagnozi VSP teškog stepena nije imao dijagnostički značaj (AUC = 0,58; $p > 0,05$). Slične rezultate smo našli u dostupnoj literaturi (228, 254).

Određivanje broja leukocita je standardna laboratorijska analiza, koja se koristi kod respiratornih i nerespiratornih infekcija. Međutim, posebno kod nebakterijskih respiratornih infekcija, broj leukocita može biti u referentnim granicama. Često kod pneumonija nalazimo vrednosti broja leukocita $< 10 \times 10^9/L$ (čak i kod prisutnih komplikacije bolesti), kao što je utvrđeno kod naših bolesnika. Naši rezultati se uklapaju sa rezultatima objavljenim u dostupnoj literaturi. Broj leukocita kao parametar u dijagnozi VSP ima zadovoljavajuću dijagnostičku vrednost, u kombinaciji sa drugim parametrima. Kod procene nepovoljnog toka bolesti i pojave komplikacija, inicijalne vrednosti ovog parametra nemaju prognostički značaj. Kontrolne vrednosti broja leukocita se mogu koristiti u praćenju toka bolesti, ali uz sagledavanje i ostalih parametara.

6.2.2. C reaktivni protein

U potrazi za brzim testom koji može ukazati na stepen težine i procenu toka i ishoda VSP, veliki broj autora je objavio rezultate analiziranih vrednosti mnogih laboratorijskih parametara krvi. O značaju merenja reaktanata akutne faze, posebno CRP, kod infekcija respiratornog sistema postoji dosta podataka u dostupnoj literaturi.

C-reaktivni protein tokom delovanja medijatora zapaljenja može pokazati porast svoje vrednosti za +1014%, dok leukociti za to vreme podižu vrednosti za samo 30% (295). Kod naših bolesnika sa VSP, inicijalno izmerena vrednost CRP je iznosila $140,24 \pm 103,36$ mg/L. Grupa engleskih autora je objavila izmerene vrednosti od 191 ± 159 mg/L (296). U velikoj studiji Krugera, u grupi bolesnika koji nisu prehospitalno lečeni, vrednosti CRP su bile statistički značajno veće u odnosu na grupu bolesnika koji su koristili antibiotike (254). Nešto niže izmerene inicijalne vrednosti CRP kod naših bolesnika objašnjavamo činjenicom da je 55,8% bolesnika pre hospitalizacije koristilo antibiotsku terapiju. Korišćenje antibiotika najmanje 3 dana pre izvršene analize svakako utiče na visinu vrednosti izmerenog CRP.

Grupa španskih autora je utvrdila da su kod bolesnika sa lakom i srednje teškom VSP vrednosti CRP i prokalcitonina korelisale sa stepenom težine VSP (234). Međutim, ima i autora koji su utvrdili da CRP ne koreliše sa stepenom težine pneumonije određenim po APACHE II prediktivnom modelu (118). Kod naših ispitivanih bolesnika CRP je slabo korelisao sa stepenom težine VSP određenom po PSI modelu ($r = 0,32$; $p < 0,001$), za razliku od prokalcitonina. Slične rezultate nalazimo i u dostupnoj literaturi (81, 297).

Inicijalna koncentracija ovog proteina ne koreliše blisko sa težinom bolesti, ali se kontrolne vrednosti mogu koristiti kao indikator dobrog odgovora na korišćenu antibiotsku terapiju (73, 91). Kod povoljnog toka VSP, vrednost CRP za 3,3 dana pada ispod 50% početne vrednosti (73). Pad vrednosti CRP veći od 50% nakon 4 - 5 dana lečenja, nezavisno od inicijalne vrednosti, koreliše sa smanjenim rizikom za nastajanje komplikacija i smanjenim rizikom od smrtnosti (82, 91, 298). Grupa španskih autora je našla korelaciju značanog pada prokalcitonina i CRP nakon 3.dana terapije kod bolesnika sa klinički stabilnom bolešću i smanjenim rizikom od komplikacija (298). Pad vrednosti CRP za $< 60\%$ u toku prva tri dana, i pad vrednosti za $< 90\%$ u toku prvih sedam dana, kod bolesnika sa teškom VSP, ukazuje na neadekvatnu empirijsku antibiotsku terapiju (284).

Kod naših bolesnika sa lakom VSP (PSI I i II) vrednosti CRP, nakon 5 dana lečenja, su se smanjile za 70% početnih vrednosti (sa 66 mg/L na 20,3 mg/L). U grupi bolesnika sa povoljnim kliničkim tokom, radiološkom regresijom pneumonične senke i dobrim odgovorom

na primenjenu antibiotsku terapiju, vrednosti CRP su pokazale pad za 60% početnih vrednosti. Ovakvi rezultati se uklapaju sa iznetim podacima u dostupnoj literaturi. CRP je marker inflamacije koji počinje da raste na početku bolesti, sa pojavom prvih kliničkih simptoma, dok njegove vrednosti brzo opadaju sa kliničkim oporavkom bolesnika (47). Ovakav pad CRP tokom hospitalizacije se može upotrebiti u donošenju odluke o prelasku sa ampulirane na oralno datu terapiju, i o daljem lečenju bolesnika ambulantno. I mi smo kod naših ispitivanih bolesnika normalizaciju vrednosti CRP uspešno koristili kao parametar za donošenje odluke o prestanku bolničkog lečenja i antibiotske terapije. Bolesnici su ranijim otpuštanjem iz bolnice imali mnogo manji rizik od intrahospitalnih infekcija, suvišnog propisivanja antibiotske terapije i neželjenih efekata lekova.

Po smernicama za lečenje VSP, na donošenje odluke o hospitalizaciji bolesnika i određivanje stepena težine bolesti, bitno utiču starost veća od 50 godina, odnosno 65 godina i prisustvo pridruženih bolesti (299). U našoj grupi bolesnika sa pridruženim bolestima čija je prosečna starost bila $67,62 \pm 10,39$ godina, dobijene vrednosti CRP su bile jako povišene i ($151,08 \pm 106,14$ mg/L). Vrednosti CRP prvog dana hospitalizacije u grupi bolesnika bez pridruženih bolesti su bile značajno manje, i ovi bolesnici su bili mlađe životne dobi.

Napomenuli smo da su povišena vrednost krvnog pritiska, HOBP i šećerna bolest, tri najučestalije pridružene bolesti u grupi naših bolesnika sa VSP. Utvrdili smo znatno veće inicijalne vrednosti CRP u grupi bolesnika sa pridruženim bolestima. I drugi autori navode utvrđene veće vrednosti CRP u ovoj grupi bolesnika. Nakon 5 dana hospitalizacije vrednosti CRP kod naših bolesnika su statistički značajno opale u obe grupe bolesnika. Međutim, one su i dalje statistički značajno bile veće u grupi bolesnika sa pridruženim bolestima, u odnosu na bolesnike bez pridruženih bolesti ($p < 0,001$). Ovakve rezultate objašnjavamo činjenicom da je CRP ne samo parameter infekcije već i parameter inflamacije. Njegove vrednosti su povišene i u sklopu drugih, posebno kardiovaskularnih bolesti i bolesti bubrega. Bolesnici sa pridruženim bolestima su bili statistički značano stariji i imali su teži oblik VSP. U mnogim studijama se napominje korelacija između godina života, stepena težine bolesti i ishoda pneumonije (74, 251,259).

Menendez sa saradnicima je ukazao na korelaciju CRP sa pojavom komplikacija bolesti tokom lečenja. U studiji je napomenuto da inicijalne vrednosti CRP veće od 219 mg/L, predstavljaju nezavisni prediktivni faktor za pneumoniju teškog stepena i pojavu nepovoljnog toka bolesti. Povišene vrednosti CRP i prokalcitonina na prijemu su korelisale sa ranim komplikacijama (82). Povišene vrednosti CRP su se dugo održavale kod nepovoljnog toka bolesti. Zapravo, CRP je korelisao sa intenzitetom infekcije (300).

Grupa portugalskih autora je analizirala bolesnike sa VSP teškog stepena i pratila dinamiku CRP u periodu od 3 dana. Pad vrednosti ovog parametra za manje od 50% trećeg dana lečenja je ukazao na nepovoljan tok bolesti (senzitivnost od 91%; specifičnost od 59%). Pad vrednosti CRP na manje od 31% početnih vrednosti, je bio marker povoljnog toka bolesti (senzitivnost od 75%; specifičnost od 85%). Među bolesnicima koji su imali malu dinamiku CRP u ovom periodu (pad vrednosti za manje od 30%) mortalitet je bio visok. Kod bolesnika koji su imali pad vrednosti ovog parametra do 40% smrtnost je bila niža (91). Grupa škotskih autora je zaključila da je pad vrednosti CRP, za manje od 50% nakon 4 dana antibiotskog tretmana, povećao rizik od smrtnosti 24,5 puta, potrebu za mehaničkom ventilacijom i vazopresornom terapijom 7 puta, i rizik za pojavu komplikacija 15,4 puta (85, 208,220).

U grupi naših bolesnika koji su imali komplikacije tokom lečenja, vrednosti CRP nakon 5. dana lečenja su opale za samo 25% inicijalnih vrednosti, odnosno sa 105,9 mg/L na 79,5 mg/L. Dinamika vrednosti CRP je bila mnogo manja u odnosu na dinamiku istog parametra kod bolesnika sa lakom VSP i povoljnim tokom bolesti.

U grupi bolesnika koji nisu preživeli vrednosti CRP na prijemu su bile visoke (172,5 mg/L), i održavale su se visokim na kontrolnom merenju (137,8 mg/L) ($p = 0,878$). U ovoj grupi bolesnika, kontrolne vrednosti CRP su pale na 80% inicijalnih vrednosti (dinamika manja od 25%). Park sa saradnicima je u svojoj studiji takođe utvrdio statistički značajno veće vrednosti ovog proteina kod bolesnika koji su umrli u odnosu na bolesnike koji su preživeli (158,57 vs 91,28 mg/L) (301). Objavljeno je da kod starijih bolesnika sa VSP vrednosti CRP veće od 100mg/L bitno povećavaju rizik od smrtnosti (87, 302). Grupa engleskih autora je u studiji kod 570 bolesnika sa VSP, zaključila da su vrednosti CRP < 100 mg/L predstavljale nezavisni prediktivni faktor za smanjen rizik od mortaliteta. Kod ovih bolesnika smrtnost je verifikovana u 1,1%, dok je kod bolesnika koji su imali CRP < 200 mg/L smrtnost utvrđena u 5,1% slučajeva (85, 208). Značaj praćenja vrednosti CRP kod teških VSP i kod bolesnika koji imaju povišen rizik od mortaliteta su potencirali i drugi autori (91). Grupa nemačkih autora je u prognozi smrtnog ishoda za CRP kao prognostički parametar izračunala AUC od 0,62 (228). U prognozi smrtnog ishoda kod naših ispitivanih bolesnika CRP > 107,1 mg/L, kao prognostički parametar je imao AUC 0,606, ali analiza nije bila statistički značajna.

Pojedini podaci u literaturi ukazuju na to da vrednost CRP < 10 mg/L može isključiti dijagnozu VSP. Hopstaken sa saradnicima je u dijagnozi VSP koristio CRP > 10 mg/L i postojanje simptoma bolesti kao dijagnostičke parametre, i utvrdilo AUC = 0,9 (56). Kod drugih autora su korišćeni CRP i kašalj kao dijagnostički parametri za VSP, i pokazali su veliku dijagnostičku vrednost (AUC = 0,93) (303). U našoj ispitivanoj grupi bolesnika, samo

kod 4 bolesnika smo utvrdili vrednost ovog proteina manju od 10 mg/L. U našoj analizi, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ljudi koji nemaju infiltrativne senke na plućima, CRP kao dijagnostički parameter je imao površinu ispod krivulje od $AUC = 0,997$. Ovako visok dijagnostički značaj CRP objašnjavamo jako malim rasponom normalnih vrednosti CRP (< 5 mg/L), dok su njegove vrednosti kod bolesnika koji imaju VSP mnogo veće.

U dijagnozi teške VSP površina ispod krivulje je bila manja, ali smo kao kontrolnu grupu koristili laku i srednje tešku VSP. Kod naših bolesnika, u dijagnozi teške VSP (PSI IV i V), za cut of vrednost CRP $> 94,4$ mg/L izračunali smo je visoku senzitivnost. Površina ispod krivulje je bila $AUC = 0,646$. I drugi autori su izračunali ovako visoku graničnu vrednost CRP u dijagnozu teške pneumonije (78). Lee sa saradnicima je za CRP kao dijagnostički parameter kod lobarne pneumonije prikazao površinu ispod krivulje od $AUC = 0,77$ (304). Analizirajući vrednosti CRP kod bolesnika sa VSP u predviđanju teške pneumonije, kod koje se može razvijati bakterijemija, grupa nemačkih autora je utvrdila površinu ispod krivulje od $AUC = 0,75$, uz senzitivnost od 0,86 ali specifičnost od 0,33 (za cut of vrednost > 100 mg/L). Za cut of vrednost > 200 mg/L autori su našli senzitivnost od 64% i specifičnost od 68% (78).

Nemački autori, analizirajući bolesnike starije životne dobi, nisu utvrdili statistički značajnu razliku u vrednostima broja leukocita i CRP između bolesnika sa smrtnim ishodom i preživelih (81). Slične rezultate su objavili i drugi autori (301). U našoj analizi nije zabeležena značajna razlika u inicijalnim vrednostima CRP između bolesnika koji su imali komplikacije, umrlih bolesnika i bolesnika sa povoljnim tokom bolesti.

Kod naših bolesnika, u prognozi rizika od pojave nepovoljnog toka bolesti (komplikacija i smrtnog ishoda) vrednosti CRP veće od 77,5 mg/L kao prognostički parameter su imale senzitivnost 0,86 i specifičnost 0,41. Površina ispod krivulje je bila $AUC = 0,658$. Ova prediktivna vrednost je bila na granici značivosti, I nije bila pozdana. Grupa autora iz Severne Koreje takođe nije utvrdila zadovoljavajući prognostički značaj ovog parametra u proceni rizika od komplikacija (potrebe za hospitalizacijom na odeljenju IN, potrebe za mehaničkom ventilacijom i vazopresornom podrškom u toku hospitalizacije) (80).

U prognozi rizika od mortaliteta, kod naših bolesnika sa VSP, smo utvrdili da je CRP veći od 107,1 mg/L, kao prognostički parameter, imao senzitivnost od 0,84 i specifičnost od 0,47. Površina ispod krivulje je bila 0,606 ali nije bila statički značajna ($p = 0,1801$). I drugi autori su za CRP u proceni rizika od mortaliteta naveli površinu ispod krivulje u rasponu od ($AUC = 0,51- 0,77$) (227, 229, 305; 306). Kruger sa koautorima je kod bolesnika sa VSP, utvrdio prediktivnu vrednost CRP od $AUC = 0,62$. Ali analizirani bolesnici nisu koristili antibiotsku terapiju pre hospitalizacije (254). Godinu dana kasnije, isti autori su objavili

mnogo veći značaj prokalcitonina kao prognostičkog parametra u proceni rizika od mortaliteta (77, 232). Mali je broj autora koji su kod bolesnika sa VSP izračunali zadovoljavajuću prediktivnu vrednost CRP u prognozi rizika od mortaliteta (80). Grupa francuskih autora je izračunala mnogo manju prediktivnu vrednost ovog biomarkera u odnosu na PSI prediktivni model, i navela ga kao nepouzdan parameter u proceni rizika od mortaliteta (84). Nismo uočili veliku razliku u površinama ispod krivulje, u odnosu na rezultate iz literature, ali naša predikcija nije pokazala statističku značajnost. Mišljenja o značaju CRP kao prognostičkog parametra u proceni rizika od mortaliteta su podeljena.

Kod naših bolesnika potvrđena je bakterijska etiologija VSP u 26,35% slučajeva (34/129). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima CRP između bolesnika kod kojih smo izolovali bakteriju kao uzročnika bolesti, i onih kod kojih nije izolovan uzročnik bolesti. Espana je utvrdio statistički nešto veće vrednosti ovog biomarkera kod bolesnika sa dokazanom bakterijskom infekcijom u odnosu na bolesnike sa nebakterijskom infekcijom (234). Međutim, ova razlika je uočena samo kod bolesnika koji su se lečili ambulantno, odnosno kod bolesnika kod koji su po stepenu težine pneumonije pripadali grupi PSI I i II. Razlike u rezultatima možemo objasniti činjenicom da je naša analiza obuhvatila sve bolesnike sa VSP (PSI I-V). Osim toga, naši bolesnici su u najvećem broju slučajeva (55,4%) prehospitalno lečeni antibiotskom terapijom, što bitno utiče na dobijene rezultate.

Analizirajući doprinos rutinske analize CRP, pojedini autori su iznosili zanimljive podatke. Korišćenje ovog proteina kao indikatora za postojanje infekcije, praćenje toka bolesti, uz pad vrednosti ostalih laboratorijskih parametara infekcije može bitno smanjiti troškove dijagnoze i lečenja. Rezultati analize se dobijaju brzo, te njegova dijagnostička vrednost posebno zbog toga raste u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U smernicama izdatim od strane ATS i ERS (6, 33, 94,190), CRP se preporučuje u proceni rizika od smrtnosti kod starijih osoba i u diferencijalnoj dijagnozi uzročnika pneumonije.

C-reaktivni protein je dobar biohemijski marker aktivnosti bolesti i intenziteta infekcije. Činjenica da se javlja rano, pokazuje dramatičan porast, ima relativno prihvatljivu cenu, čini ga reprezentativnim proteinom akutne faze bolesti. Normalizacija vrednosti može pomoći u odluci o prestanku antibiotske terapije, i prekida bolničkog lečenja, uz sagledavanje i drugih parametara. Inicijalne vrednosti CRP nisu pozdan dijagnostički parametar u dijagnozi VSP teškog stepena. Nismo dokazali prognostički značaj inicijalnih vrednosti ovog parametra u proceni rizika od mortaliteta. Kontrolne vrednosti CRP se mogu koristiti kao pomoćni parametar u praćenju toka VSP.

6.3. PSI i CURB-65 PROGNOŠTIČKI MODELI

Procena stepena težine VSP je podjednako važna za lekare u primarnoj, sekundarnoj i tercijalnoj zdravstvenoj zaštiti. Ovom metodom se lekar orijentiše da li je bolesniku potrebno ambulantno, hospitalno lečenje ili hospitalno lečenje u jedinici intenzivne nege. Procena stepena težine bolesti samo na osnovu kliničkog iskustva pokazuje skromnu prediktivnu vrednost daljeg toka bolesti (31, 307).

Postoje brojne studije u kojima su identifikovani faktori rizika za mortalitet kod bolesnika sa VSP. Preciznim prognostičkim modelom se može proceniti rizik od mortaliteta, što bitno utiče na odluku o bolničkom lečenju. Tačna prognoza ishoda bolesti je veoma važna u dijagnostičkom i terapijskom tretmanu bolesnika sa VSP (31). Razlozi koji opravdavaju obaveznu stratifikaciju bolesnika po preporučenim prognostičkim modelima su: brzo određivanje stepena težine bolesti, smanjene empirijske upotrebe antibiotika za nebakterijske infekcije ambulantno, rano prepoznavanje bolesnika sa visokim rizikom smrtnosti i njegova hospitalizacija, pravovremena upotreba antibiotika širokog spektra, pravovremena procena potrebe za ventilatornom podrškom (308).

Najčešće primenjeni prognostički modeli kod bolesnika sa VSP su PSI i CURB-65 prediktivni modeli. Ovi modeli su između ostalog dizajnirani da identifikuju bolesnike sa niskim stepenom rizika od mortaliteta u narednih 30 dana. Praktična primena ovih modela je omogućila donošenje pravovremene i adekvatne odluke o ambulantnom lečenju bolesnika. Na ovaj način se obezbeđuje značajna ušteda u lečenju, smanjuje učestalosti bolničkih infekcija i obezbeđuje konformnije lečenje bolesnika u kućnim uslovima, ako je to moguće (238). Od strane više autora PSI prediktivni model je u proceni stepena težine VSP imao veći prognostički značaj (AUC 0,736) u odnosu na CURB-65 (AUC 0,733) i CRB-65 (AUC 0,694) prediktivni model (194).

Bolesnici koji po prediktivnom modelu pripadaju grupi PSI I i II mogu se lečiti ambulantno, jer je kod njih rizik od mortaliteta u narednih 30 dana nizak (0 - 0,7%). Kod naših ispitivanih bolesnika koji su pripadali grupi PSI I i II nije bilo smrtnih ishoda. Međutim, većina ovih bolesnika je ipak bolnički lečena. Od 35 bolesnika koji su pripadali grupi PSI I i II, devet bolesnika (25,72%) je imalo HOBP. Ova pridružena bolest bitno utiče na tok i ishod VSP. Nedostatak preporučenih skorova se ogleda u tome da oni ne razmatraju postojanje društvenih karakteristika bolesnika, neke pridružene bolesti (posebno hroničnu opstruktivnu bolest pluća), mogućnost sprovođenja potrebne terapije u ambulantnim

uslovima, kao i mogućnost provere i kontrole biomarkera inflamacije. Na ove nedostatke preporučenih prediktivnih modela je ukazao i Chalmers sa saradnicima (238).

Kod naših bolesnika, koji su po broju poena pripadali grupi PSI III, smrtni ishod je bio zabeležen u 2,56% slučajeva, što se uklapa u očekivanu smrtnost ovim modelom (0,9-2,8%). Smrtni ishod kod naših bolesnika koji su pripali grupi PSI IV je utvrđen u 11,62% slučajeva, što je nešto veća smrtnost od predviđene PSI modelom (8,2-9,3%). I drugi autori su objavili različite rezultate o utvrđenoj smrtnosti u ovoj grupi bolesnika (81, 84). Kod naših bolesnika koji su pripadali grupi PSI V smrtni ishod je bio najveći, i iznosio je 58,33%. Ova smrtnost je mnogo veća, u odnosu na predviđenu smrtnost PSI modelom (27,7-31,1%) za datu grupu bolesnika. Razlike u rezultatima postoje, i smatramo da su posledica malog broja ispitanika u toj grupi ($n = 12$). Osim toga, po sistematizaciji našeg zdravstvenog sistema, u našu ustanovu kao ustanovu tercijalnog tipa, upućuju se svi pacijenti iz okolnih ZC u našem region sa pneumonijom teškog stepena. Moramo napomenuti da naša intenzivna nega nije potpuno opremljena za suportivnu respiratornu i vazopresornu podršku (nemogućnost sprovođenja mehaničke ventilacije), što svakako utiče na ishod lečenja i dobijene rezultate. I drugi autori su u svojim studijama utvrdili veću smrtnost u grupi bolesnika bolesnika sa VSP (PSI V). Valencia sa saradnicima je naveo smrtnost od 37% kod bolesnika koji su pripadali grupi PSI V, a koji su lečeni na odeljenju intenzivne nege (285). Grupa francuskih autora u grupi PSI IV i V je izračunala smrtnost od 16% i 45% (84), grupa nemačkih autora od 13% i 24,1% (81).

Analizirajući smrtnost naših bolesnika u odnosu na predviđenu smrtnost po CURB-65 modelu uočili smo veće razlike. U nižim grupama nije bilo velike razlike u prikazanim rezultatima. Smrtnost naših bolesnika je bila mnogo veća u grupi bolesnika sa 3 poena (33,33%) i u grupi bolesnika sa 4 poena (75%). Mi nismo imali bolesnike koji su bili na prijemu klasifikovani u grupu bolesnika sa 5 poena. I u dostupnoj literaturi, od strane više autora, nije bilo bolesnika koji su po CURB-65 imali 5 poena (81, 200). Nekoliko bolesnika iz grupe CURB-65 sa 4 poena je anamnestički imalo i sistolni pritisak < 90 mmHg, jedan od njih je imao i poremećen mentalni status, ali je pre dolaska u našu ustanovu intervenisala služba hitne medicinske pomoći, tako da kod njih na prijemu nisu registrovana sva 5 parametra kao pozitivna. Klasifikaciju bolesnika po prediktivnom modelu smo radili isključivo po parametrima prilikom prijema na kliniku.

U mnogim studijama su utvrđene male razlike u prediktivnim vrednostima između PSI i CURB-65 modela. Man sa koautorima je utvrdio visoku prediktivnu vrednost PSI modela ($AUC = 0,736$), i nešto manju prediktivnu vrednost CURB-65 ($AUC = 0,733$) (194). Buising je izračunao senzitivnost ovih modela od 83,3%. Za modifikovani novi skor

preporučeno od strane BTS autori su utvrdili senzitivnost od 93,3% (195). U nekim studijama je favorizovan PSI prediktivni model u odnosu na CURB-65 prediktivni model (19, 196). Grupa američkih autora je kod 3183 bolesnika sa VSP, utvrdila nešto veću prediktivnu vrednost za rizik od mortaliteta kod PSI prediktivnog modela (AUC 0,81), u odnosu na CURB-65 model (AUC 0,76). Autori su utvrdili da je PSI prediktivni model imao veću senzitivnost u izdvajanju bolesnika sa povoljnim kliničkim tokom, bolesnika koji se mogu lečiti ambulantno, i bolju prediktivnu vrednost za određivanje intahospitalnog mortaliteta (196). U drugim studijama je istaknut značaj samo sistolnog krvnog pritiska < 90 mmHg kao parametra hipotenzije, bez korišćenja dijastolnog pritiska, u sklopu CURB-65 modela. Tada je CURB-65 imao prediktivnu vrednost od $AUC = 0,78$ (309). Kruger sa saradnicima je izračunao prediktivnu vrednost CURB-65 scora od $AUC = 0,79$ (228). U predviđanju potrebe za hospitalizacijom prokalcitonin je pokazao bolju prediktivnu vrednost u odnosu na CURB-65 prediktivni model (AUC 0,77). Korišćenje prokalcitonina zajedno sa CURB-65 modelom je podiglo prediktivnu vrednost ovih parametara sa 0,77 na 0,83 (234). Bauer sa saradnicima je izračunao prediktivnu vrednost CURB modela od 0,793, CRB modela od 0,721 i CRB-65 modela od 0,785 (200).

Lim sa koautorima je izračunao odličnu korelaciju PSI prediktivnog modela u proceni rizika od mortaliteta, sa stvarnim mortalitetom kod 1068 bolesnika sa VSP, u okviru studije koja je obuhvatala bolesnike iz Velike Britanije, sa Novog Zelanda i iz Holandije (203). U proceni rizika od mortaliteta i nepovoljnog toka bolesti, Angus sa saradnicima je kod 1339 bolesnika sa VSP, za PSI prediktivni model utvrdio AUC od 0,78. U predikciji potrebe za lečenjem na odeljenju intenzivne nege AUC je bio 0,74, dok je u predikciji komplikacija bolesti AUC bio 0,65 (197). Grupa britanskih autora je utvrdila bolju prediktivnu vrednost CURB-65 modela (AUC 0,78) u proceni rizika od mortaliteta, kod bolesnika sa teškom pneumonijom i sepsom, u odnosu na ostale novije predložene modele (310).

Za PSI prognostički model je u dostupnoj literaturi izračunata prediktivna vrednost koja se kretala u rasponu od $AUC = 0,69 - 0,91$ (81, 86, 154, 194-197, 214, 305, 311). U sličnom rasponu se kreće i prognostička vrednost CURB-65 prediktivnog modela (ali je ona više ispitivana kod bolesnika sa težom VSP i kod bolesnika na odeljenjima intenzivne nege). Mnogi autori su više favorizovali CURB-65 prediktivni model zbog praktičnosti (samo 5 parametara), u odnosu na PSI prediktivnog model (20 parametara). Međutim, u proceni dugoročnije predikcije mortaliteta (90 dana) PSI prediktivni model je pokazao bolju prognostičku vrednost (52).

Kod naših ispitivanih bolesnika, u predikciji nepovoljnog toka bolesti, PSI prediktivni model je imao prognostičku vrednost od $AUC = 0,757$, a u predikciji rizika od intrahospitalnog mortaliteta AUC od $0,868$. Sa druge strane CURB-65 prediktivni model je u prognozi nepovoljnog toka VSP imao mnogo manju prognostičku vrednost (AUC $0,660$). U prognozi rizika od mortaliteta CURB-65 je imao AUC od $0,839$. Nije bilo razlike u prediktivnoj vrednosti ova dva modela u proceni rizika od intrahospitalnog mortaliteta ($\Delta AUC = 0,0285$). Međutim, u predikciji nepovoljnog toka bolesti PSI model je pokazao bolju senzitivnost ($68,97\%$ vs $55,17\%$), i nešto nižu specifičnost (65% vs 68%) u odnosu na CURB 65 model. Razlika u površinama ispod krivulja je bila statistički značajna ($\Delta AUC = 0,0971$) ($p = 0,042$). Ovakvi rezultati korelišu sa ranije navedenim rezultatima u literaturi.

Niederman je u svojoj revijalnoj studiji takođe naveo da PSI i CURB-65 prediktivni modeli imaju sličnu prediktivnu vrednost u proceni rizika od mortaliteta (237). Sa druge strane ovi modeli nisu imali jaku prediktivnu vrednost prilikom odluke o potrebi lečenja bolesnika na odeljenju intenzivne nege, kao što to ima SMART-COP prediktivni model. PSI prediktivni model je imao veću prediktivnu vrednost u odvajanju bolesnika sa niskim rizikom od mortaliteta, koji su se mogli lečiti ambulantno. CURB-65 model je pokazao nešto veću predikciju rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP teškog stepena. Osim toga oba prediktivna modela nisu uključivala sve pridružene bolesti koje mogu uticati na prognozu bolesti (HOBP, imunosupresivna stanja). Upravo zbog toga se od nekih biomarkera inflamacije i infekcije očekuje da pomognu u procesu prognoze toka i ishoda bolesti (209).

Mnogi autori su izneli komparativne rezultate nekih biomarkera inflamacije u proceni rizika od mortaliteta, sa ranije navedenim prediktivnim modelima. Do sada ima najviše radova o prognostičkom značaju prokalcitonina, koji je pokazao bolju ili sličnu predikciju u odnosu na do sada korišćene prediktivne modele (126, 228, 306). Izolovano, prognostički modeli imaju nedovoljnu senzitivnost i prediktivnu vrednost. Međutim, u kombinaciji modela sa biomarkerima inflamacije i infekcije, ili uz klinički nalaz bolesnika, ordinirajući lekar može sa većom preciznošću proceniti stvarno stanje bolesnika, predvideti tok i ishod bolesti (239, 241).

6.4. NOVIJI LABORATORIJSKI PARAMETRI

6.4.1. Prokalcitonin

Vrednosti prokalcitonina u cirkulaciji su povećane tokom teških bakterijskih infekcija, i potiču, pre svega iz makrofagno-monocitnog sistema različitih organa (95, 106, 114, 312). Indukciju sinteze i produkciju prokalcitonina stimulišu najčešće lipopolisaharidi iz zidova bakterija (313). Nakon latentnog perioda od samo dva sata, prokalcitonin se detektuje u plazmi, neposredno posle porasta nivoa TNF- α i IL-6 (98, 313). Nivo prokalcitonina u krvi raste u skladu sa odgovorom organizma na sistemsku inflamaciju izazvanu infekcijom, te se kod bolesnika sa VSP očekuju povišene vrednosti prokalcitonina u serumu (312).

Bafadhel sa saradnicima je u studiji kod hospitalizovanih bolesnika sa VSP utvrdio srednje vrednosti prokalcitonina od $1,97 \pm 2,3$ ng/mL (296). Kod naših ispitivanih bolesnika nalazimo nešto veće vrednosti prokalcitonina ($1,92 \pm 3,44$ ng/mL), ali su naše vrednosti u širokom rasponu od 0,1 - 26,6 ng/mL, što svakako utiče na rezultate.

Grupa španskih autora je navela statistički značano veće vrednosti prokalcitonina kod VSP bakterijske etiologije u odnosu na pneumonije nebakterijske i nepoznate etiologije. Najveće vrednosti prokalcitonina su utvrđene kod pneumokokne pneumonije (314). Lee je objavio statistički značajno veće vrednosti prokalcitonina u grupi bolesnika sa lobarnom pneumonijom. Međutim, i sami autori su naveli da značaj prokalcitonina u diferencijalnoj dijagnozi između bakterijskih i atipičnih pneumonija još uvek treba ispitati (304).

Kod naših ispitivanih bolesnika izolovane su bakterije iz sputum kod 33 od 129 bolesnika. Nismo našli statistički značajnu razliku između vrednosti prokalcitonina kod bolesnika sa bakteriološki utvrđenim uzročnikom bolesti, i bolesnika sa nepoznatim uzročnikom bolesti ($p = 0,148$). Neki autori su izračunali statistički značajno veće vrednosti prokalcitonina kod bolesnika sa dokazanom bakterijskom pneumonijom, ali samo kod bolesnika koji su se lečili ambulantno (VSP – PSI I i II) (234). Razliku u rezultatima objašnjavamo činjenicom da je naša analiza obuhvatila bolesnike različitog stepena težine bolesti (PSI I-V). Osim toga, kod naših bolesnika je uzorkovan sputum za mikrobiološku analizu u rasponu od 24 - 72 h od prijema na bolničko lečenje. Ove činjenice su bitno uticale na pozitivnost mikrobioloških analiza, kao i na formiranje grupa bolesnika.

Horie sa saradnicima je u proceni rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP našao da su vrednosti prokalcitonina, u proceni stepena težine bolesti, statistički značajno korelisale sa A-DROP score sistemom ($r = 0,49$; $p < 0,0001$) (306). Grupa švedskih autora je u svojoj

studiji kod bolesnika sa VSP takođe istakla korelaciju između vrednosti prokalcitonina i APACHE II scor sistema kao statistički značajnu. Ovakvu korelaciju autori nisu izračunali za CRP (118). Grupa američkih autora je istakla prokalcitonin kao superiorniji marker od CRP, u diferencijaciji bakterijskih od virusnih pneumonija, i njegovu odličnu korelaciju sa stepenom težine pneumonije po PSI prediktivnom modelu (297). Heppner sa koautorima je u zaključio da vrednosti prokalcitonina kod starijih osoba sa VSP, pokazuju veću specifičnost u proceni stepena težine bolesti od korišćenih CRB i CRB-65 prediktivnih modela. Osim toga, velika dinamika izmerenog prokalcitonina, u prvih tri dana lečenja, je bitno ukazivala na pojavu komplikacija ili povoljan tok bolesti. Dinamika prokalcitonina opravdava njegovu primenu u načinu lečenja bolesnika (315). Od strane više autora su objavljeni zaključci da je nivo prokalcitonina korelisao sa stepenom težine pneumonije (227, 229, 316).

Kod naših ispitivanih bolesnika utvrdili smo statistički značajnu korelaciju vrednosti prokalcitonina sa PSI modelom u određivanju stepena težine bolesti ($r = 0,427$; $p < 0,0001$). Obzirom da je PSI prediktivni model zapravo precizan model, koji razmatra 20 parametara, ovakvi rezultati su zadovoljavajući, i korelišu sa ranije iznetim rezultatima u literaturi. Kada smo bolesnike raspodelili u grupe po PSI modelu u zavisnosti od stepena težine VSP, postojala je statistički značajna razlika u vrednostima prokalcitonina između grupa. Slični rezultati su objavljeni i u dostupnoj literaturi. Masia sa koautorima je u grupi bolesnika sa stepenom težine PSI IV i PSI V utvrdio najveće vrednosti prokalcitonina (253). I u našoj ispitivanoj grupi bolesnika sa teškom VSP (PSI IV i V) registrovali smo najveće vrednosti prokalcitonina (1,67 ng/mL), i ove vrednosti su se statistički značajno razlikovale u odnosu na vrednosti prokalcitonina u ostalim grupama. Miler sa saradnicima je u svojoj studiji takođe dokazao porast vrednosti prokalcitonina sa porastom PSI grupe, kao i sa porastom stepena težine pneumonije određenog po CURB-65 prediktivnom modelu ($p < 0,001$). Najveće vrednosti prokalcitonina autori su utvrdili kod bolesnika koji su bili u grupi PSI V. Ovakvu razliku u vrednostima autori nisu našli za CRP i broj leukocita (78). Kruger sa saradnicima je prikazao statistički značajne razlike u vrednostima prokalcitonina, sa rastućim vrednostima CURB-65 grupe u zavisnosti od stepena težine VSP (228). Obzirom da smo dokazali da nema statistički značajne razlike u prognostičkom značaju PSI i CURB-65 prediktivnog modela, možemo reći da i naši rezultati korelišu sa navedenim rezultatima.

Dužina sinteze prokalcitonina je udružena sa indukcijom proinflatomih citokina. (114). Posle ovog perioda, kada se inflamatorni stimulus naglo prekine ili kada je primenjena adekvatna antibiotska terapija, kod bolesnika sa teškom infekcijom, koncentracija

prokalcitonina se smanjila (98). Promene nivoa prokalcitonina u plazmi su mnogo veće u odnosu na CRP, posebno u periodu poboljšanja kliničkog stanja bolesnika (79).

I kod naših ispitivanih grupa bolesnika sa VSP (formiranih u zavisnosti od stepena težine VSP) smo uočili pad vrednosti prokalcitonina nakon 5. dana lečenja. Kod bolesnika sa lakšom VSP (PSI I i II) ponovljene vrednosti su se izjednačile sa vrednostima prokalcitonina u kontrolnoj grupi. Dobijene rezultate tumačimo činjenicom da je kod lakšeg stepena bolesti vrednost prokalcitonina i stepen infekcije mnogo manji. Nakon adekvatne terapije (u roku od 5 dana) je došlo do normalizacije ovih vrednosti, obzirom da je poluživot prokalcitonina kratak. Međutim, u grupi bolesnika sa teškom VSP, u kontrolnom merenju, utvrdili smo znatno manji pad vrednosti prokalcitonina. I drugi autori ukazuju na značaj kontinuiranog praćenja prokalcitonina, kao dobrog surogat markera prognoze i ishoda VSP.

Kod bolesnika sa teškom bakterijskom infekcijom, sepsom i septičkim šokom inicijalno se registruje porast nivoa cirkulišućeg prokalcitonina. U zavisnosti od balansa između poluživota u plazmi i produkcije prokalcitonina, dolazi do smanjenja ili održavanja njegovih vrednosti. Zbog produžene produkcije proteina, kod bolesnika sa teškim stepenom infekcije, koncentracija prokalcitonina u plazmi ostaje visoka. Masia sa saradnicima je zaključio da su kod bolesnika sa VSP koji su imali nepovoljan tok bolesti, vrednosti prokalcitonina bile statistički značajno veće, u odnosu na vrednosti kod bolesnika koji su imali povoljan tok bolesti ($p < 0,0001$). Razlika u vrednostima prokalcitonina, između bolesnika koji su imali komplikacije i onih koji su umrli, je takođe postojala, ali je bila nešto manjeg intenziteta ($p = 0,03$) (253, 316).

Park sa koautorima je analizirao vrednosti prokalcitonina kod 126 bolesnika sa VSP. Kod 16 bolesnika lečenje je završeno smrtnim ishodom. Vrednosti prokalcitonina kod bolesnika koji nisu preživeli su bile statistički značano veće (1,96 ng/mL) u odnosu na vrednosti prokalcitonina kod bolesnika koji su preživeli (0,18 ng/mL) (301). Grupa španskih autora je utvrdila statistički značajnu razliku u vrednostima prokalcitonina između bolesnika sa komplikacijama i bolesnika koji nisu preživeli. Prednost ovog biomarkera u odnosu na prediktivne modele je posebno istaknuta. Prokalcitonin je korelisao sa kliničkim tokom bolesti, pokazao veliku dinamiku u pojedinim grupama bolesnika, i mogao se meriti svakodnevno. Upravo zbog toga je prokalcitonin preporučen kao biomarker koji se može koristiti u proceni toka bolesti u prvih nekoliko dana (314).

I u našoj ispitivanoj grupi bolesnika koji su umrli, ili razvijali komplikacije tokom lečenja, vrednosti prokalcitonina su statistički značajno bile veće u odnosu na vrednosti prokalcitonina kod bolesnika koji su imali povoljan klinički tok bolesti. Između bolesnika koji

su razvijali komplikacije i onih koji su umrli nismo verifikovali statistički značajnu razliku prvog dana ($p = 0,056$), ali je ta razlika uočena 5. dana lečenja ($p < 0,001$). Ovim rezultatima smo dokazali da prokalcitonin, bolje od CRP, koreliše sa tokom bolesti. Prokalcitonin možemo ga smatrati dobrim parametrom u proceni efikasnosti date terapije.

Kruger sa saradnicima je u svojoj studiji ispitivao inicijalne vrednosti prokalcitonina kod 990 bolesnika sa VSP. Autori su takođe potvrdili statistički značajno veće vrednosti prokalcitonina kod bolesnika koji nisu preživeli, u odnosu na bolesnike koji su preživeli ($p < 0,001$) (254). Zbog produžene produkcije prokalcitonina kod bolesnika koji su bili u septičkom šoku, koncentracija prokalcitonina je ostala visoka u kontrolnom merenju. Međutim, kod bolesnika koji su se oporavili od septičkog šoka, posle približno 60 sati utvrđeno je smanjenje prokalcitonina za 50% u odnosu na inicijalnu koncentraciju. Kod umrlih bolesnika povišen nivo prokalcitonina se održavao dugo (113). Smanjenje koncentracije prokalcitonina za više od 30% tokom 24 časa od početka terapije je bilo u korelaciji sa kliničkim oporavkom bolesnika (317). Prisustvo visokih koncentracija prokalcitonina u toku sepsa je bilo u skladu sa pomenutim indukcionim mehanizmima produkcije i odgovarajućom stabilnošću prokalcitonina u cirkulaciji (98).

Tokom teških bakterijskih infekcija prokalcitonin je pokazao veću dinamiku vrednosti u odnosu na CRP. Dinamika prokalcitonina je korelisala sa kliničkim oporavkom bolesnika (79). De Werra sa saradnicima je utvrdio da su vrednosti prokalcitonina (kod bolesnika koji su se oporavili od septičkog šoka) posle približno 3 dana smanjene za 50%. Takva dinamika nije zabeležena kod umrlih bolesnika (113). Muller sa saradnicima je u svojoj studiji bio nešto precizniji. Autori su istakli da se kod bolesnika sa teškom VSP i povoljnim tokom bolesti, prokalcitonin smanjio za 50% nakon 2,4 dana od početka septičnog šoka. Kod teških pneumonija i kod bolesnika u intenzivnoj nezi, porast vrednosti prokalcitonina u prva 3 dana lečenja autori su smatrali lošim prognostičkim znakom. Kod bolesnika koji su bili intubirani kontrolne vrednosti prokalcitonina $\leq 0,95$ ng/mL trećeg dana hospitalizacije, su povećavale preživljavanje bolesnika na 95% (78, 128, 230). Kod naših ispitivanih bolesnika koji nisu preživeli, vrednosti prokalcitonina su inicijalno bile jako visoke, i nakon 5 dana lečenja su bile 75% inicijalnih vrednosti. Nakon 5 dana lečenja kod ovih bolesnika nije bilo statistički značajnog pada prokalcitonina ($p = 0,390$), što koreliše sa iznetim rezultatima u literaturi.

Chiwakata sa saradnicima je u svojoj studiji takođe zaključio da smanjenje inicijalne koncentracije prokalcitonina, za više od 30% tokom 24 časa od početka terapije, pokazuje korelaciju sa kliničkim oporavkom (317). Maisner je u objavljenoj studiji takođe potvrdio da su vrednosti prokalcitonina bolje korelisale sa tokom bolesti i od citokina i CRP, nezavisno od

stepena oštećenja bubrežne funkcije (79, 318). Menendez sa koautorima je istakao da je kod bolesnika sa kliničkim oporavkom nakon 3 dana lečenja utvrđen značajan pad prokalcitonina (82, 298). Kod naših bolesnika koji su imali povoljan tok bolesti, vrednosti prokalcitonina nakon 5 dana lečenja su pale na 10% inicijalnih vrednosti. Svi bolesnici sa povoljnim tokom bolesti su na prvoj radiološkoj kontroli imali zadovoljavajuću regresiju pneumonične senke. Zbog ranije potvrđene dinamike pada prokalcitonina za 30% nakon prestanka delovanja stimulusa (317), očekivali smo rezultate velikog pada vrednosti u kontrolnom merenju, što se i potvrdilo.

Niederman je u svojoj revijalnoj studiji o biomarkerima inflamacije zaključio da povišene vrednosti prokalcitonina kod bolesnika sa VSP mogu pomoći u brznoj identifikaciji bolesnika sa lošom prognozom bolesti i infekcijom teškog stepena, podjednako kao i PSI prediktivni model (237). Grupa američkih autora je istakla korelaciji prokalcitonina sa PSI prediktivnim modelom, i navela prokalcitonin kao superiorniji marker od CRP u proceni stepena težine pneumonije i u određivanju rizika od mortaliteta (77, 126, 232, 297). Park sa koautorima je u proceni rizika od mortaliteta kod VSP, za prokalcitonin kao prognostički parameter izračunao površinu ispod krivulje od 0,828 (95%CI; 0,750-0,889). Autor je sugerisao da je prokalcitonin koristan marker u proceni stepena težine bolesti i rizika od mortaliteta, posebno kod bolesnika u urgentnim centrima (301). Schuetz sa saradnicima je za inicijalne vrednosti prokalcitonina u proceni rizika od mortaliteta izračunao površinu ispod krivulje od AUC = 0,60. Međutim, kod praćenja vrednosti prokalcitonina (trećeg, petog i sedmog dana) prognostički značaj ovog parametra je značajno povećan (AUC = 0,73). U predviđanju nepovoljnog toka bolesti prokalcitonin je imao AUC od 0,66, što ga je kod ispitivanih bolesnika izjednačavalo sa prognostičkom vrednošću PSI modela (126).

Kod naših bolesnika, prokalcitonin veći od 0,93 ng/mL, kao prognostički parametar u proceni rizika od mortaliteta je pokazao visoku senzitivnost, specifičnost i površinu ispod krivulje od AUC = 0,844. U prognozi rizika od mortaliteta, prokalcitonin nije pokazao razlike u odnosu na PSI prediktivni model (AUC = 0,868). Horie sa saradnicima je u svojoj studiji kod bolesnika sa VSP izračunao takođe visoku prediktivnu vrednost prokalcitonina u proceni rizika od mortaliteta od AUC = 0,82 (95% CI: 0,74-0,89) (306). I drugi autori su naveli slične rezultate. Grupa nemačkih autora je ispitivala prediktivnu vrednost prokalcitonina kod 1670 bolesnika u 10 bolničkih centara širom Nemačke, u periodu od 2002. - 2005. god. Autori su naveli da je prokalcitonin omogućio odvajanje bolesnika sa niskim rizikom od mortaliteta i bolesnika sa komplikacijama (AUC 0,80); podjednako kao CRB-65 prediktivni model (AUC 0,79). Prediktivna vrednost prokalcitonina je bila mnogo veća u odnosu na prediktivnu

vrednost CRP (AUC 0,62) i broja leukocita (AUC 0,61) (228). U proceni rizika od nepovoljnog toka bolesti, za prokalcitonin veći od 0,9 ng/mL kao prognostički parameter, izračunali smo površinu ispod krivulje od $AUC = 0,761$, uz senzitivnost od 79,3% i specifičnost od 67%. U proceni rizika od nepovoljnog toka bolesti, nismo našli razlike u prognostičkom značaju prokalcitonina i CRP. Međutim, u proceni rizika od mortaliteta, prokalcitonin kao prognostički parameter je imao statistički značajno veću prediktivnu vrednost u odnosu na CRP ($\Delta AUC = 0,238$) ($p = 0,002$).

Kruger sa saradnicima je za prokalcitonin u proceni rizika od mortaliteta našao nešto manji prognostički značaj u odnosu na naše rezultate ($AUC = 0,66$). Međutim, autori napominju da prehospitalno korišćenje antibiotske terapije ima velikog uticaja na površinu ispod krivulje i prognostički značaj ovog parametra. Autori su istakli da je prokalcitonin manji od 0,228 ng/ml ukazivao na visok stepen preživljavanja (228, 254). Naiderman sa saradnicima je naveo da su vrednosti prokalcitonina manje od 0,5 ng/mL zapravo granične vrednosti, ispod kojih se ne može očekivati smrtni ishod tokom hospitalizacije (237). I drugi autori su zaključili da je kod bolesnika koji su imali prokalcitonin manji od 0,5 ng/mL rizik od mortaliteta statistički značajno bio nizak (253). Menandez sa saradnicima, međutim, u svojoj studiji daje nešto manju prednost prokalcitoninu u proceni rizika od mortaliteta u odnosu na jeftiniji i naširoko primenjen CRP (82, 298). U proceni rizika od nepovoljnog toka bolesti, mi razlike u prognostičkom značaju prokalcitonina i CRP su manje, ali u proceni rizika od mortaliteta one su mnogo izraženije. Nešto manju prognostičku vrednost prokalcitonina u proceni pojave komplikacija možemo objasniti činjenicom da se ponekad komplikacije bolesti javljaju i kod teških virusnih infekcija. Ne treba zaboraviti da do 30% bolesnika sa infekcijom pluća koju je izazvao *S. pneumoniae* ima udruženu i virusnu infekciju. Virusne infekcije vrše inhibiciju sinteze prokalcitonina. Kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom i smanjenim klirensom kreatinina, eliminacija prokalcitonina je smanjena za najmanje 30%, što takođe utiče na rezultate. Kod bolesnika sa VSP letalni ishod i komplikacije bolesti ne nastupaju samo kao posledica teške infekcije, već i kao posledica egzacerbacije teških pridruženih bolesti. Ove činjenice svakako utiču na dobijene rezultate.

U dijagnozi lobarne pneumonije prokalcitonin veći od 0,5 ng/mL, kao dijagnostički parameter, je pokazao bolju senzitivnost i specifičnost u odnosu na ostale parametre. CRP je imao manji dijagnostički značaj ($AUC = 0,77$) (304). U našoj analizi prokalcitonin je za mnogo nižu graničnu vrednost ($> 0,125$ ng/mL) imao senzitivnost od 82,9% uz površinu ispod krivulje od $AUC = 0,933$. Ovako nižu graničnu vrednost objašnjavamo činjenicom da nije dijagnostikovana samo lobarna pneumonija, već da je bilo i bronhopneumonija, kao i

pneumonija virusne etiologije. Tokom virusne infekcije dolazi do produkcije IF- γ , koji vrši inhibiciju sinteze prokalcitonina. Osim toga, u našoj analizi kontrolnu grupu su činili zdravi ispitanici, čije su referentne vrednosti prokalcitonina bile u uskom rasponu.

Dužina sinteze prokalcitonina zavisi od dužine indukcije proinflatomih citokina. Ovo objašnjava njegovu značajnu korelaciju sa aktivacijom inflamacije i razlog je zašto se prokalcitonin smatra veoma dobrim dijagnostičkim markerom teške infekcije (114). U izdvajanju bolesnika sa VSP teškog stepena grupa koreanskih autora je navela vrednost prokalcitonina kao dijagnostičkog parametra od AUC = 0,828 (301). U dijagnozi VSP teškog stepena i moguće bakterijemije, Muller sa saradnicima je za prokalcitonin kao dijagnostički parametar izračunao površinu ispod krivulje od AUC = 0,85 (95%CI; 0,80 - 0,91). Značaj prokalcitonina kao dijagnostičkog parametra je bio veći u odnosu na CRP ($p = 0,01$) i broja leukocita ($p = 0,002$). Za prokalcitonina $> 0,5$ ng/mL, kao dijagnostički parametar u dijagnozi teške VSP, Miller navodi specifičnost od 48% i senzitivnost od 93%, dok za vrednosti $> 1,0$ ng/mL navodi senzitivnost od 86% i specifičnost od 63% (78, 230). U dijagnozi VSP teškog stepena kod naših bolesnika, prokalcitonin je takođe imao veći dijagnostički značaj u odnosu na CRP ($p = 0,0006$) i na broj leukocita ($p = 0,0002$). Za graničnu vrednost $> 0,93$ ng/mL, prokalcitonin je u dijagnozi teške VSP imao senzitivnost od 67,3% i specifičnost od 81,1% uz površinu ispod krivulje AUC = 0,813. Ramirez je u svojoj studiji, kod 627 bolesnika sa VSP zaključio da su se bolesnici koji su imali 3 ili više minor kriterijuma za tešku VSP, a imali prokalcitonin $< 0,35$ ng/mL mogli bezbedno lečiti na kliničkim odeljenju, jer se kod njih očekivao povoljan klinički tok (319).

Schuetz sa saradnicima je u prognozi nepovoljnog toka VSP za prokalcitonin, veći od 1,0 ng/mL, izračunao specifičnost 61% i senzitivnost 48%. Prokalcitonin je pokazao manju prediktivnu vrednost u odnosu na PSI prediktivni model. Međutim, autori su zaključili da je prediktivna vrednost prokalcitonina mnogo veća ako se sprovodi praćenje vrednosti prokalcitonina tokom lečenja (126). Kod naših bolesnika u prognozi nepovoljnog toka bolesti, za prokalcitonina veći od 0,9 ng/mL kao prognostički parametar, utvrdili smo specifičnost od 67% i senzitivnost od 79,3%. I u našoj analizi prokalcitonin je pokazao manju prediktivnu vrednost u prognozi nepovoljnog toka bolesti u odnosu na prognozu rizika od mortaliteta (AUC = 0,844 vs AUC = 0,761). Obe prediktivne vrednosti nisu pokazale razliku u odnosu na PSI prediktivni model, ali su bile veće u odnosu na CURB-65 model.

Prokalcitonin je rani marker prisutne teške, generalizovane, sistemske infekcije i medijator generalizovane reakcije domaćina na infekciju. Indukcija prokalcitonina i porast njegovog nivoa u plazmi povezani su sa ekstenzivnošću infekcije. Njegova koncentracija se

naglo smanjuje tokom saniranja infekcije. Kod bolesnika sa infekcijom teškog stepena prokalcitonin je odličan dijagnostički i prognostički marker i veoma dobar parametar za praćenje kliničkog toka bolesti, kao i za procenu efikasnosti terapije (126). Korišćen u smernicama za davanje antibiotika kod bolesnika sa infekcijom respiratornog trakta, ovaj parametar smanjuje nepotrebno propisivanje antibiotika, neželjene pojave zbog upotrebe antibiotika, smanjuje troškove lečenja, a dalekosežno utiče na smanjenje rezistencije bakterija (125, 129).

Vrednosti prokalcitonina u serumu korelišu sa stepenom težine VSP i mogu se povećati višestruko u odnosu na normalne vrednosti tokom teških infekcija. Zahvaljujući kratkom poluživotu, njegova vrednost brzo opada sa smanjenjem infekcije i dobrim terapijskim odgovorom. Prokalcitonin je senzitivniji parametar od CRP i broja leukocita kod bolesnika sa VSP. Koncentracija prokalcitonina objektivizuje stanje septikemije i sepse, raste brzo i pokazuje veliku dinamiku kod bolesnika sa teškom infekcijom i bakterijemijom. Kada se kliničko stanje bolesnika poboljšava, prokalcitonin pada drastično, i dostiže normalne vrednosti brže od CRP i broja leukocita. Efikasnost predložene implementacije prokalcitonina u vodičima za antibiotsku terapiju se još uvek ispituje.

Prokalcitonin ima zadovoljavajući dijagnostički i prognostički značaj kod bolesnika sa VSP. U prognozi nepovoljnog toka bolesti i predikciji smrtnog ishoda pokazuje rezultate koji su komparabilni sa PSI i CURB-65 prediktivnim modelima. Ne treba zaboraviti da bolesnici sa pneumonijama ne umiru samo zbog infekcije teškog stepena, već da je velika smrtnost prisutna i zbog egzacerbacije teških pridruženih bolesti. Neophodni su i drugi, novi parametri koji bi se koristili kao rani i pouzdani markeri generalizovane inflamatorne reakcije domaćina na infekciju (233). Preporučeni i do sada više puta primenjivani prediktivni modeli se mogu koristiti kao inicijalni modeli za procenu stepena težine pneumonije i rizika od mortaliteta, a prokalcitonin se može koristiti i kao inicijalni parametar i kao odličan parametar u praćenju toka bolesti.

6.4.2. Serumski amiloid A

Serumski amiloid A je protein akutne faze, koji se najvećim delom sintetiše u jetri, pod dejstvom proinflammatoryh citokina. Među markerima inflamacije kod pneumonija, serumski amiloid A pokazuje najveću dinamiku nivoa vrednosti u zavisnosti od vremena koje je proteklo od početka infekcije (44, 177, 180).

Yipp sa saradnicima je analizirao mogućnosti praćenja toka bolesti kod bolesnika sa teškom SARS pneumonijom, pomoću proteina akutne faze i drugih parametara standardnih dijagnostičkih procedura (322). Kod bolesnika sa SARS pneumonijom dinamika radioloških promena je bila velika unutar 48 sati. U sklopu praćenja toka bolesti, radiološko praćenje bolesnika je zavisilo od subjektivne procene radiologa (323), SARS antitela su se javljala u kasnijem stadijumu bolesti (170), a dinamika LDH je zavisila od prisustva egzacerbacije pridruženih bolesti i od sinteze u drugim parenhimskim organima (324). Kod bolesnika sa SARS pneumonijom, najveće odstupanje od normalnih vrednosti među ispitivanim parametrima je pokazivao serumski amiloid A. Grupa kineskih autora je zaključila da su vrednosti serumskog amiloida A ne samo statistički značajno veće, već i da korelišu sa veličinom radioloških promena. Autori su posebno naglasili korelacije serumskog amiloida A sa rizikom od mortaliteta i stepenom težine bolesti (322). Na biopsiranom tkivu inficiranog parenhima pluća su uočeni znaci destrukcije alveolarnih septi, kao posledica delovanja virusa, ali i znaci sekundarne bakterijske infekcije. Precizni mehanizmi po kojima dolazi do bitnog povećanja serumskog amiloida A u sklopu SARS još uvek su nepoznati.

Kod naših bolesnika sa VSP vrednosti serumskog amiloida A su bile statistički značano veće u odnosu na kontrolnu grupu. Međutim, nije bilo statistički značane razlike u vrednostima serumskog amiloida A u zavisnosti od stepena težine pneumonije. Serumski amiloid A je protein akutne faze koji pokazuje veliku dinamiku, i do njegovog porasta dolazi po nekim autorima često i pre simptoma bolesti. Ovaj protein se ponaša kao proinflammatory medijator, i maksimalne vrednosti dostiže pre CRP (44, 325). Mnogi naši bolesnici su uglavnom započeli svoje lečenje u ambulantnim uslovima, te su vrednosti serumskog amiloida A tokom naše analize, zbog velike dinamike ovog parametra zapravo različite. Vrednosti serumskog amiloida zavise od vremena koje je proteklo od početka infekcije, odgovora na terapiju i prisustva sekundarne infekcije. Korelacija između ovog parametra i stepena težine VSP po PSI modelu jeste statistički značajna, ali je veoma slabog intenziteta na dan prijema ($r = 0,19289$; $p = 0,02852$). U grupi naših bolesnika koji nisu preživeli, sa

opsežnim radiološkim promenama, takođe nismo utvrdili statistički značajne razlike u vrednostima serumskog amiloida A u odnosu na bolesnike koji su preživeli.

Vrlo je bitno proceniti stepen težine bolesti i rizik od mortaliteta, kako bi se za kratko vreme ordinirala adekvatna antibiotska terapija. Uključivanje antibiotske terapije u prvih 4 sata od prijema u bolnicu statistički značajno smanjuje mortalitet, posebno kod bolesnika starijih od 65 godina, i kod bolesnika sa VSP teškog stepena (326). U dijagnozi teške VSP serumski amiloid A veći od 473 mg/L, kao dijagnostički parameter je imao senzitivnost od 61,82% i specifičnost od 59,46% i AUC na granici dijagnostičke značajnosti (AUC = 0,617). Njegova dijagnostička vrednost nije pokazivala statistički značajnu razliku u odnosu na dijagnostičku vrednost CRP i broja leukocita u dijagnozi teške VSP. U literaturi nismo našli slične analize iz ove oblasti kako bi uradili komparaciju rezultata.

U sklopu HOBP dolazi do razvoja inflamacije u disajnim putevima, uz porast serumskog amiloida A i CRP, pod dejstvom proinflamatornih citokina (IL-6, IL-1 β i TNF- α) (327). Vrednosti serumskog amiloida A i CRP u akutnoj egzacerbaciji HOBP su statistički značajno manje kod bolesnika sa lakšim stepenom poremećaja plućne funkcije u odnosu na bolesnike sa težim stepenom oštećenja plućne funkcije. Tokom egzacerbacije, rast serumskog amiloida A je ukazivao na stepen oštećenja plućne funkcije. Razlike u vrednostima serumskog amiloida A su imale veću senzitivnost i specifičnost u praćenju toka HOBP, u odnosu na razlike koje su utvrđene za CRP. (328). Prognostički značaj serumskog amiloida A se bitno povećavao u kombinaciji sa prisustvom kliničkih simptoma (dispneja, promena količine i boje sputuma). Na ovaj način su se lakše izdvajali bolesnici koji su imali povećan rizik za nastajanje respiratorne insuficijencije, i kojima je bila neophodna hospitalizacija (329, 330).

Kod bolesnika sa azotemijom, utvrđena je korelacija serumskog amiloida A i povećanog rizika od mortaliteta (uzrokovanog kardiovaskularnim bolestima) (331). Mnogi autori su naveli značaj povišenih vrednosti serumskog amiloida A kod kardiovaskularnih bolesti, i njegovu korelaciju sa povišenim rizikom od smrtnosti (185, 332, 333, 172).

Međutim, kod naših bolesnika sa VSP, nije bilo razlike u vrednostima serumskog amiloida A, u zavisnosti od prisustva pridruženih bolesti. Najčešće pridružene bolesti su bile kardiovaskularne bolesti i HOBP, u sklopu kojih smo očekivali porast serumskog amiloida A. Takođe, nisu utvrđene statistički značajno veće vrednosti serumskog amiloida A u grupi bolesnika koji su umrli, kao ni u grupi bolesnika koji su imali pridružene bolesti. Verovatno su ovakvi rezultati povezani sa činjenicom da su naši bolesnici najčešće prehospitalno lečeni antibiotskom i dezopstruktivnom terapijom. Obzirom da je dinamika serumskog amiloida A velika, i da je njegov poluživot eliminacije kratak, verovatno je kod naših bolesnika prvog

dana hospitalizacije serumski amiloid A bio u padu (pik vrednosti je bio pre hospitalizacije). Na krajnje rezultate je svakako uticala i veličina ispitivane grupe (grupa bolesnika bez pridruženih bolesti i bolesnika koji su umrli su bile male).

Serumski amiloid A, kao parameter, nije pokazao značajnu prediktivnu vrednost za procenu rizika od mortaliteta. U grupi bolesnika bez pridruženih bolesti utvrdili smo najsnažniju korelaciju između ovog parametra i CRP ($r = 0,634$). Ovim rezultatima se može objasniti veća aktivnost serumskog amiloida A u sklopu infekcije, nego u sklopu inflamacije (tokom pridruženih hroničnih bolesti).

U grupi bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) utvrdili smo statistički značajnu negativnu korelaciju između ovog parametra i broja leukocita. Mnogi autori su utvrdili snažan lokalni hemotaksički efekat serumskog amiloida A na leukocite na mestu inflamacije (57, 170, 334). Badolato sa saradnicima je ispitivao korelaciju između serumskog amiloida A i broja leukocita. Kod životinjskih modela, na mestu inokulacije rekombinantnog serumskog amiloida A (rSAA) javila se velika migracija monocita i polimorfonuklearnih leukocita. Autori su utvrdili da serumski amiloid A reguliše ekspresiju adhezionih molekula 1 na polimorfonuklearima, kao i ekspresiju LECAM-1 adhezionih molekula (57). Ovom lokalnom agregacijom leukocita na mestu infekcije, od strane serumskog amiloida A, možemo objasniti negativnu korelaciju koju smo utvrdili između njega i leukocita u sistemske cirkulaciji.

Kod prisutnih pridruženih bolesti zabeležena je korelaciju mnogo nižeg stepena između vrednosti serumskog amiloida A i broja leukocita ($r = - 0,207$; $p = 0,0335$). Sa druge strane, kod bolesnika sa VSP srednje teškog stepena (PSI III) utvrdili smo negativnu korelaciju većeg stepena između ova dva parametra ($r = - 0,45219$; $p = 0,00385$). Kod bolesnika sa teškom VSP nije bilo statistički značajne korelacije između ova dva parametra. Na smrtni ishod su svakako podjednako uticali kako pristustvo pridruženih bolesti, tako i stepen infekcije.

U grupi bolesnika bez pridruženih bolesti utvrdili smo snažnu korelaciju između vrednosti CRP i vrednosti serumskog amiloida A ($r = 0,634$; $p = 0,00116$). Dobijene rezultate objašnjavamo činjenicom da su u ovoj grupi bolesnika medijatori zapaljenja uglavnom zavisili samo od stepena infekcije. Kod ovih bolesnika nije bilo uticaja inflamacija koja se javlja u toku egzacerbacije pridruženih bolesti.

C-reaktivni protein i serumski amiloid A su proteini akutne faze bolesti, ali i sami interreaguju sa različitim proteinima, i imaju različite mehanizme dejstva. U mnogim studijama je pokazano da serumski amiloid A ima veću dinamiku kretanja vrednosti tokom infekcije od CRP (325). Istovremeno merenje i praćenje ova dva reaktanta akutne faze

eventualno može biti korisno u praćenju kliničkog toka, odgovora na terapiju i prognozu bolesti. Kod starijih bolesnika nedvosmisleno dolazi do velikog porasta oba parametra tokom infektivnih procesa, pre kliničkih znakova i simptoma bolesti. Pojava istovremeno visokih vrednosti i serumskog amiloida A i CRP je dokaz o postojanju ozbiljnog organskog oboljenja i moguć je prediktor lošeg ishoda bolesti. Odnos serumskog amiloida A i CRP je najveći kod bolesnika sa primarnom infekcijom, mnogo je manji kod bolesnika sa sekundarnim, intrahospitalnim infekcijama. Istovremeno visoke vrednosti oba parametra ukazuju na infekciju teškog stepena. Arnon je utvrdio da je serumski amiloid A pokazao mnogo bolju dinamiku kod bolesnika sa sepsom od CRP (181). Grupa engleskih autora je kod starijih osoba sa infekcijama utvrdila povišene vrednosti i serumskog amiloida A i CRP. Autori su naveli korelaciju između ova dva parametra visokog stepena ($r = 0,75$; $p = 0,0001$). Samo istovremena pojava visokih vrednosti i serumskog amiloida A i CRP je ukazivala na nepovoljan tok bolesti. Međutim, i ovi autori nisu utvrdili prognostičku vrednost serumskog amiloida A kao samostalnog prognostičkog parametra, u prognozi rizika od mortaliteta (335). U našoj analizi, visoke vrednosti CRP i vrednosti serumskog amiloida A nisu korelisale sa rizikom od mortaliteta. Istovremeno merenje i praćenje ova dva reaktanta akutne faze je korisno u praćenju kliničkog toka i odgovora na terapiju. Inicijalne vrednosti ne mogu proceniti nepovoljan tok bolesti.

Serumski amiloid A, svojim uticajem na metabolizam holesterola i lipida, učestvuje ne samo u procesu odbrane organizma, već i u procesu reparacije. Kod infekcija izazvanim Gram negativnim bakterijama serumski amiloid A vrši opsonizaciju istih, uz aktivaciju i hemotaksu polimorfonukleara i monocita. Obzirom da njegova sinteza zavisi od prinflamatornih citokina, on koreliše sa vrednostima CRP. Međutim, ekstrahepatična sinteza ovog proteina tokom infekcija i inflamacija u sklopu drugih pridruženih bolesti ima bitan uticaj na njegovu koncentraciju. U našoj analizi, utvrdili smo mali dijagnostički značaj serumskog amiloida A kao dijagnostičkog parametra u dijagnozi VSP teškog stepena. Inicijalne vrednosti serumskog amiloida A nisu imale prognostički značaj u proceni toka i ishoda bolesti. Istovremeno praćenje vrednosti i CRP i serumskog amiloida A bitno povećava cenu lečenja, bez velikog uticaja na njegovu dijagnostičku i prognostičku vrednost.

6.4.3. D-dimer

D-dimer je značajan element mehanizma koagulacije. Dugo se kvantitativni i kvalitativni test određivanja D-dimera koristio samo kao skrining metoda u dijagnozi duboke venske tromboze i embolije pluća. Vremenom je potvrđeno da samo normalne vrednosti D-dimera imaju dijagnostički značaj, i to u isključivanju ovih bolesti. Visoke vrednosti D-dimera se sreću i u drugim oboljenjima, te je tako dijagnostička vrednost ovog parametra sve manja u dijagnozi embolija i tromboza (336).

Grupa američkih autora je tokom dve godine analizirala vrednosti markera koagulacije kod 1893 bolesnika sa VSP teškog stepena, kod kojih se kasnije razvijala sepsa. Među ispitivanim parametrima, D-dimer je pokazivao najveći porast vrednosti (kod više od 76% bolesnika). Veliki broj bolesnika je razvijao poremećaj koagulacije teškog stepena. Samo kod 11% ispitanika nisu verifikovani poremećaji u koagulaciji. Autori su zaključili da je aktivacija koagulacionih mehanizama sastavni deo odgovora organizma tokom infekcije. Među bolesnicima bez poremećaja u koagulaciji nije bilo smrtnih ishoda (275).

Mnogi autori su utvrdili porast D-dimera u sklopu procesa infekcije. Grupa turskih autora je kod bolesnika sa VSP teškog stepena zabeležila vrednosti D-dimera od $2438,1 \pm 2158,1$ ng/mL. U grupu bolesnika sa lakom VSP, vrednosti D-dimera su bile statistički značajno niže ($912,6 \pm 512,6$ ng/mL). Kod svih bolesnika sa VSP vrednosti D-dimera su bile statistički značajno veće u odnosu na vrednosti u kontrolnoj grupi (zdravi ispitanici). Autori su zaključili da D-dimer raste sa stepenom težine pneumonije (337). I kod naših bolesnika vrednosti D-dimera su bile statistički značajno veće u odnosu na kontrolnu grupu.

Arslan sa saradnicima je u svojoj studiji kod bolesnika sa VSP izračunao najniže vrednosti D-dimera u grupi bolesnika sa pneumonijom lakšeg stepena (PSI I i II) od $337,3 \pm 195,1$ ng/mL. Kod bolesnika sa srednje teškom VSP (PSI III) vrednosti D dimera su bile $691 \pm 180,5$ ng/mL. Kod bolesnika koji su lečeni na odeljenu intenzivne nege, sa VSP teškog stepena (PSI IV i V) vrednosti D-dimera su bile $1363,2 \pm 331,5$ ng/mL. Između izmerenih vrednosti D-dimera, kod prethodno navedenih grupa bolesnika, utvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,001$) (152). Kod naših ispitivanih bolesnika medijane vrednosti D-dimera su bile: kod lake VSP (PSI I i II) – 370 ng/mL, kod srednje teške VSP (PSI III) – 639 ng/mL; kod teške VSP (PSI IV i V) – 1026 ng/mL. Naši rezultati korelišu sa gore navedenim rezultatima Arslana i saradnika.

Grupa izraelskih autora je analizirala vrednosti D-dimera kod bolesnika sa VSP, koji su pregledani u urgentnom centru. Vrednosti D-dimera su bile statistički značajno manje kod

ambulantno lečenih bolesnika (PSI I i II) (710 ± 790 ng/mL) u odnosu na D-dimer kod bolesnika koji su hospitalizovani ili lečeni na odeljenju intenzivne nege (1470 ± 1050 ng/mL) ($p = 0,006$) (153). Snajders sa koautorima je u svojoj randomiziranoj studiji kod 147 bolesnika sa VSP, utvrdio da su vrednosti D-dimera statistički značajno veće kod bolesnika sa teškom pneumonijom (2166 ± 1258 ng/mL) u odnosu na ostale bolesnike (338). Chlamers i saradnici su tokom analize 314 bolesnika sa VSP zaključili da vrednosti D-dimera korelišu sa PSI prediktivnim modelom. Autori su utvrdili statistički značajno najniže vrednosti D-dimera kod bolesnika sa niskim rizikom od mortaliteta (339).

Analizirajući vrednosti D-dimera kod naših bolesnika, podeljenih u grupe u zavisnosti od stepena težine VSP, izračunata je statistički značajna razlika u vrednostima D-dimera između grupa. Utvrdili smo najveće vrednosti D-dimera kod bolesnika sa teškom VSP. Ovakvi rezultati ukazuju na povišen stepen poremećaja koagulacije kod bolesnika sa infekcijom teškog stepena. Nakon 5 dana lečenja vrednosti D-dimera su statistički značajno opale samo u grupi bolesnika sa lakom VSP. Kod ostalih grupa je došlo do manjeg pada vrednosti D-dimera, i taj pad nije bio statistički značajan. I ovi rezultati potvrđuju da stepen infekcije svakako utiče na poremećaje mehanizama koagulacije, i da su oni mnogo izraženiji u grupi bolesnika sa srednje teškom i teškom VSP.

Mnogi autori su uočili korelaciju PSI prediktivnog modela sa vrednostima D-dimera (152). Kod naših ispitivanih bolesnika smo takođe izmerili linernu korelaciju ($r = 0,51065$), koja je bila statistički značajna ($p < 0,0001$). Shilon sa koautorima je izračunao nešto manji stepen linearne korelacije između vrednosti D-dimera i PSI prediktivnog modela ($r = 0,36$; $p = 0,002$), i nešto veću korelaciju sa APACHE II prediktivnim modelom ($r = 0,44$; $p = 0,0002$) (153). Ovu razliku u rezultatima objašnjavamo činjenicom da su naši bolesnici najvećim delom bili bolesnici sa srednje teškom i teškom VSP (kod kojih su inače vrednosti D-dimera jako povišene). Navedeni autori su, sa druge strane, ispitivali veliki broj bolesnika koji su lečeni ambulantno i tako imali pneumoniju lakšeg stepena. Snijders sa saradnicima je utvrdio da vrednosti D-dimera nisu korelisale sa stepenom težine pneumonije po CURB-65 modelu (338). I kod naših bolesnika sa VSP ovaj parameter je pokazao manju korelaciju sa CURB-65 prediktivnim modelom ($r = 0,31034$) ($p = 0,0003446$).

Nivo D-dimera raste ne samo u sklopu infekcija, duboke venske tromboze i embolije, već i u sklopu kardiovaskularnih bolesti, trudnoće, bubrežne insuficijencije i malignih bolesti. Porast D-dimera se javlja u sklopu infekcije, kao posledica delovanja proinflamatornih citokina i inflamatornih medijatora (148). U grupi naših bolesnika sa lakom VSP je bilo najmanje bolesnika sa pridruženim bolestima. U ovoj grupi su izmerene najniže vrednosti D-

dimera, jer su njegove vrednosti zavisile samo od primflamatornih medijatora infekcije, a ne i od pridruženih bolesti.

Tzoulaki i koautori su 2006. god u svojoj studiji dokazali povezanost D-dimera i ostalih markera inflamacije kod bolesnika sa aterosklerozom i povišenim vrednostima arterijskog pritiska, bez prisutne infekcije (340). U našoj analizi bolesnici sa pridruženim bolestima su imali statistički značajno veće vrednosti D-dimera u odnosu na bolesnike bez pridruženih bolesti. Među pridruženim bolestima dominirale su kardiovaskularne bolesti i HOBP. Među bolesnicima sa pridruženim bolestima dominirali su bolesnici iz grupe srednje teške i teške VSP (PSI III, IV i V). Pored mehanizama infekcije, koji svakako deluju na porast D-dimera, i prisustvom egzacerbacije pridruženih bolesti možemo objasniti statistički značajno veće vrednosti D-dimera u ovoj grupi bolesnika. Kod ovih bolesnika vrednosti D-dimera više ne korelišu sa vrednostima CRP, kao u grupi bolesnika sa lakom VSP, jer su sada aktivirani i mehanizmi poremećaja koagulacije u sklopu drugih bolesti. Visoke vrednosti D-dimera u grupi bolesnika sa pridruženim bolestima su svakako posledica sinergizma aktiviranih mehanizama koagulacije u sklopu pridruženih bolesti i postojanja infekcije teškog stepena (341).

U grupi bolesnika sa VSP bez pridruženih bolesti, vrednosti D-dimera (350 ng/mL) su statistički značajno bile veće u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Visoke vrednosti D-dimera objašnjavamo prisutnom infekcijom plućnog parenhima. Slične rezultate prikazuju i drugi autori. Arslan sa koautorima je utvrdio da su vrednosti D-dimera kod bolesnika sa VSP bile statistički značajno veće u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ($161,3 \pm 38,1$ ng/mL) nezavisno od prisutva pridruženih bolesti (152). U grupi bolesnika bez pridruženih bolesti utvrdili smo korelaciju između vrednosti D-dimera i CRP ($0,47257$; $p = 0,02278$). Ovakvi rezultati potvrđuju hipotezu da nivo D-dimera u plazmi direktno koreliše sa intra i ekstravaskularnom koagulacionim mehanizmima koji se aktiviraju tokom akutnog i hroničnog oštećuju parenhima pluća u sklopu infekcije (143, 148, 341). Kod bolesnika sa lakšim stepenom VSP (PSI I i II) takođe je postojala korelacija između ova dva parametra, ali je ona bila nešto manjeg stepena ($r = 0,40258$; $p = 0,0165$). Dobijene rezultate objašnjavamo činjenicom da u ovoj grupi bolesnika ima najmanje bolesnika sa pridruženim bolestima. Verifikovanu korelaciju između D-dimera i ostalih parametara infekcije u grupi bolesnika sa lakom VSP (broj leukocita, prokalcitonin i CRP) možemo objasniti pokrenutim mehanizmima infekcije, koji utiču i na koagulaciju. U ostalim grupama bolesnika nije bilo statistički značajne korelacije između navedenih parametara. U grupi bolesnika sa srednje teškom i teškom VSP dominirali su bolesnici sa pridruženim bolestima. Očigledno je da su na porast

vrednosti D-dimera, pored proinflammatoryh citokina kod pneumonija srednje teškog i teškog stepena, uticali i ostali faktori (prvenstveno prisustvo pridruženih bolesti). Kod ovih bolesnika je utvrđen porast D-dimera, ali se smanjila korelacija između D-dimera i drugih markera infekcije.

Cermak sa saradnicima je u svojoj studiji potvrdio da je porast markera inflamacije povezan sa fibrinolitičkim i trombotičkim procesima. CRP je reaktant akutne faze koji raste nakon inflamatornih stimulusa, uz istovremenu indukciju monocita. Indukovani monociti vrše ekspresiju tkivnog faktora, koji je moćan prokoagulant. Da li će se nakon ovakvo započetog inafamatornog procesa razviti DIK ili tromboza, zavisi od upliva novih markera inflamacije, i od stepena infekcije (342). Waltson sa saradnicima je u velikoj analizi kod starijih osoba sa kardiovaskularnim bolestima i dijabetom (4735 osoba), izmerio statistički značajno veće vrednosti CRP i D-dimera kod bolesnika sa egzacerbacijom osnovne bolesti, bez prisutne infekcije. Ovakav porast autori su tumačili prisustvom izraženije inflamacije i aktiviranja sistema koagulacije u okviru pridruženih bolesti (343). U jednoj od studija, kod 100 bolesnika starije životne dobi koji su oboleli od VSP, autori su izračunali korelaciju većeg stepena između CRP i D-dimera ($r = 0,58$; $p < 0,05$) (344). Kod naših starijih bolesnika sa VSP, koji su u najvećem broju slučajeva imali prisutne pridružene bolesti, nismo našli korelaciju između D-dimera i CRP. Iz naših rezultata smo zaključili da CRP koreliše sa D-dimerom kod bolesnika VSP bez pridruženih bolesti, kao i kod bolesnika sa pneumonijom lakšeg stepena. Smatramo da je to posledica delovanja pronflammatoryh citokina na oba markera. U prisustvu pridruženih bolesti i kod starijih osoba, uticaj na vrednosti D-dimera je multipliciran, mnogo više nego na CRP.

U sklopu patogeneze embolije pluća istovremeno može doći i do porasta markera inflamacije (345). Sa druge strane, elektrokardiogram kod bolesnika sa teškom pneumonijom često pokazuje QRS abnormalnosti, nespecifične promene ST segmenta i t talasa. Ove promene su slične promenama na elektrokardiogramu kod embolije pluća, i kao takve se ne mogu koristiti u diferencijalnoj dijagnozi između ove dve bolesti (346). Normalne vrednosti D-dimera mogu isključiti emboliju pluća, ali visoke vrednosti ovog parametra nemaju veliki dijagnostički značaj (347). Kod bolesnika sa teškom VSP je došlo do velikog poremećaja koagulacije, što je i dokazano visokim vrednostima D-dimera u ovoj grupi naših bolesnika. Visoke vrednosti D-dimera su utvrđene i u grupi bolesnika koji su umrli. Kod klinički suspektnih bolesnika na emboliju pluća, ona je isključena preporučenim dijagnostičkim metodama.

Milbrandt sa saradnicima je u svojoj velikoj studiji kod bolesnika sa VSP teškog stepena ukazao na poremećaje u koagulaciji. Kod bolesnika koji su imali sepsu, kao komplikaciju bolesti, i kod bolesnika koji nisu preživeli, vrednosti D-dimera su bile statistički značajno veće u odnosu na bolesnike koji su imali lakši oblik pneumonije, bez prisutne sepse i onih koji su preživeli (275). Yande sa saradnicima je kod 893 bolesnika sa teškom i srednje teškom pneumonijom takođe potvrdio da su povišene vrednosti D-dimera korelisale sa povećanim rizikom od mortaliteta, posebno kod bolesnika sa pridruženim bolestima. Autori su istakli da se rizik od mortaliteta, uzrokovanog kardiovaskularnim bolestima, u narednih godinu dana povećavao do 1,66 puta (348).

Holandski autori su u svojoj studiji kod bolesnika sa VSP utvrdili statistički značajno veće vrednosti D-dimera kod bolesnika koji su imali komplikacije ($2499 \pm 1817 \mu\text{g/L}$; $p = 0,01$) u odnosu na bolesnike koji su imali povoljan klinički tok bolesti (338). Kod bolesnika koji su umrli, vrednosti D-dimera su takođe bile statistički značajno veće u odnosu na vrednosti D-dimera kod bolesnika koji su preživeli ($3025 \pm 2105 \mu\text{g/L}$ vs $1680 \pm 1128 \mu\text{g/L}$; $p = 0,05$). Autori su zaključili da D-dimer koreliše sa kliničkim ishodom bolesti (338).

Grupa španskih autora je utvrdila da su vrednosti D-dimera kod bolesnika koji nisu preživeli statistički značajno veće (3786 ng/mL) u odnosu na vrednosti D-dimer kod bolesnika koji su preživeli (1609 ng/mL). Povišene vrednosti D-dimera su korelisale i sa ekstenzivnošću radioloških promena. U prognozi potrebe za uključivanjem mehaničke ventilacije, D-dimer je pokazao površinu ispod krivulje od $\text{AUC} = 0,78$ (95% CI; 0,71- 0,81) (154).

Kod naših ispitivanih bolesnika mortalitet je zabeležen u 10,07% slučajeva. Vrednosti D-dimera su statistički značajno bile veće u grupi bolesnika koji nisu preživeli (2188 ng/mL), u odnosu na grupu bolesnika koji su imali komplikacije ($1279,5 \text{ ng/L}$), i na grupu bolesnika koji su imali povoljan tok bolesti (572 ng/L). Osim toga, bolesnici koji nisu preživeli predstavljali su najstariju grupu bolesnika, i među njima je 84,6% bolesnika bilo starije od 65 godina. U literaturi se navodi da su vrednosti D-dimera statistički značajno veće kod starijih bolesnika, čak i nakon zadovoljavajućeg kliničkog oporavka (349).

Utvrđeno je da su vrednosti D-dimera statistički značajno bile veće kod dece koja su imala parapneumonični izliv i empijem, u odnosu na grupu dece koja su imala samo pneumoniju (350). I naši rezultati su pokazali da su vrednosti D-dimera statistički značajno bile veće u grupi bolesnika sa komplikacijama. Pojedini autori su objavili da nema značajne prediktivne vrednosti D-dimera u proceni rizika od mortaliteta, ali da vrednosti D-dimera mogu biti korišćene u predikciji dobrog kliničkog ishoda. Za vrednosti D-dimera < 500

mg/mL, izračunata je niska prediktivna vrednost za nastajanje komplikacija tokom lečenja (338). Kod naših bolesnika sa VSP, D-dimer veći od 1026 ng/mL kao prognostički parametar u proceni rizika za nastupanje komplikacija i nepovoljnog toka bolesti, je imao visoku senzitivnost i specifičnost, i površinu ispod krivulje (AUC = 0,823). Jačina prediktivne vrednosti nije pokazala razlike u odnosu na PSI i CURB-65 prediktivni model.

Grupa grčkih autora je kod bolesnika sa teškom VSP utvrdila statistički značajno veće vrednosti D-dimera i CRP, i statistički značano niže vrednosti antitrombina III i proteina C u odnosu na ostale bolesnike. D-dimer veći od 600 ng/mL je u donošenju pravilne odluke o potrebi za hospitalizacijom (zbog razvijanja mogućeg nepovoljnog toka bolesti i zbog postojanja pneumonije teškog stepena) imao senzitivnost 90% i specifičnost 75%. Granična vrednost CRP veća od 110 mg/L je pokazala nižu senzitivnost i specifičnost od 79%. Autori su u zaključku naveli antitrombin III, D-dimer i CRP kao odlične markere prognoze koji mogu pomoći u ranoj proceni stepena težine VSP (351). Kod naših bolesnika, u dijagnozi teške VSP, D-dimer veći od 529 ng/mL kao dijagnostički parametar, je pokazao senzitivnost od 89,09%, specifičnost od 58,1% i AUC = 0,789.

U velikoj studiji američkih autora (2183 bolesnika sa VSP), bolesnici su klasifikovani u grupe u zavisnosti od godina starosti. Mortalitet je bio statistički značajno veći kod bolesnika starije životne dobi. Utvrđeno je da su vrednosti D-dimera na prijemu sukcesivno bile veće kod bolesnika starije životne dobi, uz prisutnu bakterijsku infekciju (prokalcitonin > 0,25 ng/mL), i povećane vrednosti IL-6 (276). Martin sa koautorima je u svojoj studiji takođe zaključio da je rizik od pojave sepse i rizik od mortaliteta bio povećan linearno sa godinama starosti. Stariji bolesnici sa sepsom su umirali mnogo brže nakon prijema (278).

Yende sa koautorima je u svojoj studiji kod bolesnika sa VSP, ukazao na značaj postojanja stalnog preinflatarnog stanja i minimalnog prokoagulantnog aktiviranja mehanizama odbrane kod starijih ljudi (posebno kod bolesnika sa HOBP i kod pušača) (352). Autori su na osnovu ovih rezultata objašnjavali potrebu za dužim oporavkom kod starijih ljudi. Slične rezultate su naveli i drugi autori u objavljenim studijama (262, 353).

Grupa brazilskih autora je takođe utvrdila da su vrednosti D-dimera kod bolesnika sa teškom VSP statistički značajno bile veće u grupi bolesnika koji nisu preživeli. U predikciji mortaliteta, D-dimer veći od 1798 ng/mL kao prognostički parametar je imao zadovoljavajuću senzitivnost i specifičnost. Kada su na ovaj parametar dodate i karakteristike drugih prediktivnih modela, prediktivna vrednost je bila u rasponu od 0,82 - 0,84 (354). Kod naših bolesnika D-dimer veći od 1538 ng/mL, kao prognostički parametar je imao sličnu prognostičku vrednost u proceni rizika od mortaliteta.

Milbrandt sa koautorima je kod bolesnika sa VSP srednje teškog i teškog stepena takođe utvrdio statistički značajnu korelaciju vrednosti D-dimera sa rizikom od mortaliteta. Bolesnici sa izmerenim vrednostima D-dimera u rasponu od 265-1000 ng/mL su imali 2-3 puta veći rizik od mortaliteta; dok su bolesnici sa D-dimerom > 1000 ng/mL imali petostruko povećan rizik od mortaliteta (275). Yande sa koautorima je kod bolesnika sa srednje teškom i teškom VSP izračunao visoku prediktivnu vrednost D-dimera (AUC=0,76) u prognozi rizika od kardio-vaskularnog mortaliteta u narednih godinu dana (nakon preležane pneumonije ili sepse) (348). Kod naših bolesnika D-dimer je za cut of vrednost > 1538 ng/mL, u proceni rizika od mortaliteta imao senzitivnost od 84,6% i specifičnost od 86,2%, uz AUC = 0,859.

Snijders sa koautorima je utvrdio statistički značajno povišene vrednosti D-dimera kod bolesnika sa VSP teškog stepena, kao i kod onih koji su imali pogoršanja i razvijali komplikacije. U prognozi ishoda bolesti i rizika od mortaliteta, D-dimer je pokazao zadovoljavajuću prediktivnu vrednost (AUC = 0,71) kada se koristi sam (338). Sa druge strane, ima autora koji su utvrdili korelaciju između D-dimera i markera inflamacije, kao i stepena težine VSP, ali ne i sa rizikom od mortaliteta (153). Grupa britanskih autora je utvrdila da je kod bolesnika koji su imali D-dimer < 500 ng/mL, bio prisutan nizak rizik od mortaliteta. U proceni rizika od mortaliteta prognostički značaj D dimera (za cut of vrednost > 1000 ng/mL) nije pokazao razlike u odnosu na PSI i CURB-65 prediktivni model (339).

Grupa španskih autora je utvrdila visoku korelaciju vrednosti D-dimera većih od 500 ng/mL sa rizikom od mortaliteta (senzitivnost od 97,4%). Kod bolesnika sa teškom i srednje teškom pneumonijom za vrednosti D-dimera veće od 2000 ng/mL, ovaj parameter je imao visok prognostički značaj u proceni rizika od mortaliteta (AUC = 0,8) (154). Grupa iranskih autora je u proceni ishoda bolesti, za D-dimer veći od 1060 ng/mL, kao prognostički parametar, izračunala senzitivnost od 90% i specifičnost od 60%, uz AUC od 0,751 (355).

D-dimer predstavlja ogledalo poremećaja mehanizama koagulacije, koji se dešavaju kako u sklopu inflamacije, tako i u sklopu infekcije. Ovaj marker koagulacije povećava svoje vrednosti i u sklopu pridruženih bolesti kod bolesnika sa pneumonijom. Naši bolesnici ne umiru samo od posledica teškog stepena infekcije, već i od posledica egzacerbacije pridruženih bolesti. Prisustvo više pridruženih bolesti po prediktivnim modelima predstavlja parametre koji utiču na stepen težine bolesti i porast rizika od mortaliteta. Obzirom da se oba mehanizma odražavaju na porast vrednosti D-dimera, ovaj parametar s razlogom možemo smatrati relevantnim laboratorijskim parametrom za procenu stepena težine bolesti i rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP.

7. Zaključci

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja, kod bolesnika sa vanbolnički stečenom pneumonijom (VSP), došli smo do sledećih zaključaka:

- Vrednosti prokalcitonina korelišu sa stepenom težine VSP. Vrednosti prokalcitonina veće od 0,93 ng/mL, kao parametar u dijagnozi VSP teškog stepena, imaju veliki dijagnostički značaj (AUC 0,813).
- Vrednosti prokalcitonina pokazuju najveći stepen korelacije sa vrednostima CRP u grupi bolesnika koji su umrli od VSP. Vrednosti prokalcitonina korelišu sa vrednostima D-dimera u grupi bolesnika bez pridruženih bolesti, jer tada vrednosti D-dimera zavise od medijatora infekcije, bez uticaja drugih faktora.
- Vrednosti prokalcitonina veće od 0,9 ng/mL, kao parametar u prognozi nepovoljnog toka VSP, imaju veći prognostički značaj (AUC 0,761) od broja leukocita i vrednosti CRP, a isti prognostički značaj kao preporučeni PSI prediktivni model.
- Vrednosti prokalcitonina veće od 0,93 ng/mL, kao parametar u prognozi rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP, imaju visoku senzitivnost i veliki prognostički značaj (AUC 0,844)
- Vrednosti serumskog amiloida A slabo korelišu sa stepenom težine VSP, i u dijagnozi VSP teškog stepena pokazuju nisku senzitivnost, i imaju mali dijagnostički značaj (AUC 0,617).
- Vrednosti serumskog amiloida A pokazuju najveći stepen korelacije sa vrednostima CRP u grupi bolesnika sa VSP bez pridruženih bolesti.
- Kod bolesnika sa VSP vrednosti serumskog amiloida A, CRP i broja leukocita, kao parametara u prognozi nepovoljnog toka bolesti i rizika od mortaliteta, nemaju prognostički značaj.

- 🍌 Vrednosti D-dimera korelišu sa stepenom težine VSP. Vrednosti D-dimera veće od 529 ng/mL, kao parametar u dijagnozi VSP teškog stepena, imaju visoku senzitivnost i dijagnostički značaj (AUC 0,789).
- 🍌 Vrednosti D-dimera pokazuju najveći stepen korelacije sa brojem leukocita i vrednostima CRP, u grupi bolesnika bez pridruženih bolesti, i nešto manji stepen korelacije u grupi bolesnika sa lakom VSP.
- 🍌 Vrednosti D-dimera veće od 1026 ng/mL, kao parametar u prognozi rizika od pojave nepovoljnog toka VSP, imaju visoku senzitivnost i najveći prognostički značaj (AUC 0,823).
- 🍌 Obzirom da vrednosti D-dimera rastu zbog poremećenih mehanizama koagulacije, u sklopu prisutne infekcije teškog stepena i egzacerbacije pridruženih bolesti, utvrđeno je da u prognozi rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP, vrednosti D-dimera veće od 1538 ng/mL pokazuju visoku senzitivnost i veliki prognostički značaj (AUC 0,859).
- 🍌 Utvrđeno je da se kod bolesnika sa VSP nepovoljan tok bolesti i smrtni ishod javljaju kao posledica prisutne infekcije teškog stepena i kao posledica egzacerbacije pridruženih bolesti. U prognozi rizika od mortaliteta i nepovoljnog toka VSP nisu utvrđene statistički značajne razlike između prognostičkih vrednosti preporučenog PSI modela, D-dimera i prokalcitonina.

Kod bolesnika sa dijagnostikovanom VSP, zbog prisutne infekcije i egzacerbacije pridruženih bolesti, pokreću se različiti mehanizmi odbrane organizma, aktiviraju se mehanizmi inflamacije i dolazi do disregulacije mehanizama koagulacije. Ispitivani biomarkeri predstavljaju ogledalo intenziteta pokrenutih mehanizama. Prokalcitonin i D-dimer se mogu koristiti kao pouzdani parametri u dijagnozi VSP teškog stepena i pouzdani parametri u prognozi nepovoljnog toka i rizika od smrtnog ishoda kod bolesnika sa VSP. Neophodna su dalja ispitivanja biomarkera inflamacije i koagulacije kod bolesnika sa VSP, na većem broju bolesnika, kako bi se utvrdio njihov značaj kao parametara u dijagnozi i prognozi ishoda ove bolesti.

1. Pejčić T. Bolesti pluća udružene sa infekcijom. U: Ilić S. (ured) Interna medicina. Prosveta, Niš, 2004: 88-94.
2. Niederman M. In the clinic. Community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2009; 151(7): 2-14.
3. Niederman MS, Luna CM. Community-Acquired Pneumonia Guidelines: A Global Perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33(3): 298-310.
4. Dunn L. Pneumonia: classification, diagnosis and nursing management. *Nurs Stand.* 2005; 19(42): 50-4.
5. Marrie TJ. Community acquired pneumonia. U: Marrie TJ (Ur). Community acquired pneumonia. Kluwer Academic/Pluwer Publisher, New York, 2001.
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2): 27-72.
7. Tepper M, Evans HL, Xia F, Yetisgen-Yildiz M. Modeling Annotator Rationales with Application to Pneumonia Classification. PEBHI AI Workshop of AAAI 2013, Bellevue, WA; 2013.
8. Woodhead M. Pneumonia classification and healthcare-associated pneumonia: a new avenue or just a cul-de-sac? *Thorax* 2013; 68(11): 985-6.
9. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: Update 2009. *Thorax* 2009; 64(3): 1-55.
10. Blasi F, Bocchino M, Di Marco F, Richeldi L, Aliberti S. The role of biomarkers in low respiratory tract infections. *Eur J Intern Med* 2012; 23(5): 429-35.
11. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362:1991-2001

12. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31(2): 347-82.
13. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Singh N, Mishra N, Khilnani GC Samaria JK, Gaur SN, Jindal SK. Pneumonia Guidelines Working Group. Guidelines for diagnosis and management of community-acquired and hospital-acquired pneumonia in adults: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. Lung India 2012; 29(2): 27-62.
14. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Infectious Diseases Society of America. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immune competent adults. Clin Infect Dis 2003; 37: 1405-33.
15. Sekulić S. Pneumonije. U: Sekulić S. (ured.) Plućne bolesti. Elit-Medica Beograd 2000: 283-98.
16. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. Can Respir J. 2005; 12(3):139-42.
17. Koivula IH. Epidemiology of Community acquired pneumonia. U: Marrie TJ (Ur). Community acquired pneumonia. New York: Kluwer Academic/Pluver Publicher, 2001: 13-29.
18. Saldías F, Díaz O. Severity scores for predicting clinically relevant outcomes for immunocompetent adult patients hospitalized with community-acquired pneumococcal pneumonia. Rev Chilena Infectol 2011; 28(4): 303-9.
19. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. Thorax 2010; 65(10): 884-90.
20. Ewing S. Severe pneumonia-Definition of severity. U: Neiderman MS (ur) Severe pneumonia. New York, Teylor &Francis Group, 2005:1-20.
21. Marti C, Garin N, Grosgrin O, Poncet A, Combescure C, Carballo S, Perrier A. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2012; 16(4): R141.
22. British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. Q J Med 1987; 62: 195-200.

23. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17 869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10(2):S1.
24. Woodhead M. Epidemiology of Adult Hospitalized Community Acquired pneumonia. In: Torres A, Menendez R (Ed). *Community Acquired pneumonia. Strategies for Management*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England, 2008: 5-19.
25. Craven DE, Fleming CA, De Rosa JR. Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia: A Complex and Dynamic Problem. In: Neiderman MS (Edr) *Severe pneumonia*. Teylor &Francis Group, New York 2005: 110-29.
26. Grosman RF. Community Acquired pneumonia. *Advence in Management*. U: ACCP Pulmonary Board Review. American College of Chest Physicans, Northbrook, Illionois, 2005: 199-206.
27. Ruiz M, Ewig S, Marcos AM, Martinez AJ, Aranciba F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 397-405.
28. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2004; 24(1):170-81.
29. Popovac D. Bolesti pluća uzrokovane infekcijama. U: Popovac D. (ured) *Bolesti pluća (V izdanje)*. Poligraf Beograd, 1999: 199-228.
30. Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H. *Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections*. First edition, US Professional communications, A Medical Publishing Company 1999: 53-78.
31. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissefeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A predction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Eng J Med* 1997; 336(4): 243-50.
32. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
33. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Verheij TJ; European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26(6): 1138-80.

34. Živković Đ. Vanbolnički stečene pneumonije. U: Pejčić T. (ured). Savremeni aspekt i lečenje pneumonija. Zbornik radova sa recenzijom, Medicinski fakultet, Niš 2006: 15-19.
35. Sharma S, Byrd RP, Talavera F, Crausman RS, Rice TD, Monsenifar Z. Pneumonia. *Bacterial Med J* 2002; 3(3):1-39.
36. Nair GB, Niederman MS. Community-acquired pneumonia: an unfinished battle. *Med Clin North Am* 2011; 95(6): 1143-61.
37. Spužić I, Konjević G. Imuni poremećaji u oboljenjima disajnih organa i njihova ispitivanja. U: Sekulić S. (ured.) Plućne bolesti. *Elit-Medica Beograd* 2000; 189-198.
38. Đorđević BV. Proteini akutne faze. U: Koraćević D, Bjelaković G, Đorđević BV, Nikolić J, Pavlović DD, Kocić G. *Biohemija (IV izdanje)*. Savremena administracija, Beograd 2006: 1195-205.
39. Đorđević BV. Proteini akutne faze. U: Bjelaković G, Đorđević BV (ured.) *Laboratorijska dijagnostika poremećaja metabolizma proteina i neproteinskih azotnih jedinjenja Medicinski fakultet Niš*, 2004: 39-49.
40. Suwa T, Hogg CJ, English D, Eeden FS. IL-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279(6): 2954-60.
41. Poznanović G, Petrović M, Magić Z. Reestablishment of homeostasis and the acute-phase proteins. *Panminerva Med* 1997; 39: 291-8.
42. Nastasijević Borovac D, Rađenović Petković T, Pejčić T, Rančić M, Đorđević BV. Inverse correlation of CRP and serum iron in patients with simple community-acquired pneumonia. *Acta Fac Med Naiss* 2007; 24(3):107-12.
43. Nastasijević Borovac D. Dijagnostički i prognostički značaj CRP, serumskog gvožđa i transferina kod bolesnika sa vanbolnički stečenom pneumonijom. *Magistarska teza, Univerzitet u Nišu*. 2008.
44. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(17): 448-54.
45. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Henrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by IL-6. *Hepatology* 1990; 12(5): 1179-86.
46. Terascima T, Amakawa K, Matsumaru A, Eeden S, Hogg CJ, Yamaguchi K. BAL induces an increase in peripheral blood neutrophils and cytokine levels in healthy volunteers and patients with pneumonia. *Chest* 2001; 119(6): 1724-9.

47. Husain, Kim HD. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *Orthop J* 2002; 15: 13-6.
48. Denburg AJ, Eeden FS. Bone marrow progenitors in inflammation and repair: new vistas in respiratory biology and pathophysiology. *Eur Respir J* 2006; 27: 441-5.
49. Nešić S, Oklobđžija M. Zapaljenje pluća. Atlas patologije pluća. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1997: 70-75.
50. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003; 138(2): 109-18.
51. Macfarlane J. BTS Guidelines for the Management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56(14): 1-64.
52. Macfarlane JT, Boldy JT. 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? *Thorax* 2004; 59(5): 364-6.
53. Dhar R. Pneumonia: review of guidelines. *J Assoc Physicians India* 2012; 60 (1):25-8.
54. Karnath MB, Luh YJ. Diagnostic and prognostic testing in pneumonia. *Ann Int Med* 2003; 139(11): 955-7.
55. Wipf EJ, Lipsky AB, Hirshmann VJ, Takasugi J, Peugeot LR, Davis LC. Diagnosing pneumonia by physical examination. *Arch Inter Med* 1999; 159:1082-7.
56. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003; 53(490): 358-64.
57. Badolato R, Wang JM, Murphy WJ, Lloyd AR, Michiel DF, Bausserman LL, Kelvin DJ, Oppenheim JJ. Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med* 1994; 180 (1): 203-9.
58. Badolato R, Wang JM, Stornello SL, Ponzi AN, Duse M, Musso T. Serum amyloid A is an activator of PMN antimicrobial functions: induction of degranulation, phagocytosis, and enhancement of anti-Candida activity. *J Leukoc Biol* 2000; 67(3): 381-6.
59. Korppi M, Kröger L, Laitinen M. White blood cell and differential counts in acute respiratory viral and bacterial infections. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 435-40.
60. Cherian T. Describing the epidemiology and aetiology of bacterial pneumonia in children. *J Helth Popul Nutr* 2005; 23(1): 1-5.

61. Melbye H, Straume B, Brox J. Laboratory tests for pneumonia in general practice: the diagnostic values depend on the duration of illness. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10(3): 234-40.
62. Al-Majali RM. White blood cell, absolute neutrophil count, as predictors of hidden bacterial infections in febrile children 1-18 months of age without focus. *Pak J Med Sci* 2004; 20(2): 97-100.
63. Deodhare GS. C-reactive Protein: clinical applications. Pathology, Microbiology and Clinical Pathology Series. Group of hospitals. Mumbai 2001.
64. Aguiar FJ, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LA, Sumita NM, Duarte NJ, Lichtenstein A, Duarte AJ. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59(1): 85-92.
65. Badimon L, Romero JC, Cubedo J, Borrell-Pagès M. Circulating biomarkers. *Thromb Res* 2012; 130(1): 12-5.
66. Agrawal A, Simpson M, Black S, Carey PM, Samols DA. C-reactive protein mutant that does not bind to phosphocholine and pneumococcal C-polysaccharide. *J Immunol* 2002; 169: 3217-22.
67. Jones AS, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai JA, Fuller MG. C-reactive protein: a physiological activator of IL-6 α shedding. *J Exp Med* 1999; 189(3): 599-604.
68. Suresh VM, Singh KS, Ferguson AD, Agrawal A. Human C-reactive protein protects mice from *Streptococcus pneumoniae* infection without binding to pneumococcal c-polysaccharide. *J Immunol* 2007; 178: 1158-63
69. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep GF. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* 1997; 100(3): 522-9.
70. Pue CA, Mortensen RF, Marsh CB, Pope HA, Wewers MD. Acute phase levels of C-reactive protein enhance IL-1 β and IL-1 α production by human blood monocytes but inhibit IL-1 β and IL-1 α production by alveolar macrophages. *J Immunol* 1996; 156(4): 1594-600.
71. Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein. In: *Oxford Textbook of Medicine*. Weatherall JGG (ed). Ledingham & DA Warrell, New York: Oxford University Press, 1996: 1527-33.
72. Pepys MB, Gallimore JR, Lloyd J, Li Z, Graham D, Taylor GW, Ellmerich S, Mangione PP, Tennent GA, Hutchinson WL, Millar DJ, Bennett G, More J, Evans D, Mistry Y, Poole S, Hawkins PN. Isolation and characterization of pharmaceutical

- grade human pentraxins, serum amyloid P component and C-reactive protein, for clinical use. *J Immunol Methods* 2012; 384(1-2): 92-102.
73. Hansson LO, Hedlund JU, Ortqvist AB. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57(2): 111-8.
74. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Blanzo X, Sauca G. Contribution of C-reactive protein to diagnosis and assesment of severity community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125(4): 1335-42.
75. Melbye H, Hvidsten D, Holm A, Nordbo A. The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 653-8.
76. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 1997; 10(5): 1125-9.
77. Krüger S, Welte T, Ewig S. Another view on the prediction of outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 38(4): 991-2.
78. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:10.
79. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999; 3(1): 45-50.
80. Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, Kim TY, Na SH, Hwang SS. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 2011; 26(3): 287-94.
81. Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B, Stücker C, Heppner HJ, Endres HG, Pientka L. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Age Ageing* 2009; 38(6): 693-7.
82. Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martinez R, Marcos MA, Filella X, Niederman M, Torres A. Markers of treatment failure in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63(5): 447-52.
83. Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11(4): R92.

84. Gil H, Méaux-Ruault N, Magy N, Hafsaoui C, Bernard D, Dupond JL. Prognostic value of C-reactive protein measure in elderly patient with acquired pneumonia: correlation with Fine's score. *Rev Med Interne* 2007; 28(4): 213-7.
85. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121(3): 219-25.
86. Iwata K, Kawaga H. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia: what does it add to? *Am J Med* 2008; 121(12): e7.
87. Seppa Y, Bloigu A, Honkanen OP, Miettinen L, Syrjala H. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. *Arch Intern Med* 2001; 16(22): 2709-13.
88. Boussekey N, Van Grunderbeeck N, Leroy O. CRP: a new prognosis marker in community-acquired pneumonia? *Am J Med* 2008; 121(8): e21.
89. Erten N, Genc S, Besisiki KS, Sakai B, Karan MA, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. *J Chin Med Assoc* 2004; 67(5): 217-21.
90. Van der Meer V, Knuistingh NA. Diagnostic value of C-reactive protein in infections of lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331(7507): 26.
91. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-reactive protein: a clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108(5): 1288-91.
92. Santolaya ME. C-reactive protein. A valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 589-95.
93. Barland P, Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. *Am J Med* 1996; 100(2A): 16-23.
94. Woodhead M, Blasi F, Ewing S, Garay J, Huchon G, Ieven M, Orquist A, Shaberg T, Torres A, van der Heiden G, Read R, Verheij TJ. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (6): 1-59
95. Russwunn S, Wiederhold M, Oberhojfer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(8):789-97.

96. Assicot M, Cendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilband J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341(8844): 551-8.
97. Davis TM, Assicot M, Bohuon C, St Jonh A, Li GQ, Anh TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(6): 670-1.
98. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24(8): 888-9.
99. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 396-404.
100. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and Genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57-61.
101. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chem Acta* 2002; 323(1-2): 17-29.
102. Jin M, Khan AI. Procalcitonin: Uses in the Clinical Laboratory for the Diagnosis of Sepsis. *Lab Medicine* 2010; 41(3):173-7.
103. Ittner L, Born W, Rau B, Steinbach G, Fischer JA. Circulating procalcitonin and cleavage products in septicaemia compared with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(6): 727-31.
104. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 79: 1605-8.
105. Struck J. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2003; 328(1-2): 199.
106. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jäger L, Reinhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134(1): 49-55.
107. Sinder RH Jr, Nylén ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation. *J Investig Med* 1997; 45(9): 552-60.
108. Ferriere F. Procalcitonin, a new marker for bacterial infections. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000; 58(1): 49-59.
109. Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, Hirsch T. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function. *Scand J Immunol* 2005; 61(2): 180-6.

110. Nylén ES, Alarifi AA. Humoral markers of severity and prognosis of critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15(4): 553-73.
111. Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RHJr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Endocrinol Metab* 2004; 89(4):1512-25.
112. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adiposities. *Crit Care Med* 2004; 32(8): 1715-21.
113. de Werra I, Jaccard, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25(4): 607-13.
114. Reinhart K, Karzai Wf, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26(9): 1193-200.
115. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(2):79-87.
116. Alcher DM, Mettang T. Procalcitonin in peritoneal dialysis-a useful marker of inflammation? *Perit Dial Int* 2005; 25(5): 441-4.
117. Steinbach G, Bolke E, Grunert A, Storck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116(24):849-53.
118. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28(2): 68-73.
119. Braithwaite SS. Procalcitonin- marker, or mediator? *Crit Care Med* 1998; 26(6): 977-8.
120. Nyten E, Whang K, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26(6): 1001-6.
121. Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007; 30(3): 556-73.

122. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, Periat P, Bucher HC, Christ-Crain M. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Internal Med* 2008; 168(18): 2000-7.
123. Schuetz P. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(10): 1059-66.
124. Kang YA, Kwon YS, Yoon IH, Lee JH, Lee CT. Role of C-reactive Protein and Procalcitonin in Differentiation of Tuberculosis from Bacterial Community Acquired Pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009; 24(4): 337-42
125. Shuetz P, Crist Crain M, Wolbers M, Scild U, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, Neidert S, Blum CA, Schenenberger R, Henszen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Muller B; ProHOSP study group. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2007; 7:102.
126. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Muller B; Procalcitonin- Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation Patients with Lower Respiratory Tract Infections (ProHOSP) Study Group. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 384-92.
127. Long W, Deng X, Zhang Y, Lu G, Xie J, Tang J. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 2011; 16(5): 819-24.
128. Muller F, Christ Crain M, Bregenzer T, Kraus M, Zimmerli W, Mueller B, Shuetz P. Procalcitonin level predict Bacteriemia in patients with community acquired pneumonia. A prospective kohort trial. *Chest* 2010; 138(1): 121-9.
129. Shuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest* 2012; 141(4): 1063-73.
130. Sandifer JP, Jones AE. Can procalcitonin levels guide antibiotic therapy in bacterial infections and reduce antibiotic overconsumption without having a negative effect on clinical outcomes? *Ann Emerg Med* 2012; 60(3): 370-71.
131. Berg P, Lindhardt BO. A procalcitonin-guided algorithm for pneumonia may reduce antibiotic use and treatment duration. *Ugeskr Laeger* 2012; 174(35): 1986-9.
132. Riedel S. Procalcitonin and antibiotic therapy: can we improve antimicrobial stewardship in the intensive care setting? *Crit Care Med* 2012; 40(8): 2499-500.

133. Kook, Chao SR, Le J, Robinson PA. Impact of the use of procalcitonin assay in hospitalized adult patients with pneumonia at a community acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33(4): 424-6
134. Ray P, Badarou-Acossi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Rion B. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differential bacterial from non-bacterial meningitis in case of negative gramstained smear. *Am J Emerg Med* 2007; 25(2): 179-84.
135. Gilbert D. Discriminatory Value of Procalcitonin. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(10): 1210.
136. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113(13): 2878-87.
137. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected in patients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003; 114(4): 276-82.
138. Freyburger G, Trillaud H, Labrousche S, Gauthier P, Javorschi S, Bernard P, Grenier N. D-dimer strategy in thrombosis exclusion-a gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared. *Thromb Haemost* 1998; 79(1): 32-7.
139. Weiner SG, Burstein JL. Nonspecific tests for pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 19(4): 943-55.
140. Bayes-Genis A, Mateo J, Santalo M, Oliver A, Badimon GJ, Martinez-Rubio A, Fontcuberta J, Schwartz RS, De Luna AB. D-dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. *Am Heart J* 2000; 140(3): 379-84.
141. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, De Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115(1): 150-2.
142. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22(4): 401-4.
143. Levi M, Schultz MJ, Rijneveld AW, van der Poll T. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31(4): 238-42.
144. Blackwell K, Haroon Z, Broadwater G, Berry D, Harris L, Iglehart JD, Dewhirst M, Greenberg C. Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 600-8.
145. Giesen P L, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roque M, Fallon JT, Badimon JJ, Himer J, Riederer MA, Nemerson Y. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(5): 2311-5.

146. Osterud B. Tissue factor expression by monocytes: regulation and pathophysiological roles. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9(1): 9-14.
147. Saadi S, Holzknrecht RA, Patte CP, Stern DM, Platt JL. Complement-mediated regulation of tissue factor activity in endothelium. *J Exp Med* 1995; 182(6):1807-14.
148. Idell S. Coagulation, fibrinolysis and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(4): 213-20.
149. Cai H, Song C, Endoh I, Goyette J, Freedman SB, McNeil HP, Geczy CL. Serum Amyloid A Induces Monocyte Tissue Factor. *J Immunol* 2007; 178(3): 1852-60.
150. Urieli-Shoval S, Shubinsky G, Linke RP, Fridkin M, Tabi I, Matzner Y. Adhesion of human platelets to serum amyloid A. *Blood* 2002; 99(4): 1224-9.
151. Angstwurm MW, Reininger AJ, Spannagl M. D-dimer as marker for microcirculatory failure: correlation with LOD and APACHE II. *Thromb Res* 2004; 113(6): 353-9.
152. Arslan S, Ugurlu S, Bulut G, Akkurt I. The Association between Plasma D-dimer Levels and Community-Acquired Pneumonia. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65(6): 593-7.
153. Shilon Y, Shitrit AB, Rudensky B, Yinnon AM, Margalit M, Sulkes J, Shitrit D. A rapid quantitative d-dimer at admission correlates with a severity of community acquired pneumonia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(8): 745-8.
154. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Borrás JMQ, Climent JR, Gomez E, Martinez I. Plasma D-dimer levels correlate with outcomes in patients with community acquired pneumonia. *Chest* 2004; 126(4): 1087-92.
155. Vail GM, Xie YJ, Haney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without *Streptococcus pneumoniae*. *Infection* 2009; 37(4): 358-64.
156. Brüünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23(1): 15-39.
157. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(8): 910-14.
158. Hsu JL, Siroka AM, Smith MW, Holodniy M, Meduri GU. One-year outcomes of community-acquired and healthcare-associated pneumonia in the Veterans Affairs Healthcare System. *Int J Infect Dis* 2011; 15(6): 382-7.
159. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125(17): 2092-9.

160. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34: 141-212.
161. Uhlir CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 1999; 265(2): 501-23.
162. Quinton LJ, Jones MR, Robson BE, Mizgerd JP. Mechanisms of the hepatic acute-phase response during bacterial pneumonia. *Infect Immun* 2009; 77(6): 2417-26.
163. Hirakura Y, Carreras I, Sipe JD, Kagan BL. Channel formation by serum amyloid A: a potential mechanism for amyloid pathogenesis and host defense. *Amyloid* 2002; 9(1): 13-23.
164. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(6): 427-35.
165. Urieli-Shoval S, Finci-Yeheskel Z, Dishon S, Galinsky D, Linke RP, Ariel I, Levin M, Ben-Shachar I, Prus D. Expression of serum amyloid A in human ovarian epithelial tumors: implication for a role in ovarian tumorigenesis. *J Histochem Cytochem* 2010; 58(11): 1015-23.
166. Upragarin N, Landman WJ, Gaastra W, Gruys E. Extrahepatic production of acute phase serum amyloid A. *Histol Histopathol* 2005; 20(4): 1295-307.
167. Lavie M, Voisset C, Vu-Dac N, Zurawski V, Duverlie G, Wychowski C, Dubuisson J. Serum amyloid A has antiviral activity against hepatitis C virus by inhibiting virus entry in a cell culture system. *Hepatology* 2006; 44(6): 1626-34.
168. Liang JS, Sipe JD. Recombinant human serum amyloid A (apoSAA (p)) binds cholesterol and modulates cholesterol flux. *J Lipid Res* 1995; 36(1): 37-46.
169. Shah C, Hari-Dass R, Raynes JG. Serum amyloid A is an innate immune opsonin for Gram-negative bacteria. *Blood* 2006; 108(5): 1751-7.
170. Xu L, Badolato R, Murphy WJ, Longo DL, Anver M, Hale S, Oppenheim JJ, Wang JM. A novel biologic function of serum amyloid A: induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol* 1995; 155(3): 1184-90.
171. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(3): 207-15.
172. Salanito AH, Ritchie CS, Hovater M, Roth DL, Sawyer P, Locher JL, Bodner E, Allman RM. Inflammatory biomarkers as predictors of hospitalization and death in community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54(3): 387-91.

173. Lecchi C, Dilda F, Sartorelli P, Ceciliani F. Widespread expression of SAA and Hp RNA in bovine tissues after evaluation of suitable reference genes. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 145(1-2):556-62.
174. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91(9): 2488-96.
175. Deguchi H, Elias DJ, Navarro S, España F, Griffin JH. Elevated serum amyloid A is associated with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2013; 109(29): 358-9.
176. Kotani K, Yamada T, Miyamoto M, Kario K, Ischibashi S, Taniguichi N. The correlation between the cardio-ankle vascular index (CAVI) and serum amyloid A in asymptomatic Japanese subjects. *Heart Vessels* 2012; 27(5): 499-504.
177. Calbo E, Alsina M, Rodriguez-Carballeira M, Lite J, Garau J. The impact of time on the systemic inflammatory response in pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 35(3): 614-8.
178. Marhaug G, Dowton SB. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor AA amyloid. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8(3): 553-73.
179. He RL, Zhou J, Hanson CZ, Chen J, Cheng N, Ye RD. Serum amyloid A induces G-CSF expression and neutrophilia via Toll-like receptor 2. *Blood* 2009; 113(2):429-37.
180. Liskou E, Wilson DV, Oo YH. Innate immune cells in liver inflammation. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 949157.
181. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Lis M, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfen T. Serum Amyloid A Protein Is a Useful Inflammatory Marker during Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Biol Neonate* 2005; 87(2): 105-10.
182. Wang L, Lashuel HA, Walz T, Colón W. Murine apolipoprotein serum amyloid A in solution forms a hexamer containing a central channel. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002; 99(25): 15947-52.
183. Lakota K, Resnik N, Mrak Poljšak K, Sodin Šemrl S, Veranič P. Colocalization of serum amyloid A with microtubules in human coronary artery endothelial cells. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 528276.
184. Katayama T, Nakashima H, Takagi C. Prognostic value of serum amyloid a protein in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; 69(10):1186-91.
185. Chait A, Chang YH, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005; 46(3): 389-403.

186. Filep JG, El Kebir D. Serum amyloid A as a marker and mediator of acute coronary syndromes. *Future Cardiol* 2008; 4(5): 495-504.
187. Takata S, Wada H, Tamura M, Koide T, Mikura SI, Yasutake T, Hirao S, Nakamura M, Honda K, Nagamoto T, Tanaka Y, Watanabe M, Yokoyama T, Saray T, Ishii H, Goto. Kinetics of C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A protein (SAA) in patients with community-acquired pneumonia (CAP), as presented with biologic half-life times. *Biomarkers* 2011; 16(6): 530-5.
188. Rančić M. Komplikacije pneumonija. U: Pejčić T (ured). *Savremeni aspekti i lečenje pneumonija. Zbornik radova sa recenzijom. Medicinski fakultet, Niš* 2006: 103-23.
189. Sadashivaiah JB, Carr B. Severe community-acquired pneumonia. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain* 2009; 9(3): 87-91.
190. American Thoracic Society: Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
191. Brown SM, Dean NC. Defining and predicting severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(2): 158-64.
192. Pejčić T. Procena težine, ishod pneumonija i njihovo lečenje. U: Pejčić T (Ured) *Savremeni aspekt i lečenje pneumonija. Zbornik radova sa recenzijom. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet u Nišu* 2006; 21-33.
193. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR, Hough LJ, Obrosky DS, Schultz R, Roger JC, Kapoor WN. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159(9): 970-80.
194. Man SY, Lee N, Ip M, Antonio GE, Chau SS, Mak P, Graham CA, Zhang M, Lui G, Chan PK, Hui DS, Sung JJ, Rainer TH. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax* 2007; 62(4): 348-53.
195. Buising KL, Thursky KA, Black JF, Mac Gregor L, Street AC, Kennedy MP, Brown GV. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2006; 61(5): 419-24.
196. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, Graff LG, Fine JM. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118(4): 384-92.

197. Angus DC, Marrie T, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, Fine MJ, Singer DE, Kapoor WN. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of the American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5): 717-23.
198. Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: Inpatient and outpatient. *Chest* 2007; 131(4): 1205-15.
199. Woodhead M. Assessment of illness severity in community acquired pneumonia: a useful new prediction tool? *Thorax* 2003; 58(5): 371-2.
200. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260(1): 93-101.
201. Lim WS, van der Erden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58(59): 377-82.
202. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, Dean N, File T, Fine MJ, Gross PA, Martinez F, Ramirez J, Torres A, Wilson R, Yu VL. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7): 1730-54.
203. Ebell HM. Outpatient vs. Inpatient Treatment of Community-Acquired Pneumonia. Using a clinical prediction tool at the point of care will help you choose which course is best for your patient. *Fam Pract Manag* 2006; 13(4): 41-4.
204. Maxwell DJ, McIntosh KA, Pulver LK, Easton KL. Empiric management of community acquired pneumonia in Australian emergency departments. *Med J Aust* 2005; 183(10): 520-4.
205. Halm EA, Teirstein A. Management of Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 347: 2039-43.
206. Kollef KE, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. The modified APACHE II score outperforms CURB 65 pneumonia severity score as a predictor of 30-day mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2008; 133(2): 363-69.
207. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Severity assessment in community-acquired pneumonia: a review. *Q J M* 2009; 102(6): 379-88.

208. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, Wright AA, Ramirez JA, Christiansen KJ, Waterer GW, Pierce RJ, Armstrong JG, Korman TM, Holmes P, Obrosky DS, Peyrani P, Johnson B, Hooy M. Australian Community-Acquired Pneumonia Study Collaboration. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 375-84.
209. Brar NK, Niederman MS. Management of community-acquired pneumonia: a review and update. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5(1): 61-78.
210. Usui K, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. Comparison of three prediction rules for prognosis in community acquired pneumonia: Pneumonia Severity Index (PSI), CURB-65, and A-DROP. *Nihon Kokyuki Gakka Zasshi* 2009; 47(9): 781-5.
211. Miyashita N, Matsushima T, Oka M. Japanese Respiratory Society. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: An update and new recommendations. *Intern Med* 2006; 45: 419-28.
212. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Imaizumi K, Hasegawa Y. Comparison of severity scoring systems A-DROP and CURB-65 for community-acquired pneumonia. *Respirology* 2008; 13(5): 731-5.
213. Kenneth TM. New Severity Score for Community-Acquired Pneumonia. *Am Fam Physician* 2009; 80(11):1302-4.
214. Espana PP, Capelastegui A, Quintana JM; Bilbao A, Diez R, Pacual S, Esteban C, Zalacain C, Zalacain R, Menendez R, Torres A. Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. *J Infect* 2010; 60(2):106-13.
215. Yandiola PP, Capelastegui A, Quintana J, Diez R, Gorordo I, Bilbao A, Zalacain R, Menendez R, Torres A. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009; 135(6): 1572-9.
216. Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP, Brown GV. Identifying severe community acquired pneumonia in the emergency department: a simple clinical prediction tool. *Emerg Med Australas* 2007; 19(5): 418-26.
217. Flanders SA, Halm EA. Guidelines for community-acquired pneumonia: are they reflected in practice? *Treat Respir Med* 2004; 3(2):67-77.
218. Marras TK, Gutierrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia. *Chest* 2000; 118(5): 1339-43.

219. Serisier D, Williams S, Bowler S. Australasian respiratory and emergency physicians do not use the pneumonia severity index in community-acquired pneumonia. *Respirology* 2013; 18(2): 291-6.
220. Chalmers JD, Hill TA. A Powerful New Severity Score for Community- Acquired Pneumonia But Will Anyone Use It? *Clin Infect Dis* 2008; 47(10): 1363.
221. Chen JH, Chang SS, Liu JJ, Chan RC, Wu JY, Wang WC, Lee SH, Lee CC. Comparison of clinical characteristics and performance of pneumonia severity score and CURB-65 among younger adults, elderly and very old subjects. *Thorax* 2010; 65(11): 971-7.
222. Bont J, Hak E, Hoes AW, MacFarlane JT, Verheij TJ. Predicting death in elderly patients with community-acquired pneumonia: a prospective validation study reevaluating the CRB-65 severity assessment tool. *Arch Intern Med* 2008; 168(13): 1465-8.
223. Spindler C, Stralin K, Eriksson L, Hjerdt-Goscinski, Holmberg H, Lidman C, Nilsson A, Ortquist A, Hedlund J. Community-Acquired Pneumonia Working Group of the Swedish Society of Infectious Diseases. Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults-Swedish Society of Infectious Diseases 2012. *Scand J Infect Dis* 2012; 44(12):885-902.
224. Shah BA, Ahmed W, Dhobi GN, Shah NN, Haq I. Validity of pneumonia severity index and CURB-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in an Indian setting. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010; 52(1): 9-17.
225. Aliberti S, Faverio P, Blasi F. Hospital Admission Decision for Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15(2): 167-76.
226. Nastasijević Borvac D, Rađenović Petković T, Pejčić T, Stanković I, Rančić M, Ristić L, Đorđević I, Ćirić Z, Radović M. Značaj C reaktivnog proteina u proceni kliničkog ishoda vanbolnički stečene pneumonije. *Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske* 2013; 3(1-2):6-12.
227. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomised trial. *Am J Respir Crit Care* 2006; 174(1): 84-93.
228. Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, Suttorp N, Welte T; CAPNETZ study group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from

- community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes *Eur Respir J* 2008; 31(2): 349-55.
229. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Muller C, Bingisser R, Harbarth S, Tamm M, Struck J, Bergmann A, Müller B. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2006; 10(3): R96.
230. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Muller C, Bingisser R, Bergmann A, Tamm M, Christ-Crain M. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(2):145-52
231. Kruger S, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann C, von Baum H, Morgenthaler NG, Suttorp N, Welte T; CAPNETZ Study Group. Pro-atrial natriuretic peptide and provasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007; 33(12): 2069-78.
232. Kruger S, Pletz MW, Rohde G. Biomarkers in community acquired pneumonia - what did we learn from the CAPNETZ study? *Pneumologie* 2011; 65(2): 110-3
233. Kruger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6(2): 203-14.
234. Espana Pp, Capelastegui A, Bilbao A, Diez R, Izquierdo F, Lopez de Goicoetxea MJ, Gamazo J, Medel F, Salgado J, Gorostiaga I, Quintana JM, Population Study of Pneumonia (PSoP) Group. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(12): 3397-405.
235. Niederman MS. Making sense of scoring systems in community acquired pneumonia. *Respirology* 2009; 14(3): 327-35.
236. Spindler C, Ortquist A. Prognostic score system and community acquired bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28(4): 816-23.
237. Niederman MS. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 127-32.
238. Chalmers JD, Rutherford J. Can we use severity assessment tools to increase outpatient management of community-acquired pneumonia? *Eur J Intern Med* 2012; 23(5): 398-406.
239. Pereira JM, Paiva JA, Rello J. Assessing severity of patients with community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33(3): 272-83.

240. Woodhead M, Wiggans R. Severity scores in community-acquired pneumonia: how useful are they? *Expert Rev Respir Med* 2013; 7(1): 5-7.
241. Fernandez JF, Sibila O, Restrepo MI. Predicting ICU admission in community-acquired pneumonia: clinical scores and biomarkers. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5(4): 445-58.
242. Upadhyay S, Niederman MS. Biomarkers: what is their benefit in the identification of infection, severity assessment, and management of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27(1): 19-31.
243. Lippi G, Meschi T, Cervellin G. Inflammatory biomarkers for the diagnosis, monitoring and follow-up of community-acquired pneumonia: clinical evidence and perspectives. *Eur J Intern Med* 2011; 22(5): 460-5.
244. Niederman MS, Luna CM. Community-Acquired Pneumonia Guidelines: A Global Perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33(3): 298-310.
245. World Health Organization, Department of Health Statistics and Informatics. Estimates of Deaths by Cause for the Year 2008. http://www.who-int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004_update_full.pdf. (accessed May 30, 2012).
246. World Health Organization. Mortality estimates by cause, age, and sex for the year 2008. Geneva: WHO Available at http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/ (accessed 28 April 2011).
247. Prasad R. Community acquired pneumonia: clinical manifestations. *J Assoc Physicians India* 2012; 60: 10-20.
248. Corcoles AV, Blanco TR, Gondar OO, Serrano ES, Cabanes CD, Lopez AV. Incidence and clinical characteristics of community-acquired pneumonia managed as outpatient among elderly people in Tarragona-Valls, Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2009; 83(2): 321-9.
249. Niederman M. In the clinic. Community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2009; 151(7): ITC4-1.
250. Hoare Z, Lim WS. Pneumonia: update on diagnosis and management. *BMJ* 2006; 332: 1077-9.
251. Đurić M, Považan Đ, Sečan N, Kosjerina-Oštrić A. Karakteristike pneumonija hospitalizovanih u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici u petogodišnjem period. *Pneumon* 2006; 43: 9-17.
252. Đorđević I. Klinički aspekt i prognostički faktori vanbolnički stečenih pneumonija kod osoba starije životne dobi. Doktorka disertacija, Univerzitet u Nišu, 2010.

253. Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, Hernandez I. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005; 128(4): 2223-29.
254. Kruger S, Ewing S, Kunde J, Harman O, Marre R, Suttorp N, Welte T. CAPNEZ study group. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia-influence of antimicrobial pretreatment: results from the German competence network CAPNEZ. *Clin Chim Acta* 2010; 411(23-24): 1929-34.
255. Bošnjak-Petrović V. Dijagnostika i lečenje infekcija donjih disajnih puteva ambulantno i bolnički. Savremeni stavovi u respiratornoj medicini. Seminar za jugoistočnu Evropu. Zbornik radova sa recenzijom. Medicinski fakultet Beograd 2004: 217-19.
256. Hoffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalkoff K, Dietrich E, Ewing S, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H. Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infection in adults. *Pneumologie* 2009; 63(10): 1-68.
257. Polverino E, Torres M. Community acquired pneumonia. *Minerva anestesiol* 2011; 77(2): 196-211.
258. Cilloniz C, Ewing S, Polverino E, Marcos MA, Prina E, Sellares J, Ferrer M, Ortega M, Gabarrus A, Mensa J, Torres A. Community-acquired pneumonia in outpatients: aetiology and outcomes. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 931-8.
259. Đurić M, Považan Đ, Đurić D, Kolarov V, Škrbić D. Značaj pridruženih bolesti ishodu vanbolnički stečenih pneumonija. *Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske* 2012; 2(1-2): 78-85.
260. Fernandez-Sabe N, Carratala J, Roson B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, Gudiol F. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 159-69
261. Baik I, Curhan GC, Rimm EB, Bendich A, Willett WC, Fawzi WW. A prospective study of age and life style factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med* 2000; 160(20): 3082-8.
262. Yende S, Angus DC. Long-term Outcomes from Sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9(5): 382-6.
263. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003; 163(3): 317-23.

264. Widmer CC, Bachli EB. Quality of care in patients with community acquired pneumonia and sepsis in a Swiss hospital. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13510.
265. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest* 2005; 128(5): 3233-9.
266. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994; 96(4): 313-20.
267. Riquelme R, Torres A, El Ebiary M, de la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, Fernandez-Sola J, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(5): 1450-5.
268. Liapikou A, Polverino E, Ewig S, Cillóniz C, Marcos MA, Mensa J, Bello S, Martin-Loeches I, Menéndez R, Torres A. Severity and outcomes of hospitalised community-acquired pneumonia in COPD patients. *Eur Respir J* 2012; 39(4): 855-61.
269. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169(3): 219-29.
270. Malo de Molina R, Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 36(4):751-7.
271. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(2):162-6.
272. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, Pugh MJ, Anzueto A, Metersky ML, Nakashima B, Good C, Mortensen EM. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(3): 312-6.
273. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6): 766-72.
274. LaCroix AZ, Lipson S, Miles TP, White L. Prospective study of pneumonia hospitalizations and mortality of US older people: the role of chronic conditions, health behaviors, and nutritional status. *Public Health Rep* 1989; 104(4): 350-60.

275. Milbrandt EB, Reade MC, Lee M, Shook SL, Angus DC, Kong L, Carter M, Yealy DM, Kellum JA, GenIMS Investigators. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med* 2009; 15(11-12): 438-45.
276. Kale S, Yende S, Kong L, Perkins A, Kellum JA, Newmen AB, Vallejo AN, Angus DC; GenIMS Investigators. The effects of age on inflammatory and coagulation-fibrinolysis response in patients hospitalized for pneumonia. *PLoS One* 2010; 5(11): e13852.
277. Losonczy G. Early and late mortality of patients with community acquired pneumonia. *Orv Hetil* 2012; 153(23): 884-90.
278. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34(1): 15-21.
279. Lepper PM, Ott S, Nuesch E, von Eynatten M, Schumman C, Pletz MW, Mealing NM, Welte T, Bauer TT, Suttorp N; German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344: e3397.
280. Yende S, van der Poll T, Lee M, Nuang DT, Newmen AB, Kong L, Kellum JA, Harris TB, Bauer D, Satterfield S, Angus DC; GenIMS and Health ABC study. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. *Thorax* 2010; 65(10): 870-7.
281. McAlister FA, Majumdar SR, Blizt S, Rowe BH, Romne J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 810-15.
282. MacIntyre EJ, Majumdar SR, Gamble JM, Minhas-Sandlu JK, Marrie TJ, Eurich DT. Stress hyperglycemia and newly diagnosed diabetes in 2124 patients hospitalized with pneumonia. *Am J Med* 2012; 125(10): 1036.
283. Garcia-Vazquez E, Marcos MA, Mensa J, de Roux A, Puig J, Font C, Francisco G, Torres A. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med* 2004; 164(16): 1807-11.
284. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32(3): 726-32.
285. Valencia M, Badia JR, Cavalcanti M, Ferrer M, Agustí C, Angrill J, García E, Mensa J, Niederman MS, Torres A. Pneumonia Severity Index Class V Patients With

- Community-Acquired Pneumonia: Characteristics, Outcomes, and Value of Severity Scores. *Chest* 2007; 132(2): 515-22.
286. Diez-Padriza N, Bassat Q, Morais L, O Callaghan-Gordo C, Macheovo S, Nhampossa T, Ibarz-Pavon AB, Quinto L, Alonso PL, Roca A. Procalcitonin and C-reactive protein as predictors of blood culture positivity among hospitalised children with severe pneumonia in Mozambique. *Trop Med Int Health* 2012; 17(9): 1100-7.
287. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 165-9.
288. Maglić N, Abdulović E, Hadžić N. Najčešći bakterijski uzročnici respiratornih infekcija u bolnici za plućne bolesti i tuberkulozu prema antibiogramima sputuma i njihove osetljivosti na antibiotike. *Majski pulmološki dani. Zbornik radova sa recenzijom, Banja Luka* 2005: 153-56.
289. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community acquired pneumonia: prevalence, pathogens and presentation. *Chest* 2008; 134: 1141-8.
290. Velojić D. Bolesti organa za disanje. U: Hadži-Pešić (ured). *Interna medicina. Prosveta, Niš*, 1996; 1-88.
291. Kurucin T, Vukelić A. Distribucija sojeva i kretanje Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija izolovanih sa kliničkog odeljenja Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. *Pneumon* 2006; 43: 31-9.
292. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56 (4):1-64
293. Van der Eerden MM, Vlaspolder F, de Graaff CS. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia. *Thorax* 2005; 60(8): 672-8.
294. Triga MG, Syrogiannopoulos GA, Thoma KD, Fezoulidis IB, Pastromas VG, Beratis NG. Correlation of leucocyte count and erythrocyte sedimentation rate with the day of illness in presumed bacterial pneumonia of childhood. *J Infect Dis* 1998; 36(1): 63-6.
295. Cunietti E, Chiari MM, Monti M, Engaddi I, Berlusconi A, Neri MC, De Luca P. Distortion of iron status indices by acute inflammation in older hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; 39(1): 35-42.
296. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina MJ, Batham S, Barer MR, Nicholson KG, Brightling CE. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with

- community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011; 139 (6): 1410-8.
297. Lee M, Snyder A. The role of procalcitonin in community-acquired pneumonia: a literature review. *Adv Emerg Nurs J* 2012; 34(3): 259-71.
298. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, Esquinas C, Martínez A, Ramírez P, Torres A. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax* 2009; 64(11): 987-92.
299. Woodhead M. Community-Acquired Pneumonia: Defining the Patient at Risk of Severe Illness and the Role of Mortality Prediction Models in Patient Management. U: Neiderman MS (ur) *Severe pneumonia*. New York, Teylor &Francis Group, 2005: 59-79.
300. Mirete C, Gutierrez F, Masia M, Ramos JM, Hernandez I. Usefulness of acute phase proteins in community-acquired pneumonia. *Med Clin* 2004; 122(7): 245-7.
301. Park JH, Wee JH, Choi SP, Oh SH. The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30(7): 1248-54.
302. Pejčić T, Stanković I, Rančić M, Đorđević I, Nastasijević Borovac D, Ristić L, Rađenović T. Vanbolničke pneumonije kod starijih osoba. *Majski pulmološki dani. Zbornik radova sa recenzijom*, Banja Luka, 2005: 171-4.
303. Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli J, Drew WL, Reingold AL, Gonzales R. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004; 116 (8): 529-35.
304. Lee JY, Hwang SJ, Shim JW, Jung HL, Park MS, Woo HY, Shim JY. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with community-acquired lobar pneumonia. *Korean J Lab Med* 2010; 30(4): 406-13
305. Schuetz P, Stolz D, Muller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mulleer C, Bingisser R, Tamm M, Christ Crain M. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2008; 8:22.
306. Horie M, Ugajin M, Suzuki M, Noguchi S, Tanaka W, Yoshihara H, Kawakami M, Kichikawa Y, Sakamoto Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci* 2012; 343(1): 30-5.
307. Tang CM, Macfarlane JT. Early management of younger adults dying of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1993; 87(4): 289-94.

308. Ioachimescu OC, Ioacimescu AG, Iannini PB. Severity scoring in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*: a 5-year experience. *Int J Antimicrob Agent* 2004; 24(5): 485-90.
309. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63(8): 698-702.
310. Barlow GD, Nathwani D, Davey PG. The CURB-65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis scores and early warning in predicting mortality in community acquired pneumonia. *Thorax* 2007; 62(3): 253-9.
311. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, Delude RL, Rosentgart MR, Yealy DM. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest* 2009; 136(3): 823-31.
312. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52(4): 346-50.
313. Preas HL, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, White JC, Agosti JM. Effects of antiinflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 2001; 184(3): 373-6.
314. Lacoma A, Rodriguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramirez A, Bas A, Perez M, Ausina V, Domingez J. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(5): 825-33.
315. Heppner HJ, Bertsch T, Alber B, Esslinger AS, Dragonas C, Bauer JM, Sieber CC. Procalcitonin: inflammatory biomarker for assessing the severity of community-acquired pneumonia-a clinical observation in geriatric patients. *Gerontology* 2010; 56(4): 385-9.
316. Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, Arndt G, Lode H. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003; 21(6): 939-43.
317. Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, Waase I, Jutch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2001; 183(7): 1161-4.
318. Meisner M, Schmidt J, Huettner H, Tschalkowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000; 26(2): 212-6.

319. Ramirez P, Ferrer M, Marti V, Reyes S, Martinez R, Menendez R, Ewing S, Torres A. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2011; 39(10): 2211-17.
320. Park JH, Choi SP, Wee JH. "Is it cost-effective to use procalcitonin to predict outcome in community-acquired pneumonia in the ED?" Response to the authors. *Am J Emerg Med* 2013; 31(2): 428-9.
321. Su SY, Chao CM, Lai CC. Is it cost-effective to use procalcitonin to predict outcome in community-acquired pneumonia in the ED? *Am J Emerg Med* 2013; 31(2): 428.
322. Yip TT, Chan JW, Cho WC, Yip TT, Wang Z, Kwan TL, Law SC, Tsang DN, Chan JK, Lee KC, Cheng WW, Ma VW, Yip C, Lim CK, Ngan RK, Au JS. CIPHERGEN SARS Proteomics Study Group. Protein chip array profiling analysis in patients with severe acute respiratory syndrome identified serum amyloid A protein as a biomarker potentially useful in monitoring the extent of pneumonia. *Clin Chem* 2005; 51(1): 47-55.
323. Muller NL, Ooi GC, Khong PL, Nicolaou S. Severe acute respiratory syndrome: radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 3-8.
324. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH, Ng JS, Zheng BJ, Ng WL, Lai RW, Guan Y, Yuen KY; HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361 (9371): 1767-72.
325. Wilkins J, Gallimore JR, Tennent GA, Hawkins PN, Limburg PC, van Rijswijk MH, Moore EG, Pepys MB. Rapid automated enzyme immunoassay of serum amyloid A. *Clin Chem* 1994; 40(7): 1284-90.
326. Hock PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164(6): 637-44.
327. Hurst JR, Perera W, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(1): 71-8.
328. Lopez-Campos JL, Arellano E, Calero C, Delgado A, Marquez E, Cejudo P, Ortega F, Rodriguez-Panadero F, Montes-Woboy A. Determination of inflammatory biomarkers in patients with COPD: a comparison of different assays. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12:40.

329. Bozinovski S, Hutchinshon A, Thompson M, Mccgregor L, Black J, Giannakis E, Karlsson AS, Silvestrini R, Smallwood D, Vlahos R, Irving LB, Anderson GP. Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(3): 269-78.
330. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363 (9409): 600-7.
331. Weichart T, Kopecky C, Kubicek M, Haidinberg M, Doller D, Khatholing K, Suarna C, Eller P, Tolle M, Gerner C, Zlabinger GJ, van der Giet M, Horl WH, Stocker R, Saemann MD. Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(5): 934-47.
332. King VL, Thompson J, Tannock LR. Serum amyloid A in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22(4):302-7.
333. O'Brien KD, Chiat A. Serum amyloid A: the "other" inflammatory protein. *Curr Atheroscler Rep* 2006 Jan; 8(1):62-8.
334. Su SB, Gong W, Gao JL, Shen W, Murphy PM, Oppenheim JJ, Wang JM. A seven-transmembrane, G protein-coupled receptor, FPRL1, mediates the chemotactic activity of serum amyloid A for human phagocytic cells. *J Exp Med* 1999; 189(2): 395-402.
335. Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr JM, Bulpitt CJ, Pepys MB. Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1997; 26(2): 153-8.
336. Roy PM, Colombet I, Duireux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 331(7511): 259.
337. Guneyssel O, Primit S, Karkurt S. Plasma d-dimer levels increase with the severity of community acquired pneumonia. *Tuberk Toraks* 2004; 52(4): 341-7.
338. Snijders D, Schoorl M, Bartels PC, van der Werf TS, Boersma WG. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med* 2012; 23(5): 436-41.
339. Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2009; 53(5): 633-8.

340. Tzoulaki I, Murray GD, Price JF, Smith FB, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 2006; 163(4): 334-41.
341. Gunther A, Mosavi P, Heinemann S, Ruppert C, Muth H, Markart P, Grimminger F, Seeger W. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia. Comparison with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 454-62.
342. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82(2): 513-20.
343. Waltson J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, Gottdiener J, Fried LP; Cardiovascular Health Study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162(20): 2333-41.
344. Jack D. The Clinical Value of C-Reactive Protein and D-dimer in Elderly Community-Acquired Pneumonia. *Medical reserch* 2012; <http://.res-medical.com/medical-paper/94037>.
345. Steeghs N, Goekoop RJ, Niessen RW, Jonkers GJ, Dik H, Huisman MV. C-reactive protein and D-dimer with clinical probability score in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol* 2005; 130(4): 614-9.
346. Stein PD, Matta F, Ekkah M, Saleh T, Janjua M, Patel YR, Khadra H. Electrocardiogram in pneumonia. *Am J Cardiol* 2012; 110(12): 1836-40.
347. Nastasijević Borovac D, Radjenović Petković T, Pejčić T, Djordjević V, Djordjević I, Stanković I, Rančić M. New Markers in Prognosis of Severe Community-Acquired pneumonia. *Acta Fac Med Naiss* 2011; 28(3): 147-54.
348. Yende S, D Angelo G, Mayr F, Kellum JA, Weissfeld L, Kaynar AM; Young T, Irani K, Angus DC, GenIMS Investigators. Elevated hemostasis markers after pneumonia increase one-year risk of all-cause and cardiovascular deaths. *PloS One* 2011; 6(8): 22847.
349. Nastasijević Borovac D. Biomakeri inflamacije kod bolesnika sa pneumonijom. U: Pejčić T. (ured) *Pneumonije danas*. Medicinski fakultet Niš, Narodna biblioteka Srbije, Grafika Galeb, Niš, 2013: 185-205.
350. Michelin E, Snijders D, Conte S, Dalla Via P, Tagliafferro T, Da Dalt L, Monciotti CM, Simoni P, Stefanuti G, Ghirardo V, Gamba P, Barbato A. Procoagulant activity in

- children with community acquired pneumonia, pleural effusion and empyema. *Pediatr Pulmonal* 2008; 43(5): 472-5.
351. Agapakis DI, Tsantilas D, Psarris P, Massa EV, Kostsaftis P, Tziomalos K, Hatzitolios AI. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2010; 15(5): 796-803.
352. Yende S, Thoumanen EI, Wunderink R, Kanay A, Newmen AB, Harris T, de Receneire N, Kritchevsky. Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(11): 1440-46.
353. Dhainaut JF, Claessens YE, Janes J, Nelson DR. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41(7): 481-9.
354. Salluh JI, Rabello LS, Rosolem MM, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Mello GW, Castro Faria Neto HC, Lapa E, Silva JR, Bozza PT. The impact of coagulation parameters on the outcomes of patients with severe community-acquired pneumonia requiring intensive care unit admission. *J Crit Care* 2011; 26(5): 496-501.
355. Mikaelli H, Zarghami N, Yazdchi M, Mardani M, Ansarin K. On-admission level of serum d-dimer and the severity of community-acquired pneumonia. *Pak J Biol Sci* 2009; 12(6): 514-7.

SAŽETAK

Dijagnostički i prognostički značaj serumskog amiloida A, prokalcitonina i D-dimera kod bolesnika sa vanbolnički stečenom pneumonijom

Procena stepena težine bolesti je izuzetno važna u lečenju bolesnika sa vanbolnički stečenom pneumonijom (VSP). Preporučeni *Pneumonia Severity Index (PSI)* prediktivni model je precizan, ali ne uvek lako primenljiv u kliničkoj praksi. Cilj ove studije je bio da se ispita da li neki biomarkeri inflamacije i koagulacije korelišu sa stepenom težine bolesti i procenom rizika od mortaliteta, bolje od standardnih biomarkera i preporučenog *PSI* modela.

U studiji je analizirano 129 bolesnika sa VSP, prosečne starosti $64,83 \pm 13,32$ godina (77 muškog i 52 ženskog pola). Bilo je 55 (43,63%) bolesnika sa teškom VSP. Utvrđena je dobra linearna korelacija između stepena težine VSP i: vrednosti prokalcitonina ($r = 0,427$; $p < 0,001$) i vrednosti D-dimera ($r = 0,5106$; $p < 0,0001$). Serumski amiloid A, broj leukocita i CRP su imali slabu korelaciju sa stepenom težine VSP. Najveću vrednost, kao parametri u dijagnozi teške VSP, su imali prokalcitonin (AUC 0,813) i D-dimer (AUC 0,789). Trinaest bolesnika je umrlo (10,7%), i kod 16 bolesnika smo utvrdili komplikacije (12,4%). *PSI* veći od *PSI* III kao parametar u prognozi rizika od mortaliteta je imao senzitivnost 92%, specifičnost 62% i površinu ispod krivulje AUC od 0,868. Serumski amiloid A, broj leukocita i CRP nisu korelisali sa rizikom od mortaliteta. Izmerene su najveće vrednosti D-dimera (2498,38 ng/mL) i prokalcitonina (3,14 ng/mL) u grupi bolesnika koji su umrli. D-dimer veći od 1538 mg/mL, kao parametar u proceni rizika od mortaliteta, je imao senzitivnost 84%, specifičnost 86% i AUC 0,859. Prokalcitonin veći od 0,93 ng/mL, kao parametar u prognozi rizika od mortaliteta je imao senzitivnost 100%, specifičnost 64% i AUC 0,844. Nije utvrđena statistički značajna razlika između *PSI* modela i D-dimera ($p = 0,905$), kao ni između *PSI* modela i prokalcitonina ($p = 0,6135$), kao parametara u prognozi rizika od mortaliteta kod bolesnika sa VSP.

Utvrđili smo da serumski amiloid A ne korelišu sa stepenom težine VSP i rizikom od mortaliteta. Izmerene vrednosti D-dimera i prokalcitonina korelišu sa stepenom težine VSP (bolje od broja leukocita i CRP) i sa rizikom od mortaliteta (podjednako kao i preporučeni *PSI* model). D-dimer i prokalcitonin su korisni markeri u proceni stepena težine i ishoda VSP.

Ključne reči: prokalcitonin, serumski amiloid A, D-dimer, vanbolnički stečena pneumonija

SUMMARY

Diagnostic and prognostic role of procalcitonin, serum amiloid A and D-dimer in patients with community acquired pneumonia

Severity assessment is a crucial component in the management of patients with community-acquired pneumonia (CAP). Recommended *Pneumonia Severity Index (PSI)* is an accurate predicting model, but not so easily applicable in clinical practice. The aim of the study was to determine whether some biomarkers of inflammation and coagulation, correlate with severity of CAP and can predict mortality risk better than standard biomarkers and recommended *PSI*.

The study included 129 patients with CAP, an overall median age of 64.83 ± 13.32 y (77 males and 52 females). There were 55 (43.63%) patients with severe CAP. We were found a good linear correlation between severity of CAP and procalcitonin ($r = 0.427$; $p < 0.001$) and between D dimer ($r = 0.5106$; $p < 0.0001$). Serum amiloid A, WBC and CRP have poor linear correlation. In diagnosis of severe CAP best diagnostic value have procalcitonin (AUC = 0.813) and D-dimer (AUC = 0.789). Thirteen patients were died (10.7%), and 16 patients have complications (12.4%). In predicting of mortality risk *PSI* for cut of $> PSI$ III showed sensitivity of 0.92, specificity 0.62 and AUC 0.868. Serum amiloid A, WBC and CRP were not in correlation with the risk of mortality. In non surviving patients D-dimer (2498.38 ng/mL) and procalcitonin (3.14 ng/mL) were significantly higher than in surviving patients. In predicting mortality risk, D-dimer (cut of >1538 ng/mL) showed sensitivity 0.84, specificity 0.86 and AUC 0.859. Procalcitonin, for cut of value > 0.93 ng/mL, in predicting of mortality risk showed sensitivity of 1.0, specificity of 0.64 and AUC 0.844. There was no statistical difference between AUC of *PSI* and D-dimer ($p = 0.9005$), and *PSI* and procalcitonin ($p = 0.6135$) in predicting mortality risk.

This study pointed out that: serum amiloid A correlates poor with severity of disease; and that high D-dimer and procalcitonin level correlate with severity of disease (better than CRP and WBC) and mortality risk (similar as recommended *PSI*). D-dimer and procalcitonin could be useful biomarkers for predicting severity of disease and clinical outcome in patients with CAP.

Key words: procalcitonin, serum amiloid A, D-dimer, community acquired pneumonia

BIOGRAFIJA

Kandidat, Desa Nastasijević Borovac je rođena 11.02.1971 god u Kladovu. Osnovnu školu i Gimnaziju je završila u Kladovu, kao najbolji učenik u generaciji i korisnik stipendije „Titov fond“ tokom školovanja.

Medicinski fakultet u Nišu je upisala školske 1989/90 god, a isti završila 24.10.1995. god, sa prosečnom ocenom 9,41. Kao student je objavila 12 radova i bila učesnik više domaćih i međunarodnih kongresa. U toku studija učestvovala je u izvođenju praktične nastave kao demonstrator na predmetu Fiziologija - godinu dana, a kasnije i na predmetu Patološka anatomija u trajanju od 3 god (od školske 1992/93 do 1994/95 god). Posедуje poznavanje engleskog jezika u rangu Oksfordskog VI stepena. U toku studiranja bila je korisnik stipendije Ministarstva za prosvetu Republike Srbije.

Odlukom Ministarstva zdravlja od 02.12. 1997 god radi, u početku na određeno vreme a nakon toga u kontinuitetu, u Klinici za plućne bolesti u Knez Selu. Specijalistički ispit iz pneuzmoftizilogije je položila 02. 07. 2002. god, sa odličnom ocenom, i od tada je raspoređena na odeljenju za nespecifične respiratorne infekcije. Magistarsku tezu pod imenom „Dijagnostički i prognostički značaj serumskog gvožđa, C-reaktivnog proteina i transferina kod bolesnika sa vanbolnički stečenom pneumonijom“ je odbranila 04.07.2008. god, sa odličnom ocenom. Od 2008. god radi i kao bronholog u Klinici za plućne bolesti.

Autor i koautor 36 radova, objavljenih u celini u stručnim, međunarodnim i domaćim publikacijama, i izlaganih na domaćim i međunarodnim kongresima pneumoftiziologa i internista.



Прилог 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

„Дијагностички и прогностички значај серумског амилоида А, прокалцитонина и Д-димера код болесника са ванболнички стеченом пнеумонијом“

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

У Нишу, 20.01.2014

Аутор дисертације: Мр сц мед Деса Настасијевић Боровац

Потпис докторанда:

Desa Nastasijević Borovac



Прилог 2.

**ИЗЈАВА О ИСЛОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Име и презиме аутора : Деса Настасијевић Боровац

Студијски програм : _____

Наслов рада : Дијагностички и прогностички значај серумског англоида А,
простацитонина и Динера код болесника са ванболнички стеченом пнеумонијом "

Ментор : Проф. др Татјана Пејчић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања, доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 20.01.2014 год.

Аутор дисертације: Мр сц мед Деса Настасијевић Боровац

Потпис докторанда:

Деса Настасијевић Боровац



Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

„Дијагностички и прогностички значај серумског амилоида А, прокалцитонина и Д-димера код болесника са ванболнички стеченом пнеумонијом“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

① Ауторство

2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 20.01.2014 год.

Аутор дисертације: Мр сц.мед. Деса Настасијевић Боровац

Потпис докторанда:

Деса Настасијевић Боровац