

Marijana Vidmar^{1*}, Irena Tonin^{1*}, Milan Čizman²

Pomen C-reaktivnega proteina (CRP) v diagnostiki akutno nastale vročine brez žariščnih znakov bolezni pri otrocih³

Diagnostical Value of C-Reactive Protein (CRP) in Children with Fever without Localizing Signs³

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vročina neznanega izvora – diagnostika, C-reaktivna beljakovina, otrok, akutna-faza beljakovine, adenoviridne okužbe

Izhodišče. Vrednost CRP kot samostojen označevalec ni dovolj zanesljiva za odkrivanje invazivnih bakterijskih okužb.

Namen. Namen naše študije je bil ugotoviti pomen merjenja serumske koncentracije CRP in ostalih rutinsko merjenih akutnih reaktantov vnetja v povezavi s kliničnimi znaki pri razlikovanju bakterijske od virusne okužbe.

Metode. V retrospektivno raziskavo smo vključili 333 otrok, starih od 0 do 14 let, ki so bili v letu 2003 napoteni na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani z napotno diagnozo *status febrilis*. Zaradi lažje obravnave invazivnih bakterijskih okužb smo naknadno pregledali še 26 popisov iz leta 2004 in 2005 z odpustno diagnozo bakteriemija ali meningitis. Za primerjavo vrednosti med skupino bakterijskih in skupino virusnih okužb smo uporabili *Studentov t-test*, *Mann-Whitney U-test* in *hi-kvadrat test*. Razlike smo imeli za statistično značilne, kadar je bila stopnja tveganja manjša od 0,05 ($p < 0,05$). Mejne vrednosti, občutljivost, specifičnost, PNV in NNV ter diagnostično zanesljivost koncentracije CRP in ostalih kazalcev smo določili s krivuljami specifičnosti in občutljivost (krivuljami ROC).

Rezultati. Za razlikovanje bakterijske in virusne okužbe je najbolj uporabno sočasno merjenje vrednosti CRP in celokupnega števila levkocitov ter spremljanje klinične slike, predvsem konjunktivitisa. Otroci z adenovirusno okužbo imajo pogosto vrednosti akutnih reaktantov vnetja tolikšne, kot jih opažamo pri bakterijskih okužbah. Potrebno bi bilo narediti nova priporočila za zdravljenje posameznih kliničnih sindromov. Na ta način bi lahko porabo antibiotikov zmanjšali za 10,3%.

ABSTRACT

KEY WORDS: fever of unknown origin – diagnosis, C-reactive protein, chills, acute-phase proteins, adenoviridae infections

Background. The CRP value alone is not sufficiently reliable for the diagnosis of invasive bacterial infections.

Aim. Measurement of serum concentration of CRP and other routinely measured acute reactants of inflammation together with clinical signs is very useful in differentiating between a bacterial and viral infection.

¹ Marijana Vidmar, štud. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

¹ Irena Tonin, štud. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

² Prof. Dr. Milan Čizman, dr. med, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

³ Objavljeno delo je bilo nagrajeno s fakultetnim Prešernovim priznanjem v letu 2006.

* Avtorici si delita mesto prvega avtorja

Methods. Our retrospective research included 333 children aged 0 to 14 years who were diagnosed with »febrile status« in 2003 and referred to the University Medical Center, Department of Infectious Diseases in Ljubljana. For a more comprehensive classification of invasive bacterial infections, additional 26 records from 2004 and 2005, in which the diagnosis was either bacteremia or meningitis. In order to compare the values of the bacterial and viral infections, the *Student's t-test*, *Mann-Whitney U-test* and *chi-square test* were used. The differences were considered statistically significant when the level of risk was lower than 0.05 ($p < 0.05$). To compare sensitivity and specificity, PPV and NPV of acute infection indicators the ROC curve was used.

Results. The most effective way of differentiating between a bacterial and a viral infection is to measure both the CRP value and the total number of leukocytes. It is also important to monitor the clinical picture, especially concerning conjunctivitis. Acute inflammatory indicators are normally just as high with adenovirus in children as they are with bacterial infections. However, new recommendations concerning the treatment of individual clinical syndromes should be made. In this manner, the use of antibiotics could be reduced by 10.3%.

UVOD

Vročina je najpogostejši razlog, zaradi katerega starši pripeljejo otroka k zdravniku. Pri veliki skupini otrok so povišani temperaturi navadno pridruženi specifični ali nespecifični znaki, ki zdravnika pogosto že ob prvem pregledu otroka z vročino usmerijo k diagnozi. Pogosto pa se srečujemo z otroci, ki akutno zbolijo z vročino, obenem pa nimajo lokaliziranih znakov okužbe, ki bi pojasnjevali zvišano temperaturo, in imajo kratkotrajno zvišanje temperature (le nekaj dni ali največ 1 do 2 tedna). Takrat govorimo o vročini brez lokalizacije (1).

Najpogostejši vzroki povišane temperature brez lokaliziranih znakov so virusne, redkeje bakterijske okužbe (1). Pri ločevanju bakterijske od virusne okužbe si pomagamo z merjenjem akutnih pokazateljev vnetja. Uporabljamo jih kot presejalni test, saj jih relativno lahko izvedemo, niso dragi in so občutljivi. Žal pa niso specifični, zato stalno izdelujejo nove teste oziroma v praksi uporabljamo specifične mikrobiološke preiskave. Med novejših pokazateljev vnetja prištevamo PCT, interleukin 6 (IL-6), beljakovino, ki veže lipopolisaharid (LBP) in druge.

AKUTNI POKAZATELJI VNETHA

C - reaktivni protein (CRP)

CRP je beljakovina akutne faze vnetja. Je razmeroma pozen kazalec okužbe, saj začne

koncentracija v plazmi naraščati od 6 do 12 ur, doseže vrh po 48 urah in ostane povišana več dni po prenehanju okužbe (2). Velika prednost CRP je, da ga lahko določamo v zelo majhnih količinah krvi sočasno z drugimi preiskavami, da je metoda hitra in da je meritev dostopna 24 ur na dan (3). Med najbolj pomembnimi kvaliteta CRP sta visoka občutljivost in visoka negativna napovedna vrednost (4). Vendar pa CRP ni zelo specifičen kazalec okužbe, saj je koncentracija povečana tudi po kirurških posegih ter vnetjih in poškodbah tkiva drugega vzroka (sistemске bolezni veziva, maligne bolezni, hipoksija, poškodbe, opekline) (5, 6).

Pri bakterijskih okužbah je koncentracija CRP ponavadi zvišana, nizka pa ostane pri virusnih okužbah.

Pri blagem vnetju in večini virusnih okužb so vrednosti CRP med 10 in 40 mg/l, pri aktivnem vnetju, bakterijskih okužbah in redko pri virusnih okužbah med 40 in 200 mg/l in pri invazivnih bakterijskih okužbah večje kot 150–200 mg/l (7). Vrednost CRP pa je lahko normalna ali celo znižana pri bakterijskih okužbah in obratno: močno povišana pri virusnih okužbah, kjer pride do obsežne poškodbe tkiv (herpesvirusi, adenovirusi).

Ugotovili so, da se izmerjena vrednost CRP med 10 in 50 mg/l ne more uporabljati za ločevanje bakterijske in virusne infekcije, saj bi to lahko vodilo k pogosti antibiotični terapiji pri virusnih okužbah in s tem do ustvarjanja rezistence (8). Upadanje koncentracije kaže na uspešnost terapije in zdravljenje se pogosto

lahko konča, ko vrednost CRP doseže normalno stanje (9).

Levkocitni kazalci

Število levkocitov je enostavno merljivo in sorazmerno občutljiv kazalec bakterijske okužbe. Njegova slaba stran je nespecifičnost.

Absolutno število nevtrofilcev in nesegmentiranih nevtrofilcev

Število nevtrofilcev se poveča pri različnih okužbah, predvsem pri bakterijskih. Prav tako se poveča število pri vnetjih, rakavih obolenjih, boleznih krvotvornih organov in pri jemanju nekaterih zdravil.

Z izrazom pomik v levo označujemo pojav večjega števila nesegmentiranih in drugih mlajših oblik nevtrofilnih granulocitov v krvi. Patološko se pojavlja pri različnih bolezenskih stanjih, kot so: hude okužbe, levkemije, anemije.

Številne študije navajajo večjo verjetnost resne bakterijske okužbe, če je število absolutnih nevtrofilcev $\geq 10,0 \times 10^9/l$ in/ali če je število nesegmentiranih nevtrofilcev $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (10, 11).

Toksične granulacije in vakuolizacija citoplazme

Toksične granulacije in vakuolizacija citoplazme predstavljajo degenerativne spremembe v nevtrofilcih, ki se pojavljajo pri otrocih z bakterijsko okužbo. Pogosto so prisotne pri hudih okužbah. Če se pojavijo pri večini nevtrofilcev, imajo večjo diagnostično vrednost.

Sedimentacija eritrocitov (SR)

Zvišana vrednost SR (> 30 mm/h) ima majhno vrednost kot samostojen test (občutljivost in specifičnost ne presežeta 50%) pri odkrivanju bakterijske okužbe pri otrocih z nespecifičnim, kratkotrajnim vročinskim stanjem (7).

NOVEJŠI POKAZATELJI VNETAJA

Prokalcitonin (PCT)

Pri okužbi z bakterijo se serumska koncentracija PCT v 3 do 6 urah značilno poveča. V serumu je PCT zaznaven že po 2 urah,

vrh pa koncentracija doseže v 8 urah. V 2 do 3 dneh se koncentracija PCT v serumu spet zniža pod začetno vrednost. Poleg bakterijskih okužb je koncentracija PCT povišana tudi pri okužbah z glivami in paraziti.

Pri virusnih okužbah je koncentracija praviloma nižja od mejne vrednosti 0,5 ng/ml.

Študije v zadnjih letih ocenjujejo, da je podatek o koncentraciji PCT pri odraslih najboljše kazalec sepse z največjo specifičnostjo za okužbo in da je mnogo zanesljivejši od podatka o koncentraciji CRP. Koncentracija PCT v plazmi poraste kasneje kot koncentracija IL-6, vendar do 20 ur pred CRP. Čeprav se je merjenje PCT po zadnjih študijah izkazalo za zanesljivejše, se ga zaradi visoke cene ne določa rutinsko.

Interleukin 6 (IL-6)

Je citokin, katerega koncentracija v plazmi se običajno zviša od 30 minut do 2 uri po spodbuditvi z endotoksinom, TNF-alfa ali IL-1, in doseže vrh po 4 do 6 urah (12). Za citokine kot skupino je značilna velika občutljivost za vnetje in majhna specifičnost za okužbo (13).

Beljakovina, ki veže lipopolisaharid (angl. lipopolysaccharide binding protein - LBP)

Normalna koncentracija v serumu človeka je 2–10 mg/l. Koncentracija LBP v plazmi se zviša 6–12 ur po spodbuditvi z endotoksinom in doseže vrh po 24–48 urah (14).

METODE

Izbira preiskovancev

V retrospektivno raziskavo smo vključili 359 otrok, starih od 0 mesecev do 14 let, ki so jih v letu 2003 z napotno diagnozo *status febrilis* napotili na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja ter so imeli vročino manj kot 14 dni. Od teh je bilo 187 dečkov in 172 deklic. Dodatno smo pregledali še 26 popisov otrok z odpustno diagnozo invazivne bakterijske okužbe (bakteriemija ali meningitis), s tem se je povečalo število pacientov z dokazanimi bakterijskimi okužbami.

Statistična obdelava podatkov

Za primerjavo vrednosti med skupino bakterijskih in virusnih okužb smo uporabili *Studentov t-test* za normalno porazdeljene numerične spremenljivke (prvič določeni levkociti, segmentirani nevtrofilci, nesegmentirani nevtrofilci in povprečna temperatura), *Mann-Whitney U-test* za nenormalno porazdeljene numerične spremenljivke (prvič merjen CRP, maksimalna vrednost CRP, maksimalna temperatura, trajanje vročine in SR) in *hi-kvadrat test* za kategorične spremenljivke (metamielociti, toksična granulacija, vakualizacija citoplazme in kataralni znaki). Za statistično značilno smo vzeli vrednost pod 0,05 ($p < 0,05$).

Spreminjanje občutljivosti in specifičnosti s spreminjanjem presečne točke števila levkocitov in koncentracijo kazalca vnetja CRP smo predstavili grafično s krivuljo, ki jo imenujemo krivulja občutljivosti in specifičnosti ali krivuljo ROC (angl. *receiver operating characteristic*) (15).

Podatke smo statistično obdelali z računalniškim programom »SYSTAT for Windows, Version 5,0« in »SPSS 12,0 for Windows«.

NAMEN IN HIPOTEZE

Namen prispevka je ugotoviti pomen merjenja akutnih pokazateljev vnetja, ki jih pri otroku z akutno vročino in brez lokalizacije okužbe določamo rutinsko. Želeli smo ugotoviti, pri katerih vrednostih pokazateljev vnetja obstaja velika verjetnost, da ima otrok bakterijsko okužbo, ki jo moramo zdraviti z antibiotiki, in ob katerih vrednostih in klinični sliki lahko otroka le opazujemo in ga zdravimo simptomatsko.

Postavili smo naslednje hipoteze:

1. Merjenje serumske koncentracije CRP v povezavi s kliničnimi znaki in ostalimi rutinsko merjenimi akutnimi reaktanti vnetja je uporabno pri razlikovanju bakterijske in virusne okužbe.

Tabela 1. Primerjava akutnih reaktantov vnetja ter trajanje, povprečna in najvišja temperatura pri mikrobiološko dokazanih in jasnih kliničnih bakterijskih in virusnih okužbah.

	bakterijske okužbe						virusne okužbe						
	N	povprečje	SD	mediana	min.	maks.	N	povprečje	SD	mediana	min.	maks.	p
prvi CRP [mg/l]	100	109	83	89	5	317	86	49	43,3	36,5	5	193	<0,001
maks. CRP [mg/l]	100	132	83	119	5	377	86	57,4	55,4	41	5	290	<0,001
celokupni prvi L [št. $\times 10^9/l$]	100	21	9,8	21	3,9	48	86	12,7	6,7	11,3	2,6	30,9	<0,001
T povprečna. [°C]	100	38	0,7	38	36	40	85	38,9	0,7	38,9	37	40,4	<0,001
T maks. [°C]	99	39	0,9	40	37	42	84	39,5	0,8	39,8	37	41,3	NS
trajanje T [dnevi]	100	4	2,8	4	0	16	86	4,5	2,5	4	0	12	NS
SR [mm/h]	68	45	32	33	4	130	66	35,9	25,4	27,5	4	93	NS

Tabela 2. Občutljivost, specifičnost in napovedna vrednost laboratorijskih kazalcev dokazanih in klinično opredeljenih bakterijskih okužb.

parameter	prag	občut.	spec.	PNV*	NNV*
CRP I	≥ 40 mg/l	79,00%	53,50%	83%	47%
CRP I	≥ 100 mg/l	45,00%	87,20%	91%	36%
maksimalni CRP	≥ 40 mg/l	88,00%	50,00%	83%	59%
maksimalni CRP	≥ 100 mg/l	59,00%	81,40%	90%	41%
število levkocitov	$\geq 15 \times 10^9/l$	73,00%	73,30%	89%	49%
število levkocitov	$\geq 25 \times 10^9/l$	34,00%	93,00%	93%	33%
SR	≥ 30 mm/h	54,40%	54,50%	77%	30%

* Pozitivna in negativna napovedna vrednost sta določeni s predpostavko, da je razmerje med virusnimi in bakterijskimi okužbami v splošnem tako, kot je bilo v tej študiji. Če je v resnici drugačno, potem ta dva izračuna nista veljavna.

2. Vrednosti akutnih pokazateljev vnetja so podobne pri adenovirozah in bakterijskih okužbah. S kliničnimi in laboratorijskimi parametri bi povečali možnost razlikovanja med adenovirozami in bakterijskimi okužbami.

REZULTATI

Z opazovanjem poteka bolezni in mikrobiološkimi preiskavami smo ugotovili, da ima od 359 otrok z napotno diagnozo status febrilis 28 % otrok bakterijsko okužbo, 24 % otrok virusno okužbo, pri 43 % otrok povzročitelja bolezni nismo mogli opredeliti, 3 % otrok je imelo dvojno okužbo, pri 2 % otrok pa je bil vzrok bolezni neinfekcijski. Antibiotično terapijo so v bolnišnici prejeli otroci, pri katerih je bilo indicirano zdravljenje (82 %), nepravilno pa je prejelo antibiotik 17 % otrok z virusno okužbo, od teh je bilo največ adenovirusnih okužb.

Samo s kliničnimi znaki (temperatura, kašelj, izcedek iz oči, izcedek iz nosu) ne moremo postaviti diagnoze bakterijske ali virusne okužbe.

Trajanje temperature, povprečna temperatura in najvišja temperatura se med bakterijsko in virusno okužbo niso razlikovale. (Primerjava je prikazana v tabeli 1.)

Enako velja za kašelj in izcedek iz nosu, medtem ko izcedek iz ocesnih veznic kaže na virusno okužbo (8,6 % za bakterije proti 32,8 % pri virusnih okužbah; $p = 0,001$ za dokazane bakterijske in virusne okužbe).

Občutljivost, specifičnost in napovedne vrednosti laboratorijskih kazalcev za bakterijsko okužbo

Obravnavani laboratorijski kazalci so: prvič merjena vrednost CRP, maksimalna vrednost CRP, celokupno število levkocitov. Za našete parametre smo naprej določili mejne vrednosti. Rezultate prikazujemo v tabeli 2.

V raziskavi smo pregledali tudi ostale akutne reaktante vnetja (toksične granulacije levkocitov, absolutno število nesegmentiranih nevtrofilcev in sedimentacija eritrocitov), vendar smo pri njih ugotovili nizko specifičnost, občutljivost, pozitivna napovedna vrednost (PNV) in negativna napovedna vrednost (NNV).

Primerjava prikrite bakteriemije in adenoviroze

Tabela 3. Primerjava vrednosti akutnih reaktantov vnetja in kliničnih znakov pri prikriti bakteriemiji in adenovirozi.

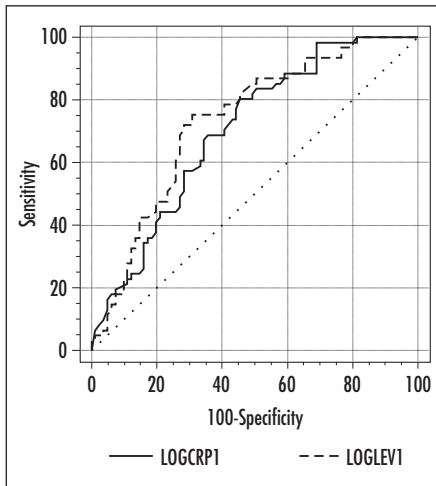
	Prikrta bakteriemija n = 24	Adenoviroza n = 34	p
maksimalen CRP [mg/l]	157	86	<0,001
prvič merjen CRP [mg/l]	124	73	NS
odstotek otrok s prvič merjenimi $L \geq 15,0 \times 10^9/l$	92 %	47 %	<0,001
povprečje [število $\times 10^9/l$]	28,6	22,3	<0,001
izcedek nos	50 %	62 %	NS
konjunktivitis	8 %	35 %	0,022
kašelj	58 %	35 %	NS
gnojno (nos/oči)	8 %	3 %	NS

RAZPRAVLJANJE

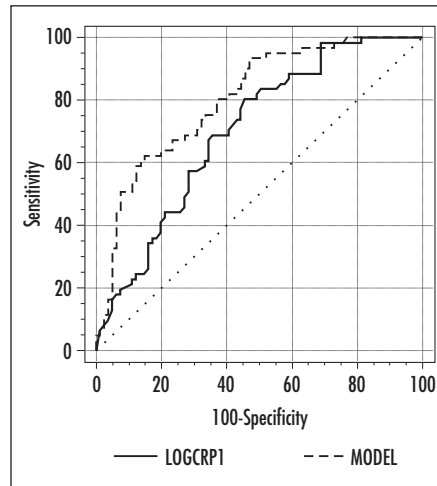
S krivuljo ROC smo ugotovili, da imata celokupno število levkocitov in vrednost CRP večjo površino pod krivuljo (ang. *area under the curve* – AUC) in boljšo občutljivost, specifičnost, PNV in NNV od ostalih akutnih reaktantov vnetja. Prišli smo do ugotovitve, da ima merjenje celokupnega števila levkocitov za raz-

ločevanje bakterijske od virusne okužbe nekoliko boljše diagnostično vrednost kot vrednost CRP (slika 2), medtem ko v drugi študiji piše, da ima vrednost CRP boljše diagnostično vrednost kot celokupno število levkocitov (10).

Nadalje smo ugotovili, da imajo za ločevanje bakterijske od virusne okužbe akutno vnetje očesne veznice, vrednost CRP in celokupno število levkocitov skupaj boljše



Slika 1. Krivulji ROC za primerjavo med prvič merjenim CRP in prvič merjenimi levkociti. Očitne razlike med spremenljivkama niso statistično značilne, čeprav so levkociti malce boljši napovednik kot CRP. $AUC_{CRP} = 0,702$; 95% interval zaupanja = 0,619 do 0,776; $AUC_{LEV1} = 0,732$; 95% interval zaupanja = 0,652 do 0,803; razlika med površinama = 0,030; $P = 0,568$



Slika 2. Krivulji ROC, ki prikazujeta razliko med prvič merjenim CRP in modelom, ki vključuje prvič merjen CRP, prvič merjene levkocite in izcedek iz oči. $AUC_{CRP} = 0,702$; 95% interval zaupanja = 0,619 do 0,776; $AUC_{model} = 0,806$; 95% interval zaupanja = 0,731 do 0,867; Razlika med površinama = 0,104; 95% interval zaupanja = 0,023 do 0,185; $P = 0,012$

diagnostično vrednost kot pa vsak parameter zase (slika 3). Podobno v drugi študiji ugotavljajo, da ima sočasno merjenje levkocitov in CRP boljše diagnostično vrednost pri ugotavljanju invazivnih bakterijskih okužb kot pa vsak kazalec posebej (16).

Upoštevanje treh podatkov je statistično značilno boljše kot upoštevanje le prvič merjenega CRP.

Visoke vrednosti CRP pri adenovirozah

Levkocitoza in zvišana vrednost CRP kažeta na resno bakterijsko okužbo in sta pogosto uporabljena za ločevanje bakterijske okužbe od virusne. Vendar dobimo podobne vrednosti tudi pri okužbah z adenovirusi, ki z visokimi vrednostmi akutnih reaktantov vnetja močno izstopajo med virusnimi okužbami (17). V naši študiji je imelo 47% otrok z adenovirusno okužbo vrednost CRP nad 70 mg/l, kar je že višje od mejne vrednosti (50 mg/l), ki so jo pred tem uporabljali za diagnosticiranje klinično neugotovljenih resnih bakterijskih okužb (10). Podobno ugotovitev, vendar pri nižjem odstotku bolnikov, namreč da ima 22,5% pacientov z adenovirozo vrednosti CRP

večje od 70mg/l, so ugotovili v podobni raziskavi (18).

Celokupno število levkocitov je bilo pri 47% vseh otrok z adenovirusno okužbo nad $15,0 \times 10^9/l$, pri 12% od vseh celo nad $25,0 \times 10^9/l$. To lahko vodi v nepotrebno zdravljenje z antibiotiki (19, 20). V naši študiji je 18% otrok kljub dokazani adenovirusni okužbi prejemalo antibiotik. Vsi so imeli zvišane vrednosti akutnih reaktantov vnetja (število levkocitov od $20,0$ do $30,0 \times 10^9/l$, vrednost CRP od 53 do 290 mg/l). Ker s kliničnimi znaki in nespecifičnimi preiskavami ne moremo ločiti, ali gre za resno bakterijsko ali adenovirusno okužbo, bi lahko uporabili hitri test za odkrivanje adenovirusov, ki bi lahko pomagal k zmanjšanju opravljenih laboratorijskih analiz in neupravičeni antibiotični terapiji teh pacientov (17).

Problematično predpisovanje antibiotične terapije

Retrospektivna študija je pokazala, da je 18% otrok z vročino brez lokaliziranih znakov bolezni prejelo antibiotik že pred prihodom v bolnišnico. Skupine predpisanih antibiotikov so bile predpisane v podobnem odstotku,

kot velja za celo Slovenijo (21). Antibiotično terapijo so v bolnišnici prejeli otroci, pri katerih je bilo indicirano zdravljenje (82%), neupravičeno pa je prejelo antibiotik 17% otrok z virusno okužbo, od teh je bilo največ adenovirusnih okužb. Antibiotik so zdravniki predpisali zaradi zvečanih vrednosti akutnih reaktantov vnetja, ki so kazale na bakterijsko superinfekcijo. S hitro diagnostiko adenovirusnih okužb in vedenjem, da so akutni reaktanti vnetja pri le-teh lahko zelo visoki, bi lahko zmanjšali število otrok, zdravljenih z antibiotiki, za 5,4%.

Obstaja veliko število otrok, kjer nismo niti klinično niti z mikrobiološkimi preiskavami potrdili etiološke diagnoze. Podrobnejša analiza je pokazala, da bi lahko porabo antibiotikov pri tej skupini zmanjšali za 13%, če bi sprejeli nova priporočila za zdravljenje nekaterih okužb. Pri akutnem vnetju srednjega ušesa priporočajo opazovanje in čakanje od 2 do 3 dni po začetku pojava simptomov, če otrok nima osnovne boleznin in/ali nima hude klinične simptomatike (22). Za ugotavljanje prikrite bakteriemije bi bil dobrodošel hitri test za dokaz povzročitelja v krvi (npr. s polimerazno verižno reakcijo – PCR). Za ločevanje bakterijske od virusne driske je potrebno narediti koprokulturo. Za dokaz streptokokne angine priporočamo, da zdravniki v osnovni zdravstveni službi pogosteje uporabljajo hitri presejalni test za dokaz streptokoknega antigena ali kulturo iz brisa žrela. Prav tako priporočamo, da otrokom z vročino brez lokalizacije pregledajo urin. V primeru bolezenskega izvida osnovne analize urina, je potrebno odvzeti urinokulturo in se odločiti za zdravljenje. Vedeti pa je treba, da 20% otrok z okužbo sečil nima bolezenskega izvida analize urina (23). Paziti moramo tudi, da se otroke z vnetjem sapnic zdravi samo simptomatsko. (20).

Z upoštevanjem zgoraj naštetega, bi lahko zmanjšali porabo antibiotikov za 10,3% (v sku-

pini virusnih okužb za 5,4% in v skupini, brez ugotovljenega vzroka za 13%).

ZAKLJUČEK

V raziskavi smo iskali mejo, s katero bi ločili bakterijske od virusnih okužb, vendar jasne meje ni moč določiti. Kot najbolj problematične okužbe so se izkazale adenovirusne okužbe. Otroci z adenovirusno okužbo imajo pogosto tako visoke vrednosti akutnih reaktantov vnetja, kot jih opažamo pri bakterijskih okužbah in celo bakteriemiji. Zato je pri adenovirusnih okužbah potrebna posebna pazljivost, da ne bi prišlo do prevelikega predpisovanja nepotrebnih antibiotikov in s tem do ustvarjanja odpornosti.

Naša študija je pokazala, da je za razlikovanje bakterijske od virusne okužbe najbolj uporabno istočasno določanje vrednosti CRP in celokupnega števila levkocitov ter spremljanje klinične slike, predvsem akutnega vnetja očesne veznice (konjunktivitisa).

Zaključujemo s priporočilom, da naj zdravniki pri diagnostiki ne spremljajo zgolj laboratorijskih kazalcev, ampak naj obenem spremljajo klinično sliko in s tem zmanjšajo nepravilno uporabo antibiotikov. To velja predvsem pri adenovirozah, ki z visokimi vrednostmi akutnih reaktantov vnetja med virusnimi okužbami močno izstopajo.

Za bolj racionalno zdravljenje otrok z vročino brez žariščnih znakov potrebujemo vpejavo spremljanja novih reaktantov vnetja, ki bodo hitri, zanesljivi in poceni, ter nove metode za hitro ugotavljanje okužb z bakterijami in virusi. Do takrat pa z dobrim poznavanjem klinične slike in poteka okužb predvsem pri akutnem vnetju srednjega ušesa, okužbi zgornjih dihal in streptokokni angini, z dobrim poznavanjem klinične slike in akutnih reaktantov vnetja pri adenovirozah ter s pravilno izbiro mikrobioloških testov lahko zmanjšamo porabo antibiotikov za 10,3%.

LITERATURA

1. Radešček Rakar R. Nejasno vročinsko stanje v otroškem obdobju – akutno in prolongirano. *Med Razgl* 2000; 39: 101–12.
2. Hansen JG, Dahler-Eriksen BS. C-reactive protein and infections in general practice. *Ugeskr Laeger* 2000; 162 (17): 2457–60.
3. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735–47.
4. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999; 134 (6): 725–9.

5. Fransen EJ, Maessen JG, Elenbaas TW, et al. Enhanced preoperative C-reactive protein plasma levels as a risk factor for postoperative infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67 (1): 134-8.
6. Neely AN, Smith WL, Warden GD. Efficacy of a rise in C-reactive protein serum levels as an early indicator of sepsis in burned children. *J Burn Care Rehabil* 1998; 19 (2): 102-5.
7. Long SS, Nyquist AC. Laboratory manifestations of infectious diseases. In: Long SS, Pickering KL, Prober GC. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2nd ed. USA; 2003. Churchill Livingstone; New York. p. 1409-20.
8. Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18 (10): 875-81.
9. Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, et al. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (6): 531-5.
10. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108 (6): 1275-9.
11. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaux A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003; 112 (5): 1054-60.
12. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85 (4): 766-82.
13. Reinhart K, Meisner M, Hartog C. Diagnosis of sepsis: Novel and conventional parameters. *Minerva Anestesiologia* 2001; 67 (10): 675-82.
14. Schumann RR, Zweigner J. A novel acute-phase marker: lipopolysaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med* 1999; 37 (3): 271-4.
15. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39 (4): 561-77.
16. Peltola L, Toikka P, Mertsola J, et al. Simultaneous measurement of white blood cell count and C-reactive protein in detection of invasive bacterial infection in febrile children. Book of abstract; 23rd annual meeting of the European society for pediatric infectious diseases - ESPID; 2005 May 18-20; Valencia, Spain.
17. Gubina M, Ihan A. Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2002.
18. Dominguez O, Rojo P, de Las Heras S, Folqueira D, Contreras JR. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (8): 733-4.
19. Lorin M, Feigin RD. Fever without localizing signs and fever of unknown origin. In: Feigin Cherry Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia (ZDA): WB Saunders; 1987. p. 1050-61.
20. Čižman M, Beović B. Priročnik za ambulantno predpisovanje protimikrobnih zdravil. Ljubljana: Arkadija; 2002.
21. Čižman M, Zakotnik B, Pečar Čad S. Poraba antibiotikov v otroški dobi v Sloveniji in Evropi. 5. Bedjaničev simpozij Nalezljive bolezni v otroški dobi. Zbornik predavanj in praktikum; 2005 Maj 27-28; Maribor.
22. American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 133: 1451-65.
23. Pokorn M. Pristop k otroku v vročino. 12. mednarodni simpozij o urgentni medicini; 2005 Jun 15-18; Portorož, Slovenija. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2005.

Prejeto 22. 5. 2007