

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa
Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Joana Leščevskaja, VI kursas, 11 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Biožymens presepsino reikšmė vaikų sepsio diagnostikoje
The Significance of the Biomarker Presepsin in the Diagnosis of Sepsis in Children

Darbo vadovė Doc. dr. Sigita Burokienė

Klinikos vadovė Prof. dr. Augustina Jankauskienė

Vilnius, 2026

joana.lescevskaia@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA.....	4
SUMMARY	5
ĮVADAS.....	6
1. TYRIMO METODIKA.....	9
1.1 Sisteminės apžvalgos klausimas.....	9
1.2 Straipsnių įtraukimo kriterijai	9
1.3 Straipsnių atmetimo kriterijai	10
1.4 Informacijos šaltiniai	10
1.5 Paieškos strategija.....	10
1.6 Duomenų rinkimas ir jų kaupimas	11
1.7 Pirminių šaltinių kokybės vertinimas	11
2. REZULTATAI.....	13
2.1 Tyrimų atrankos procesas.....	13
2.2 Tyrimų apibūdinimas	14
3. REZULTATŲ APTARIMAS	19
3.1 Naujų tyrimų rezultatai	19
3.2 Vyresnių vaikų tyrimų rezultatai	29
3.3 Diskusija	33
3.4 Sisteminės literatūros apžvalgos trūkumai.....	35
IŠVADOS	36
REKOMENDACIJOS	37
LITERATŪRA	37

SANTRUMPOS

C-reaktyvinis baltymas – CRB

Gram neigiamos – Gram-

Gram teigiamos – Gram+

Interleukinas-6 – IL-6

Polimerazės grandininė reakcija – PGR

Presepsinas – P-SEP

Prokalcitoninas – PCT

Sisteminio uždegiminio atsako sindromas – SIRS

Vilniaus universitetas - VU

SANTRAUKA

Problemos aktualumas ir darbo tikslas. Sepsis – tai gyvybei pavojingas organų funkcijos sutrikimas, sąlygojantis vaikų hospitalizaciją į intensyvios terapijos skyrių. Jis dažnai pasireiškia nespecifiniais simptomais, todėl jį sunku nustatyti. Šiuo metu sepsio diagnostika remiasi klinikinių simptomų atpažinimu, kraujo pasėlio bei biožymenų tyrimais. Kraujo pasėlio tyrimas yra imlus laikui, o C-reaktyvaus baltymo ir prokalcitonino koncentracija gali didėti dėl kitų priežasčių. Presepsinas yra sąlyginai neseniai identifikuotas biomarkeris, kurio reikšmė sepsio diagnostikoje vis dar yra tiriama. Šio darbo tikslas – atlikti sisteminę mokslinių straipsnių analizę apie biožymens presepsino reikšmę sepsio diagnostikoje.

Medžiaga ir metodai. Atliekant šią sisteminę literatūros apžvalgą, mokslinių publikacijų paieška vykdyta MEDLINE (PubMed), Cochrane centrinio kontroliuojamų tyrimų registro (CENTRAL) bei Scopus (Elsevier) duomenų bazėse. Į sisteminę apžvalgą įtraukti 2015-2025 metais anglų kalba publikuoti straipsniai, aprašantys kohortinius, klinikinius tyrimus, atliktus skirtingose pasaulio šalyse, kuriuose tiriamąją imtį sudarė vaikai, kuriems diagnozuotas sepsis. Gauti duomenys analizuoti aprašant rezultatus.

Rezultatai. Atlikus mokslinių straipsnių paiešką pagal įtraukimo ir atmetimo kriterijus, į šią sisteminę literatūros apžvalgą buvo įtraukta 14 tyrimų: 6 kohortiniai tyrimai, 3 atvejo kontrolės tyrimai, 3 skerspjūvio tyrimai ir 1 pilotinis tyrimas. Tyrimuose iš viso dalyvavo 1 837 vaikai. Tyrimų metu buvo analizuojamas presepsinas ir lyginamas su kitais biomarkeriais, šiuo metu naudojamais vaikų sepsio diagnostikoje (C-reaktyviu baltymu, prokalcitoninu, interleukinu-6).

Išvados. Presepsinas yra tinkamas biožymuo vaikų sepsio diagnostikoje. Jis gali būti vertinamas atskirai arba kartu su kitų biomarkerių rezultatais. Presepsino koncentracijos padidėjimas sepsio atveju yra stebimas žymiai anksčiau nei C-reaktyvaus baltymo ar prokalcitonino. Be to, presepsino padidėjimas nepriklauso nuo veiksnių, turinčių įtakos kitų biožymenų didėjimui. Presepsino tyrimas yra specifiškesnis ir jautresnis naujagimių populiacijoje. Presepsinas taip pat yra tinkamas vyresnio amžiaus vaikų būklės sunkumo vertinimui.

Raktiniai žodžiai. Presepsinas, vaikų sepsis, sepsio biomarkeriai.

SUMMARY

Relevance of the problem and aim of the work. Sepsis is a life-threatening organ dysfunction that leads to the hospitalization of children in intensive care units. It often presents with non-specific symptoms, making it difficult to diagnose. Currently, sepsis diagnosis is based on the recognition of clinical symptoms, blood culture, and biomarkers' tests. Blood culture testing is time-consuming, and the concentration of C-reactive protein and procalcitonin can increase due to other reasons. Presepsin is a relatively recently identified biomarker whose significance in sepsis diagnosis is still being studied. The aim of this work is to conduct a systematic literature review on the significance of the biomarker presepsin in sepsis diagnosis.

Methods and materials. While conducting this systematic literature review, scientific publications were searched in the MEDLINE (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and Scopus (Elsevier) databases. The systematic review included articles published in English between 2015 and 2025, describing cohort and clinical studies conducted in different countries around the world, in which the study population consisted of children diagnosed with sepsis. The data obtained were analyzed by describing the results.

Results. After conducting a search of scientific articles based on inclusion and exclusion criteria, 14 studies were included in this systematic literature review: 6 cohort studies, 3 case-control studies, 3 cross-sectional studies, and 1 pilot study. A total of 1 837 children participated in the studies. During the studies, presepsin was analyzed and compared with other biomarkers currently used in the diagnosis of pediatric sepsis (C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6).

Conclusions. Presepsin is an appropriate biomarker for the diagnosis of sepsis in children. It can be evaluated separately or together with the results of other biomarkers. An increase in presepsin concentration in the case of sepsis is observed significantly earlier than C-reactive protein or procalcitonin. In addition, the increase in presepsin is not influenced by factors that affect the elevation of other biomarkers. Presepsin test is more specific and sensitive in the newborn population. Presepsin is also suitable for assessing the severity of the condition in older children.

Keywords. Presepsin, pediatric sepsis, sepsis biomarkers.

IVADAS

Sepsis – tai gyvybei pavojingas organų funkcijos sutrikimas, kurį sukelia nekontroliuojamas organizmo atsakas į infekciją. Ankstyvoji sepsio diagnostika ir laiku pradėtas gydymas gali išgelbėti gyvybę (1-3). Sepsis yra viena iš pagrindinių hospitalizacijos intensyvios terapijos skyriuje priežasčių tarp naujagimių, vaikų ir suaugusiųjų. Jis vis dar išlieka viena iš pagrindinių mirties priežasčių vaikų populiacijoje (4-8). Sepsis yra ypač pavojingas neišnešiotiems naujagimiams, todėl svarbu jį anksti diagnozuoti ir laiku pradėti gydymą (9-12).

Sepsį sunku atpažinti ir jį atskirti nuo kitų neinfekcinių būklių kritiškai sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia ūmaus uždegimo požymiai (10, 13-15). Šis gyvybei pavojingas organų funkcijos sutrikimas pasireiškia subtiliais ir nespecifiniais simptomais, todėl ankstyvieji sepsio požymiai dažnai lieka nepastebimi (3, 12, 16, 17). Šiuo metu sepsio diagnostika remiasi klinikinių simptomų atpažinimu, kraujo pasėlio bei biomarkerių tyrimais (18-20).

Kraujo pasėlis – auksinis sepsio diagnostikos standartas, plačiai naudojamas norint nustatyti bakterinio sepsio sukėlėją ir parinkti tinkamą gydymą antibiotikais (1, 17, 18, 21, 22). Kraujo pasėlio tyrimai turi nemažai trūkumų. Norint atlikti tyrimą reikia ganėtinai didelio kraujo kiekio (1-3 ml), kurį sunku gauti pirmosiomis naujagimio gyvenimo valandomis (1). Rezultatai yra gaunami praėjus 24-72 valandoms, kas sąlygoja pavėluotai nustatytą diagnozę ir netinkamą antibiotikų vartojimą (2, 6, 7, 21). Atliktų mokslinių tyrimų metu nustatyta, jog kraujo pasėliams būdingi dažni klaidingai neigiami atsakymai, kas dar labiau apsunkina sepsio diagnostiką ir gydymą (8, 12, 23). Be to, kraujo pasėliui įtakos gali turėti tokie veiksniai kaip kraujo surinkimo būdas, kraujo kiekis, užteršimo rizika ir transportavimo iki laboratorijos sąlygos (6, 11). Kadangi kraujo pasėlis yra laikui imlus tyrimas ir dažnu atveju pateikia klaidingus rezultatus, atsiranda kitų tyrimų, padedančių greičiau patvirtinti sepsio diagnozę, poreikis.

Atsižvelgiant į tai, jog sepsio simptomai yra subtilūs ir nespecifiniai, o kraujo pasėlio rezultatai gaunami po 24-72 valandų, norint laiku nustatyti sepsio diagnozę yra naudojami kraujo biožymenų tyrimai. Sepsio diagnostikoje naudojami CRB, PCT ir P-SEP tyrimai (1, 18, 19, 21, 24). Biomarkerių tyrimų rezultatai gaunami greičiau nei kraujo pasėlio. Tai leidžia anksti patvirtinti sepsio diagnozę ir laiku pradėti gydymą norint pagerinti pacientų prognozę ir sumažinti komplikacijas. Kitaip tariant, biožymenys svarbūs ankstyvai sepsio diagnostikai, rizikos stratifikavimui, paciento būklės monitoravimui ir prognozės nustatymui (8, 16, 20, 25).

CRB – tai ūminės fazės baltymas, kurio koncentracija kraujo plazmoje didėja esant infekcijai, uždegimui ar audinių pažeidimui. Tai yra nespecifinis sepsio biožymuo. CRB padidėjimui įtakos gali turėti tokie veiksniai kaip perinatalinė asfiksija ar atlikta chirurginė intervencija (6, 18, 19, 26). CRB koncentracija naujagimių kraujo plazmoje priklauso nuo gestacinio amžiaus, gimimo svorio, gali būti padidėjusi dėl fiziologinių priežasčių, esant motinos karščiavimui gimdymo metu (16, 27-30). CRB

koncentracija gali būti padidėjusi pirmosiomis 48-72 gyvenimo valandomis (21). Būtina pabrėžti, jog šis biomarkeris yra naudojamas sepsio diagnostikoje, tačiau tai nėra ankstyvasis sepsio žymuo, kadangi CRB koncentracija kraujo plazmoje pradeda didėti praėjus tik 12 valandų nuo klinikinių simptomų atsiradimo pradžios (6, 7, 31, 32). Dėl šios priežasties tikslinga atkreipti dėmesį į kitus sepsio diagnostikoje naudojamus biožymenis, kurių koncentracija kraujo plazmoje pradeda didėti praėjus trumpesniai laikui – PCT ir P-SEP.

PCT – tai hormono kalcitonino pirmtakas, sekretuojamas hepatocitų ir monocitų kaip atsakas į kontaktą su bakterijų endotoksinais. PCT koncentracijos nustatymas yra naudojamas bakterinės ir nebakterinės infekcijos diferenciacijai (6, 15, 30, 33). PCT būna fiziologiškai padidėjęs pirmosiomis 3 gyvenimo valandomis bei priklauso nuo naujagimio gestacinio amžiaus, gimimo svorio (1, 7, 27, 34). Svarbu paminėti, jog PCT fiziologinis padidėjimas, panašiai kaip CRB atveju, gali užsitęsti iki pirmųjų 48-72 gyvenimo valandų (21, 27, 35). Kaip ir CRB atveju, PCT nėra specifinis sepsio žymuo ir gali padidėti dėl kitų priežasčių: traumų, nudegimų, operacijų. PCT koncentracija kraujo plazmoje taip pat didėja esant onkologiniams bei autoimuniniams susirgimams, virusinėms ir parazitinėms infekcijoms, audinių nekrozei (8, 15, 36, 37). Priešingai nei CRB atveju, PCT koncentracija kraujo plazmoje pradeda didėti anksčiau: praėjus 4 valandoms nuo klinikinių simptomų pasireiškimo, o piką pasiekia po 12-24 valandų (6, 24, 38). Dėl šios priežasties PCT koncentracijos kraujo serume nustatymas yra plačiai naudojamas sepsio diagnostikoje ir daugelyje mokslinių tyrimų minimas kaip pranešesnis tyrimas nei CRB (15, 31).

P-SEP – tai tirpus CD-14 fragmentas, susidedantis iš 64 aminorūgščių, kuris buvo identifiкуotas 2005 metais (11, 18, 39). Šis biožymuo yra sekretuojamas monocitų ir makrofagų (1, 22, 40, 41). P-SEP koncentracija kraujo plazmoje nepriklauso nuo gestacinio amžiaus, postnatalinio amžiaus, gimimo būdo, perinatalinės asfiksijos ir kitų veiksnių, lemiančių CRB ir PCT padidėjimą (6, 21, 26, 42, 43). Verta atkreipti dėmesį, jog šis biožymuo gali būti padidėjęs esant terminalinei inkstų pažeidimo stadijai, pankreatitui, cukriniam diabetui, širdies nepakankamumui bei Kawasaki ligai (44, 45), tačiau nėra įtakojamas kepenų patologijos (46). CD-14 pasižymi tuo, jog įjungia uždegiminių ir signalo perdavimo sistemų kaskadą, kas pasireiškia sisteminiu uždegimu. CD-14 perduoda signalą, sukeldamas tokių citokinų, kaip tumoro nekrozės faktoriaus- α , interferono- γ , interleukino-1 β , interleukino-8 ir IL-6, išskyrimą, sukeldamas sisteminį uždegiminį organizmo atsaką (11, 15, 47). Priešingai nei CRB ir PCT, P-SEP koncentracija kraujo plazmoje pradeda didėti per pirmąją valandą nuo klinikinių simptomų atsiradimo pradžios, pasiekia piką po 2-3 valandų (1, 6, 8, 36). P-SEP yra specifiškas peptidoglikanams, esantiems Gram- bakterijų sienelėse. Dėl šios priežasties jis yra efektyvesnis Gram- bakterijų sukkelto sepsio diagnostikoje (8, 12, 30). Priešingai nei CRB ir PCT, P-SEP koncentracija gali būti greitai išmatuojama naudojant pakankamai mažą paciento kraujo kiekį PGR metodu, kas pagreitina sepsio diagnozės patvirtinimą (22). P-SEP yra

sąlyginai neseniai identifikuotas biožymuo ir jo reikšmė sepsio diagnostikoje yra mažai ištirta ir reikalaujanti detalesnių mokslinių tyrimų.

Darbo tikslas - atlikti sisteminę mokslinių publikacijų analizę apie biožymens P-SEP reikšmę ankstyvojo sepsio diagnostikoje vaikų populiacijoje.

Uždaviniai:

1. Nustatyti biožymens P-SEP reikšmę vaikų sepsio diagnostikoje analizuojant mokslinius tyrimus, atliktus įvairiose pasaulio šalyse;
2. Nustatyti, ar P-SEP yra tinkamas biožymuo ankstyvojo vaikų sepsio diagnostikai;
3. Nustatyti P-SEP privalumus ir trūkumus lyginant jį su kitais ankstyvojo sepsio diagnostikoje naudojamais biomarkeriais.

1. TYRIMO METODIKA

1.1 Sisteminės apžvalgos klausimas

Pagrindinis šios sisteminės apžvalgos klausimas: “Ar P-SEP yra tinkamas biožymuo ankstyvojo sepsio diagnostikai?” buvo suformuluotas naudojant PRISMA (ang. *Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta - Analyses*) gairėse (48) rekomenduojamą PICO (populiacija, intervencija, lyginamieji, rezultatai) modelį (1 lentelė).

1 lentelė. PICO modelis.

Populiacija	Asmenys nuo gimimo iki 18 metų amžiaus, kuriems diagnozuotas sepsis
Intervencija	Nustatyta P-SEP koncentracija kraujo plazmoje
Lyginamieji	Nustatyta CRB, PCT ir kitų ankstyvųjų sepsio biožymenų koncentracija kraujo plazmoje
Rezultatai	P-SEP tinkamumas sepsio diagnostikai

1.2 Straipsnių įtraukimo kriterijai

Į sisteminę apžvalgą buvo įtraukti straipsniai, atitikę visus žemiau nurodytus kriterijus:

1. Tiriamąją imtį sudaro vaikai, t.y. asmenys nuo gimimo iki 18 metų amžiaus, kuriems diagnozuotas sepsis;
2. Perspektyvinis arba retrospektyvinis kohortinis tyrimo tipas, klinikiniai tyrimai;
3. Kiekybiniai tyrimai;
4. Tyrimai atlikti bet kurioje pasaulio šalyje;
5. Moksliniai straipsniai publikuoti 2015–2025 metų laikotarpyje;
6. Mokslinės publikacijos pateikiamos anglų kalba;
7. Atvira prieiga prie mokslinės publikacijos iš VU kompiuterių tinklo.

1.3 Straipsnių atmetimo kriterijai

Į sisteminę apžvalgą nebuvo įtraukti straipsniai, kurie atitiko vieną arba daugiau iš žemiau nurodytų kriterijų:

1. Tiriamąją imtį sudaro suaugę asmenys, t.y. vyresni nei 18 metų amžiaus;
2. Nenurodytas tiriamųjų amžius, tyrimo atlikimo šalis ar laikotarpis;
3. Vaikai, turintys imunodeficitines būkles;
4. Sisteminės analizės, literatūros apžvalgos, kokybiniai tyrimai;
5. Pasikartojančios mokslinės publikacijos;
6. Nepilno teksto moksliniai straipsniai;
7. Pateikiami hipotetiniai empiriniai duomenys.

1.4 Informacijos šaltiniai

Tinkamų įtraukti į sisteminę apžvalgą tyrimų paieška vykdyta kompiuterinėje duomenų bazėje MEDLINE (per PubMed). Taip pat tyrimų paieškai naudotos Cochrane centrinio kontroliuojamų tyrimų registro (CENTRAL) (ang. *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*) bei Scopus (Elsevier) duomenų bazės.

1.5 Paieškos strategija

Mokslinių publikacijų paieška vykdyta 2025 m. lapkričio mėn. 3 d. – 2025 m. gruodžio mėn. 31 d. laikotarpiu MEDLINE (PubMed), Cochrane centrinio kontroliuojamų tyrimų registro (CENTRAL) bei Scopus (Elsevier) duomenų bazėse. Tyrimų paieškai naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: „presepsin AND sepsis“, „children AND presepsin“, „pediatrics AND presepsin“, „presepsin AND emergency department“, „presepsin AND ICU“, „presepsin AND critical care“, „presepsin AND sepsis marker“, „presepsin AND diagnostics“, „presepsin AND sepsis severity“, „presepsin AND procalcitonin“, „presepsin AND C-reactive protein“, „presepsin AND neonates“, „bacterial sepsis AND presepsin“, „early-onset sepsis AND presepsin“, „late-onset sepsis AND presepsin“. Išplėstiniuose filtruose pasirinkti pilno teksto straipsniai anglų kalba, aprašantys atliktų klinikinių tyrimų rezultatus, publikuoti 2015-2025 metų laikotarpyje.

Paskutinė paieškos data 2025 m. gruodžio mėn. 31 d.

1.6 Duomenų rinkimas ir jų kaupimas

Į sisteminę apžvalgą įtrauktų mokslinių publikacijų duomenys buvo kaupiami pildant lentelę (2 lentelė). Buvo atrinkti, įtraukti ir analizuojami žemiau nurodyti duomenys:

- Tyrimo autoriai;
- Publikavimo metai;
- Tyrimo tipas;
- Tyrimo atlikimo laikotarpis;
- Tyrimo atlikimo šalis;
- Dalyvių amžius;
- Dalyvių imties dydis;
- Straipsnių kokybės vertinimas.

1.7 Pirminių šaltinių kokybės vertinimas

Norint nustatyti, ar į šią sisteminę apžvalgą įtraukti tyrimai yra kokybiški ir jų metu gauti rezultatai yra patikimi, remiantis Niukaslio – Otavos skale (ang. *Newcastle – Ottawa scale* (49)) buvo atliktas pirminių šaltinių kokybės vertinimas. Ši skalė sukurta vertinti kohortines ir atvejo kontrolės studijas, tad remiantis šiuo įrankiu buvo vertinti 6 iš 14 į sisteminę apžvalgą įtraukti kohortiniai tyrimai bei 4 atvejo kontrolės tyrimai. 3 skerspjūvio tyrimų kokybė buvo vertinama naudojant modifikuotą Niukaslio – Otavos skalę, kurią naudojo Alexandra Moskalawicz ir Mark Oremus 2020 metais atliktoje sisteminėje literatūros apžvalgoje (50). Vienos pilotinės studijos (21) kokybė nebuvo vertinama, kadangi Niukaslio – Otavos skalė ir jos modifikacijos nėra tam tinkamos (49).

Niukaslio – Otavos skalės kriterijai suskirstyti į 3 dalis: atranka, palyginamumas ir rezultatai. Vertinimo kriterijai vertinami žvaigždute (*), jeigu straipsnyje aprašyti nurodyti duomenys. Didžiausias galima kohortinių ir atvejo kontrolės studijų vertinimas buvo 9 žvaigždutės, tuo tarpu skerspjūvio tyrimų – 8 žvaigždutės. 12 iš 13 vertintų straipsnių buvo aukštos kokybės, likęs 1 – vidutinės kokybės. Detalesni į šią sisteminę literatūros analizę įtrauktų straipsnių kokybės vertinimo rezultatai pateikti 3, 4 bei 5 lentelėse.

3 lentelė. Kohortinių tyrimų kokybės vertinimas pagal Niukaslio – Otavos skalę (49).

Eilės nr.	Tyrimo autoriai, metai	Atranka				Palyginamumas	Rezultatai			Bendra suma	Tyrimo kokybė
		1	2	3	4		6	7	8		
1	Auriti ir kiti (26), 2025	*	*	*	*	**	*	*	*	9/9	Aukšta
2	Hincu ir kiti (24), 2025	*	*	*	*	**	*	*	*	9/9	Aukšta
3	Dierikx ir kiti (22), 2023	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9	Aukšta
4	Pospisilova ir kiti (1), 2023	*	*	*	*	**	*	*	*	9/9	Aukšta
5	El Gendy ir kiti (45), 2018	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	Aukšta
6	Montaldo ir kiti (30), 2017	-	*	*	*	**	*	*	*	8/9	Aukšta

4 lentelė. Atvejo kontrolės tyrimų kokybės vertinimas pagal Niukaslio – Otavos skalę (49).

Eilės nr.	Tyrimo autoriai, metai	Atranka				Palyginamumas	Rezultatai			Bendra suma	Tyrimo kokybė
		1	2	3	4		6	7	8		
1	Hassuna ir kiti (15), 2021	*	*	-	*	**	*	*	-	7/9	Aukšta
2	Algebaly ir kiti (8), 2020	*	*	*	*	*	*	*	-	7/9	Aukšta
3	Degirmencioglu ir kiti (11), 2019	-	*	-	*	**	*	*	-	6/9	Vidutinė
4	El-Madbouly ir kiti (12), 2019	-	*	*	*	**	*	*	-	7/9	Aukšta

5 lentelė. Skerspjūvio tyrimų kokybės vertinimas pagal modifikuotą Niukaslio – Otavos skalę (50).

Eilės nr.	Tyrimo autoriai, metai	Atranka				Palyginamumas	Rezultatai		Bendra suma	Tyrimo kokybė
		1	2	3	4		6	7		
1	Maham ir kiti (6), 2023	*	*	*	*	*	*	-	6/8	Aukšta
2	Knezevic- Rangelov ir kiti (51), 2021	-	-	*	*	**	*	*	6/8	Aukšta
3	Kumar ir kiti (7), 2019	-	-	*	*	**	*	*	6/8	Aukšta

2. REZULTATAI

2.1 Tyrimų atrankos procesas

Į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų atranka vykdyta remiantis įtraukimo ir atmetimo kriterijais. Ar mokslinės publikacijos atitinka kriterijus, buvo tikrinta dviem etapais. Duomenų bazėse įvedus paieškos žodžius ir jų derinius buvo rasti 5 632 moksliniai straipsniai. Naudojant išplėstinius filtrus buvo pašalintos 4 206 publikacijos, atitikusios atmetimo kriterijus: literatūros apžvalgos, sisteminės analizės, nepilno teksto ir senesni nei 2015 metų straipsniai. Pirmojo atrankos etapo metu buvo peržiūrėti 1 426 mokslinių straipsnių pavadinimai ir santraukos. 1 367 publikacijos buvo pašalintos dėl įtraukimo kriterijų neatitikimo pavadinime ir santraukoje. Taip pat buvo pašalintos pasikartojančios mokslinės publikacijos. Antrojo atrankos etapo metu buvo peržiūrėti 59 mokslinių publikacijų pilni tekstai ir analizuota, ar tyrimai atitinka nustatytus įtraukimo kriterijus. 45 straipsniai buvo atmesti dėl įtraukimo kriterijų neatitikimo pilname tekste: įtraukti vaikai, turintys imunodeficitines būkles ($n = 8$), literatūros apžvalgos ($n = 2$), nenurodytas tyrimo laikotarpis arba šalis ($n = 6$), trūksta prieigos prie publikacijos iš VU kompiuterių tinklo ($n = 9$). Taip pat pašalinti straipsniai, kurių turinys neatitiko pavadinimo ir santraukos ($n = 20$). Į sisteminę apžvalgą įtraukta 14 tyrimų.

Mokslinių publikacijų atrankos vykdymas pagal Prisma Flow diagramą pavaizduotas 1 paveiksle.

2.2 Tyrimų apibūdinimas

Į sisteminę apžvalgą įtraukta 14 tyrimų, iš kurių 6 kohortiniai tyrimai (ang. *cohort study*), 4 atvejo kontrolės tyrimai (ang. *case control study*), 3 skerspjūvio tyrimai (ang. *cross sectional study*) ir 1 pilotinis tyrimas (ang. *pilot study*). Tyrimuose iš viso dalyvavo 1 837 vaikai. Didžiausia tiriamųjų imtis buvo Auriti ir kitų (26) 2025 metais Italijoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 351 vaikai. Panašus dalyvių skaičius (333 vaikai) buvo įtrauktas į Nyderlandų Karalystėje 2023 metais Dierikx ir kitų (22) atliktą tyrimą. 2023 metais Čekijoje Pospisilova ir bendraautorių (1) atliktame tyrime dalyvavo 184 vaikai. Panašus skaičius dalyvių buvo dviejuose Egipte atliktuose tyrimuose (8, 15): dalyvavo 160 ir 132 vaikai. Rumunijoje 2025 metais Hincu ir kitų (24) atliktame tyrime dalyvavo 122 vaikai. Likusiuose 8-iose tyrimuose dalyvavo po mažiau nei 100 vaikų (6, 7, 11, 12, 21, 30, 45, 51).

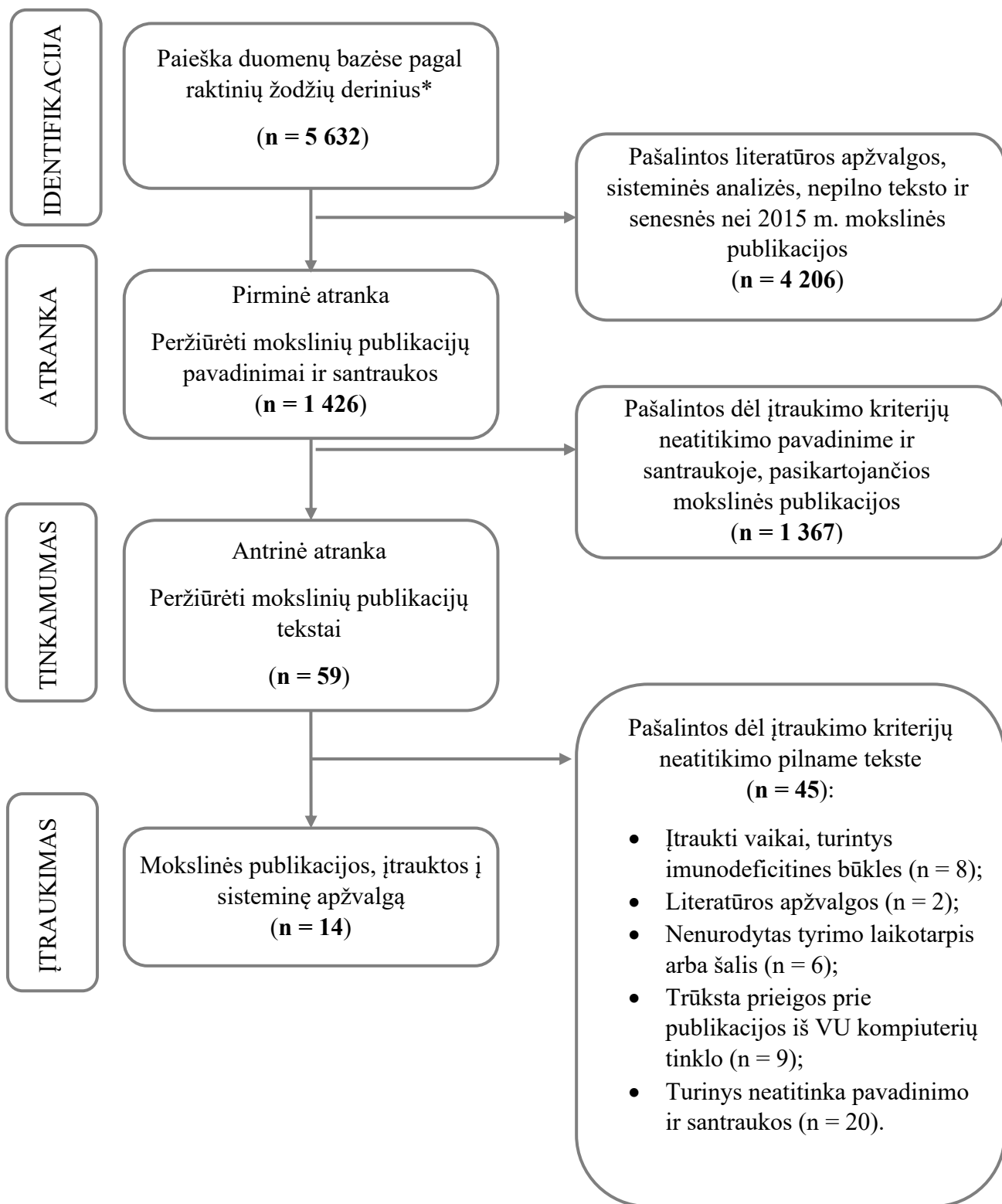
9-iose tyrimuose dalyvavo naujagimiai. Priolo ir kitų (21) atliktame tyrime dalyvavo 29 neišnešioti ir 64 išnešioti naujagimiai. Nyderlandų Karalystėje Dierikx ir kolegų (22) atliktame tyrime dalyvavo 333 naujagimiai, iš kurių 164 išnešioti ir 169 neišnešioti. Degirmencioglu ir bendraautorių (11) Turkijoje atliktame tyrime dalyvavo vaikai iki 2 mėnesių amžiaus, gimę iki 32 nėštumo savaitės. Tuo tarpu Montaldo ir kiti (30) į tyrimą įtraukė neišnešiotus naujagimius, gimusius iki 34 nėštumo savaitės. Auriti ir bendraautorių (26) atliktame tyrime dalyvavo vaikai iki 3 mėnesių amžiaus. Kalbant apie tiriamųjų amžių, išsiskyrė El Gendy ir bendraautorių (45) atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo vaikai nuo 1 mėnesio net iki 18 metų amžiaus. Likusių tyrimų dalyvių amžius neviršijo 12 metų (1, 6, 7, 8, 12, 15, 24, 51).

Į sisteminę apžvalgą įtraukti tyrimai buvo atlikti skirtingose pasaulio šalyse. Net 4 iš 14 nagrinėjamų tyrimų buvo atlikti Egipte (8, 12, 15, 45). Taip pat įtrauktų tyrimų gausa pasižymėjo Italija: įtraukti net 3 tyrimai (21, 26, 30). 4 tyrimai atlikti skirtingose Europos šalyse: Čekijoje, Nyderlandų Karalystėje, Rumunijoje bei Serbijoje (1, 22, 24, 51). Taip pat į sisteminę apžvalgą įtraukti 3 tyrimai, kurie buvo atlikti Azijos šalyse: Turkijoje, Indijoje ir Pakistane (6, 7, 11).

Kalbant apie tyrimų trukmę, išsiskyrė Hincu ir bendraautorių (24) Rumunijoje atliktas tyrimas, kurio trukmė buvo net 6 metai. Dierikx ir kitų (22), Pospisilova ir kitų (1) bei Montaldo ir bendraautorių (30) tyrimų trukmė buvo apie 3 metus: atitinkamai 2 metai ir 11 mėnesių, 3 metai bei 3 metai ir 3 mėnesiai. Auriti ir kitų bendraautorių Italijoje atlikto tyrimo trukmė buvo 1 metai ir 7 mėnesiai (26). Kumar ir bendraautorių Indijoje atliktas tyrimas apėmė 1 metų ir 8 mėnesių laikotarpį (7). Algebaly ir kitų bei Priolo ir kitų bendraautorių atliktų tyrimų trukmė buvo 1 metai ir 9 mėnesiai (8, 21). El-Madbouly ir kitų bendraautorių Egipte atliktas tyrimas apėmė 10 mėnesių laikotarpį (12). Tuo tarpu kitų Egipte atliktų tyrimų trukmė buvo 8 mėnesiai (15, 45). Pakistane atliktas Maham ir kitų bendraautorių tyrimas apėmė 6 mėnesių laikotarpį (6). Taip pat 6 mėnesius truko Knezevic-

Rangelov ir kitų Serbijoje atliktas tyrimas (51). Trumpiausia tyrimo trukmė išsiskyrė Turkijoje Degirmencioglu ir kolegų atliktas tyrimas, kurio trukmė buvo tik 3 mėnesiai (11).

Į sisteminę analizę įtrauktų tyrimų pagrindinės charakteristikos pateiktos 2 lentelėje.



1 pav. Tyrimų atrankos schema.

2 lentelė. Į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų pagrindinės charakteristikos.

Eilės nr.	Autoriai	Publikavimo metai	Šalis	Tyrimo tipas	Tyrimo atlikimo laikotarpis	Dalyvių amžius	Imties dydis	Straipsnių kokybės vertinimas
1	Auriti ir kiti (26)	2025	Italija	prospektyvinis daugiacentris stebėjimo kohortinis tyrimas	2021 09 01 - 2023 03 31	< 3 mėnesiai	351	9/9
2	Hincu ir kiti (24)	2025	Rumunija	prospektyvinis kohortinis tyrimas	2019 01 01 - 2024 12 31	< 1 mėnuo	122	9/9
3	Priolo ir kiti (21)	2023	Italija	prospektyvinis vieno centro pilotinis tyrimas	2019 06 01 - 2021 02 28	< 1 mėnuo	93	-
4	Dierikx ir kiti (22)	2023	Nyderlandų Karalystė	prospektyvinis daugiacentris stebėjimo kohortinis tyrimas	2018 08 01 - 2021 06 30	< 1 mėnuo	333	8/9
5	Pospisilova ir kiti (1)	2023	Čekija	prospektyvinis kohortinis tyrimas	2018 01 01 - 2020 12 31	< 1 mėnuo	184	9/9
6	Maham ir kiti (6)	2023	Pakistanas	skerspjūvio tyrimas	2020 12 01 - 2021 05 31	Tarp 1 mėnesio ir 12 metų	57	6/8
7	Hassuna ir kiti (15)	2021	Egiptas	atvejo kontrolės tyrimas	2019 04 01 - 2019 11 30	Tarp 1 ir 4 metų	132	7/9
8	Knezevic-Rangelov ir kiti (51)	2021	Serbija	retrospektyvinis skerspjūvio tyrimas	2017 01 01 - 2017 06 30	Tarp 1 mėnesio ir 5 metų	80	6/8
9	Algebaly ir kiti (8)	2020	Egiptas	atvejo kontrolės tyrimas	2016 04 01 - 2017 12 31	Tarp 2 mėnesių ir 11 metų	58	7/9
10	Degirmencioglu ir kiti (11)	2019	Turkija	vieno centro atvejo kontrolės tyrimas	2018 01 01 - 2018 03 31	< 2 mėnesiai	55	6/9
11	Kumar ir kiti (7)	2019	Indija	skerspjūvio tyrimas	2015 03 01 - 2016 10 31	< 1 mėnuo	82	6/8

2 lentelė. Į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų pagrindinės charakteristikos (tęsinys).

Eilės nr.	Autoriai	Publikavimo metai	Šalis	Tyrimo tipas	Tyrimo atlikimo laikotarpis	Dalyvių amžius	Imties dydis	Straipsnių kokybės vertinimas
12	El-Madbouly ir kiti (12)	2019	Egiptas	atvejo kontrolės tyrimas	2017 06 01 - 2018 03 31	< 1 mėnuo	60	7/9
13	El Gendy ir kiti (45)	2018	Egiptas	prospektyvinis stebėjimo kohortinis tyrimas	2016 09 01 - 2017 04 30	Tarp 1 mėnesio ir 18 metų	160	7/9
14	Montaldo ir kiti (30)	2017	Italija	prospektyvinis vieno centro kohortinis tyrimas	2013 01 01 - 2016 03 31	< 1 mėnuo	70	8/9

3. REZULTATŲ APTARIMAS

3.1 Naujagimių tyrimų rezultatai

9-iose į sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktuose tyrimuose buvo tiriami tik naujagimiai. Bendrai tyrimuose dalyvavo 1 350 tiriamųjų, iš kurių 713 išnešiotų ir 636 neišnešioti naujagimiai. 5-iose tyrimuose buvo analizuojami naujagimiai, kuriems diagnozuotas tik ankstyvosios pradžios sepsis, t.y. sepsio diagnozė įtariama nepraėjus 72 valandoms nuo gimimo (1, 21, 22, 24, 30). 2-uose tyrimuose buvo analizuojami naujagimiai, kuriems diagnozuotas tik vėlyvosios pradžios sepsis, t.y. sepsio diagnozė įtariama praėjus 72 valandoms nuo gimimo (11, 26). Likusiuose 2-uose tyrimuose buvo analizuojami naujagimių, kuriems patvirtintos ankstyvosios ir vėlyvosios pradžios sepsio diagnozės, duomenys (7, 12). Toliau pateikiami visų tyrimų aprašymai ir pagrindiniai rezultatai.

Neapolio mieste (Italijoje) 2013-2016 metais prospektyvinio vieno centro kohortinio tyrimo metu Montaldo ir kolegų (30) tyrė neišnešiotus naujagimius, gimusius iki 34 nėštumo savaitės. Montaldo ir kiti analizavo ne tik P-SEP koncentracijos rezultatus, bet ir CRB bei PCT vertes iš karto po naujagimio gimimo ir patekimo į naujagimių intensyvios terapijos skyrių (T0), praėjus 12 (T12), 24 (T24) ir 48 (T48) gyvenimo valandoms. Tyrimo metu buvo analizuojami 70 pacientų duomenys, kurie buvo suskirstyti į 2 grupes: patvirtintas sepsis ir naujagimiai be infekcijos požymių. Sepsio diagnozės buvo patvirtintos kraujo pasėlio tyrimais. Remiantis naujagimių intensyvios terapijos skyriaus gairėmis, visi į skyrių patekę naujagimiai gavo gydymą plataus spektro antibiotikais (amoksicilinu su klavurano rūgštimi bei tobramicinu). Atlikus mikrobiologinius tyrimus, 32 sepsio grupėje buvusiems pacientams buvo nustatyti sepsio sukėlėjai: *Escherichia coli* (50 %; n = 16), *Klebsiella pneumoniae* (22 %; n = 7), B grupės streptokokas (22 %; n = 7) bei koaguliazė neigiamas stafilokokas (6 %; n = 2).

6 lentelė. Montaldo ir kolegų tyrimo rezultatai (30).

		Biožymuo					
		P-SEP (pg/ml)		CRB (mg/l)		PCT (ng/ml)	
		Sepsio grupė	Sveikųjų grupė	Sepsio grupė	Sveikųjų grupė	Sepsio grupė	Sveikųjų grupė
Laikas	T0	598	328	1,8	1,3	0,6	0,5
	T12	802	385	11	3,5	12,2	6,0
	T24	1 228	504	19	4,4	20,3	7,2
	T48	979	476	22	5,2	12,8	3,5

Kraujo tyrimams atlikti buvo paimtas 1 ml naujagimio kraujo. Tyrimo metu nustatyta, jog P-SEP koncentracija buvo aukštesnė naujagimių, kuriems diagnozuotas ankstyvosios pradžios sepsis, grupėje. Tyrimo rezultatai pateikti 6 lentelėje. Sepsio grupėje P-SEP koncentracijos mediana T0 buvo 598 pg/ml; T12 – 802 pg/ml, T24 – 1 228 pg/ml, T48 – 979 pg/ml. Tuo tarpu naujagimių be infekcijos požymių atitinkamai 328 pg/ml, 385 pg/ml, 504 pg/ml bei 476 pg/ml. CRB koncentracijos mediana sepsio grupėje T0 buvo 1,8 mg/l, T12 – 11 mg/l, T24 – 19 mg/l, T48 – 22 mg/l. Naujagimių be infekcijos požymių atitinkamai 1,3 mg/l, 3,5 mg/l, 4,4 mg/l bei 5,2 mg/l. Šio tyrimo metu taip pat buvo išmatuota PCT koncentracijos mediana. Sepsio grupėje T0 laikotarpiu ji buvo 0,6 ng/ml, T12 – 12,2 ng/ml, T24 – 20,3 ng/ml, T48 – 12,8 ng/ml. Naujagimių be infekcijos požymių atitinkamai 0,5 ng/ml, 6 ng/ml, 7,2 ng/ml bei 3,5 ng/ml. Kaip matome, P-SEP koncentracija skyrėsi tarp grupių nuo pirmojo tyrimo atlikimo, t.y. nuo gimimo ir patekimo į intensyvios terapijos skyrių. Praėjus 12 valandų sepsio grupės naujagimių P-SEP koncentracija buvo dvigubai didesnė nei naujagimių be infekcijos požymių grupėje. Reikšmingiausias skirtumas tarp grupių buvo stebimas praėjus 24 valandoms. Tuo tarpu, pirmasis CRB ir PCT koncentracijų tarp grupių skirtumas buvo stebimas praėjus bent 12 valandų. Iš karto po gimimo paimtų kraujo tyrimų CRB ir PCT koncentracijų rezultatai nesiskyrė. Sveikųjų naujagimių grupėje buvo stebimas fiziologinis PCT koncentracijos padidėjimas, būdingas neišnešiotiems naujagimiams pirmosiomis 24 gyvenimo valandomis. Autorių teigimu, P-SEP yra tinkamas biožymuo ankstyvosios pradžios sepsio diagnostikai neišnešiotiems naujagimiams, kadangi koncentracijų skirtumas stebimas nuo pirmųjų gyvenimo valandų.

Pospisilova ir kolegų (1) Čekijoje 2018-2020 metais atliktame tyrime dalyvavo 184 naujagimiai, iš kurių 31 gimė tarp 34 ir 36 nėštumo savaitės. Visi dalyviai buvo suskirstyti į 2 grupes: 156 su įtariama infekcija ir 28 sveiki vaikai. Remiantis rizikos faktoriais, klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų rezultatais naujagimiai su įtariama infekcija buvo suskirstyti į aukštos, vidutinės ir žemos infekcijos rizikos grupes. Rizikos faktoriais buvo motinai nustatyta B grupės streptokoko infekcija, klinikiniai arba histologiniai chorioamniolito požymiai, priešlaikinis vaisiaus dangalų plyšimas, gestacinis amžius mažesnis nei 37 nėštumo savaitės. Klinikiniai simptomai, kuriuos tyrėjai vertino, buvo respiracinio distreso arba apnėjos požymiai, tachikardija ir bradikardija, hipotenzija, hipotermija ir hipertermija, letargija ir padidėjęs dirglumas, vėmimas. Skirstydami naujagimius į rizikos grupes tyrimo autoriai taip pat vertino laboratorinių tyrimų rezultatus: leukocitų skaičiaus sumažėjimą ir CRB padidėjimą. Į žemą rizikos grupę pateko naujagimiai, kuriems pasireiškė bent vienas rizikos faktorius. Į vidutinės rizikos grupę pateko naujagimiai, kuriems pasireiškė bent vienas rizikos faktorius ir CRB padidėjimas arba klinikiniai simptomai. Tuo tarpu į aukštos rizikos grupę pateko rizikos faktorius turintys pacientai, kuriems pasireiškė klinikiniai simptomai ir nustatytas CRB padidėjimas.

Kaip ir anksčiau aprašytame Montaldo ir kitų (30) atliktame tyrime, buvo analizuojami P-SEP, CRB bei PCT koncentracijų pokyčiai. Autoriai taip pat nagrinėjo IL-6 kitimą laike. Pospisilova ir bendraautorai analizavo šiuos biožymenis naujagimiui gimus (T0), praėjus 12-36 valandoms (T1-36) ir 48-72 valandoms (T48-72) nuo gimimo. Tyrimo metu nustatyta, jog P-SEP koncentracijos mediana naujagimiui gimus (T0) buvo aukštesnė ir siekė 766 pg/ml aukštos rizikos grupėje lyginant ją su žemos rizikos grupe, kurioje P-SEP koncentracijos mediana buvo 466 pg/ml. Sveikųjų naujagimių P-SEP koncentracija siekė 445 pg/ml. Kaip matome, sveikųjų naujagimių P-SEP koncentracijos mediana mažai skyrėsi nuo žemos rizikos grupės. Tuo tarpu vidutinės rizikos grupėje P-SEP koncentracijos mediana buvo 592 pg/ml. Ribinė P-SEP vertė, kuriai esant galima patvirtinti sepsio diagnozę, buvo 695 pg/ml.

CRB koncentracija, išmatuota iš karto po gimimo, smarkiai skyrėsi tarp aukštos rizikos grupėje buvusių ir sveikųjų naujagimių. Jų medianos buvo atitinkamai 11,4 mg/l ir 0,2 mg/l. Vidutinės ir mažos rizikos grupėse CRB koncentracijos medianos buvo panašūs: 1 mg/l ir 0,6 mg/l. Kaip matome, didžiausias skirtumas buvo stebimas tarp aukštos ir žemos rizikos grupių. IL-6 koncentracija taip pat smarkiai skyrėsi tarp žemos ir aukštos rizikos grupių.

Tyrimo metu nustatyta, jog P-SEP yra tinkamas biožymuo neišnešiotų ir išnešiotų naujagimių ankstyvojo sepsio diagnostikai tais atvejais, kai rezultatai yra vertinami kartu su IL-6 ir CRB. Šių trijų biomarkerių kombinacija gali būti naudojama žemos ir vidutinės rizikos grupėse esančių naujagimių sepsio diagnozės atmetimui. PCT yra mažiausiai informatyvus rodiklis sepsio diagnostikoje.

Hincu ir kolegų (24) 2019-2024 metais Rumunijoje atlikto prospektyvinio kohortinio tyrimo metu buvo analizuojami naujagimių, kuriems diagnozuotas ankstyvosios pradžios sepsis, tyrimų rezultatai, norint sumažinti perteklinį antibiotikų vartojimą. Mokslininkai teigė, jog naujagimiams sepsio diagnozę patvirtinama teigiamo pasėlio rezultatu, tačiau pasėlio rezultatų reikia laukti 36-48 valandas, tad naujagimiams dažnai skiriami antibiotikai profilaktiniais tikslais, kas sukelia daug šalutinių reiškinių. Iš viso šiame tyrime dalyvavo 122 naujagimiai, gimę ne anksčiau nei 28 nėštumo savaitę. Pacientai buvo suskirstyti į 2 grupes: 68 naujagimiai su nustatyta sepsio diagnoze ir 54 sveiki vaikai. Kaip ir anksčiau aprašytų tyrimų metu (Montaldo ir kolegų (30) bei Pospisilovos ir bendraautorų (1)), buvo tirtos P-SEP, PCT ir IL-6 koncentracijos naujagimių kraujyje. Taip pat šiame tyrime papildomai buvo analizuojami biomarkerio endokano rezultatai. Biožymenys buvo analizuojami pirmosiomis 12 gyvenimo valandomis (T0-12), praėjus 24-48 valandoms (T24-48) ir 72-96 valandoms (T72-96) nuo gimimo. Tyrimo rezultatai pateikti 7 lentelėje. Sepsio grupėje vidutinė P-SEP koncentracija T0-12 buvo 24 650 pg/ml; T24-48 – 41 500 pg/ml, T72-96 – 19 520 pg/ml. Tuo tarpu sveikų naujagimių atitinkamai 9 440 pg/ml, 14 270 pg/ml bei 13 990 pg/ml. Kaip matome, naujagimių su nustatyta sepsio diagnoze grupėje P-SEP koncentracijos padidėjimas buvo

stebimas jau pirmosiomis 12 gyvenimo valandomis, o reikšmingą padidėjimą pasiekė praėjus 24-48 valandoms. Vėliau P-SEP koncentracija pradėjo mažėti. Sepsio grupėje vidutinė PCT koncentracija T0-12 buvo 21,65 ng/ml; T24-48 – 27,07 ng/ml, T72-96 – 5,18 ng/ml. Tuo tarpu sveikų naujagimių grupėje atitinkamai 3,63 ng/ml, 7,69 ng/ml bei 1,72 ng/ml. Kaip matome, naujagimių su patvirtinta sepsio diagnoze grupėje PCT, kaip ir P-SEP, koncentracijos padidėjimas buvo stebimas pirmosiomis gyvenimo valandomis. PCT koncentracija pasiekė piką 24-48 gyvenimo valandą, o 72-96 gyvenimo valandą reikšmė ženkliai sumažėjo. Vidutinė IL-6 koncentracija sepsio grupėje T0-12 buvo 939,83 pg/ml; T24-48 – 878,11 pg/ml, T72-96 – 907,60 pg/ml. Tuo tarpu sveikų naujagimių grupėje atitinkamai 138,81 pg/ml, 178,46 pg/ml bei 118,59 pg/ml. Kaip stebime, IL-6 koncentracija sepsio grupėje buvo keliskart didesnė negu sveikųjų vaikų grupėje. Verta atkreipti dėmesį, jog priešingai nei P-SEP ir PCT, IL-6 koncentracija tiek sepsio grupėje, tiek sveikų vaikų grupėje mažai kito pirmosiomis 96 gyvenimo valandomis.

7 lentelė. Hincu ir kolegų tyrimo rezultatai (24).

		Biožymuo					
		P-SEP (pg/ml)		PCT (ng/ml)		IL-6 (pg/ml)	
		Sepsio grupė	Sveikųjų grupė	Sepsio grupė	Sveikųjų grupė	Sepsio grupė	Sveikųjų grupė
Laikas	T0-12	24 650	9 440	21,65	3,63	939,83	138,81
	T24-48	41 500	14 270	27,07	7,69	878,11	178,46
	T72-96	19 520	13 990	5,18	1,72	907,60	118,59

Hincu ir bendraautorių tyrimo metu nustatyta, jog PCT rezultatai 0-12 val. ir 24-48 val. pasižymėjo geriausiu jautrumu ir specifiškumu diagnozuojant sepsį. Tuo tarpu P-SEP pasižymėjo geriausiu diagnostiniu patikimumu 24-48 val. Tyrimo autoriai padarė išvadą, jog P-SEP koncentracija esant sepsio įtarimui turėtų būti vertinama kartu su PCT tyrimo rezultatais, bet ne atskirai.

8 lentelė. Hincu ir kolegų tyrimo rezultatai (24).

	Biožymuo					
	P-SEP (pg/ml)		PCT (ng/ml)		IL-6 (pg/ml)	
	Sepsio grupė	Sveikųjų grupė	Sepsio grupė	Sveikųjų grupė	Sepsio grupė	Sveikųjų grupė
Virkštelė	12 390	7 050	3,95	0,47	529,01	120,87

Hincu ir kolegų (24) atliktame tyrime taip pat buvo nustatytos P-SEP, PCT ir IL-6 koncentracijos virkštelės venos kraujyje. Tyrimo rezultatai pateikti 8 lentelėje. Tyrimo metu nustatyta, jog sepsio grupėje vidutinė P-SEP koncentracija virkštelės kraujyje buvo 12 390 pg/ml, PCT koncentracija buvo 3,95 ng/ml, o IL-6 529,01 pg/ml. Tuo tarpu sveikųjų vaikų grupėje P-SEP koncentracija virkštelės kraujyje buvo 7 050 pg/ml, PCT – 0,47 ng/ml, o IL-6 – 120,87 pg/ml. Kaip matome, P-SEP koncentracija virkštelės venos kraujyje ir kraujyje, paimtame iš karto po gimimo, skyrėsi tarp sepsio ir sveikųjų vaikų grupių. Priolo ir kolegų (21) savo tyrime skyrė daugiau dėmesio šio skirtumo analizei.

Priolo ir kolegų (21) 2019-2021 metais Italijos Romos mieste atlikto prospektyvinio vieno centro pilotinio tyrimo metu buvo analizuojama P-SEP koncentracija virkštelėje ir naujagimių kraujyje. Buvo siekiama nustatyti, ar virkštelės kraujo P-SEP koncentracijos tyrimai leistų nuspėti ankstyvosios pradžios sepsį bei sumažinti nereikalingų intervencijų naujagimiams skaičių, o taip pat minimizuoti profilaktinį antibiotikų vartojimą. Tyrime dalyvavo 93 naujagimiai, gimę tarp 24 ir 42 savaičių: 29 neišnešioti ir 64 išnešioti. Visų tiriamųjų P-SEP koncentracijos mediana virkštelės kraujyje gimimo metu buvo 491 pg/ml. Verta atkreipti dėmesį, jog virkštelės venos kraujo P-SEP koncentracijos mediana naujagimių, kuriems pasireiškė klinikiniai sepsio simptomai, buvo 909 pg/ml, t.y. beveik dvigubai didesnė nei apskaičiuota bendra tiriamųjų grupės mediana. Tuo tarpu naujagimių, kuriems nepasireiškė klinikiniai sepsio simptomai, P-SEP koncentracijos mediana buvo 467 pg/ml, t.y. mažai skyrėsi nuo nustatytos visų tiriamųjų reikšmės. Tyrimo metu nustatyta, kad virkštelės venos kraujo P-SEP koncentracija nepriklausė nuo gestacinio amžiaus: išnešiotų naujagimių mediana buvo 506 pg/ml, tuo tarpu neišnešiotų - 459 pg/ml. Priolo ir bendraautorių tyrimo metu dažniausi, nustatyti net 70 procentų atvejų, naujagimių sepsio sukėlėjai buvo mikroorganizmai, kolonizuojantis gimdymo takus: B grupės streptokokas ir *Escherichia coli*. Tyrėjai teigė, jog naujagimių, kuriems po gimimo nustatytas ankstyvosios pradžios sepsis, P-SEP koncentracija virkštelės venos kraujyje yra didesnė nei sveikųjų naujagimių. Tačiau verta atkreipti dėmesį, jog kadangi šio tyrimo metu neišnešiotų ir išnešiotų naujagimių rezultatai buvo analizuojami kartu, reikėtų atlikti daugiau tyrimų atskiriant šias dvi tiriamųjų grupes.

Dierikx ir bendraautorių (22) 2018-2021 metais Nyderlandų Karalystėje atlikto prospektyvinio daugiacentrio stebėjimo kohortinio tyrimo metu buvo analizuojama P-SEP koncentracija virkštelės venos ir naujagimio periferinės venos kraujyje. Tyrime dalyvavo 333 naujagimiai: 164 išnešioti ir 169 neišnešioti, gimę iki 32 nėštumo savaitės. Ankstyvosios pradžios sepsio diagnozė buvo patvirtinta 80 naujagimių: 65 išnešiotiems ir 15 neišnešiotų. Kaip ir ankstesni tyrėjai (24), Dierikx ir kiti tyrimo metu siekė sumažinti profilaktinį antibiotikų vartojimą tarp naujagimių, kuriems įtariamas sepsis. Kadangi perteklinis antibiotikų vartojimas didina rezistentiškumo antibiotikams atsiradimą bei nekrotizuojančio enterokolito neišnešiotiems

naujagimiams riziką, o taip pat turi įtakos ilgalaikių komplikacijų, tokių kaip bronchinė astma ar nutukimas, atsiradimui, tyrėjai siekė išsiaiškinti, ar P-SEP yra tinkamas biožymuo ankstyvosios pradžios sepsio diagnostikai.

Tyrimo metu nustatyta, jog P-SEP koncentracija kraujyje, paimtame iškart po gimimo, buvo nežymiai aukštesnė išnešiotų naujagimių, kuriems diagnozuotas sepsis, kraujyje, lyginant su kontroline sveikųjų vaikų grupe. Nebuvo nustatyta reikšmingo koncentracijų skirtumo tarp virkštelės venos kraujo P-SEP reikšmės ir P-SEP koncentracijos kraujo mėginyje, paimtame iškart po gimimo. Tuo tarpu, neišnešiotų naujagimių, kuriems diagnozuotas sepsis, kraujyje P-SEP koncentracija buvo žymiai aukštesnė lyginant su kontroline sveikųjų vaikų grupe. Ribinė P-SEP vertė, kuriai esant galima patvirtinti sepsio diagnozę, buvo 645 pg/ml. Neišnešiotų naujagimių, kuriems patvirtinta sepsio diagnozė, grupėje taip pat nebuvo nustatyta reikšmingo skirtumo tarp virkštelės venos ir kraujo mėginio, paimto iškart po gimimo, P-SEP koncentracijų. Svarbu atkreipti dėmesį, jog priešingai negu anksčiau aprašytame Montaldo ir kolegų (30) atliktame tyrime, neišnešiotų naujagimių grupėje P-SEP koncentracija mažai kito pirmosiomis 24 naujagimio gyvenimo valandomis. Dierikx ir bendraautoriai taip pat nustatė CRB koncentraciją naujagimių kraujyje. Ji buvo aukštesnė neišnešiotų ir išnešiotų naujagimių, kuriems diagnozuotas ankstyvosios pradžios sepsis, kraujo serume pirmąsias 48 valandas nuo ankstyvosios pradžios sepsio pasireiškimo lyginant su kontroline sveikųjų vaikų grupe. Remdamiesi atlikto tyrimo rezultatais, tyrėjai teigė, kad biožymuo P-SEP yra tinkamas ankstyvosios pradžios sepsio diagnostikai neišnešiotiems naujagimiams ir galėtų sumažinti perteklinį antibiotikų vartojimą ankstyvosios pradžios sepsio profilaktikos tikslais. Tačiau virkštelės venos kraujo P-SEP koncentracijos tyrimas yra netinkamas ankstyvosios pradžios sepsio diagnostikai neišnešiotiems naujagimiams. Dierikx ir bendraautorių tyrimo rezultatai skyrėsi nuo Hincu ir kolegų (24) bei Priolo ir kitų (21) atliktų tyrimų rezultatų, rodžiusių, jog virkštelės venos kraujo P-SEP koncentracija sepsio grupėje buvo didesnė negu sveikųjų naujagimių grupėje.

Degirmencioglu ir kolegų (11) 2018 metais Turkijoje atliktame vieno centro atvejo kontrolės tyrime buvo analizuojama biožymenų P-SEP, CRB, IL-6 ir fetuino-A koncentracijos naujagimių, kuriems nustatytas vėlyvosios pradžios sepsis, kraujyje. Tyrime dalyvavo neišnešioti naujagimiai, gimę iki 32 nėštumo savaitės. 55 tiriamieji buvo padalinti į 2 grupes: 26 iš jų buvo patvirtintas sepsio diagnozė, o 29 sudarė sveikųjų grupę. Mažiausiai 0,5 ml kraujo iš periferinės vaiko venos buvo paimta tyrimui atlikti. 26 naujagimiams sepsio diagnozė buvo patvirtinta teigiamu kraujo pasėlio tyrimu. Kaip anksčiau aprašytame Montaldo ir kolegų (30) Italijoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo naujagimiai, gimę iki 34 nėštumo savaitės, šiame tyrime buvo nustatyti dažniausi sepsio sukėlėjai. Gram- bakterijos nustatytos 17-ai iš 26-ių į sepsio grupę įtrauktų pacientų. Dažniausi vėlyvosios pradžios sepsio sukėlėjai buvo *Klebsiella pneumoniae* (41 %; n = 7), *Escherichia coli* (29 %; n = 5), *Acinetobacter baumannii* (18 %; n = 3), *Pseudomonas aeruginosa* (6 %; n = 1) bei *Serratia*

marcestens (6 %; n = 1). Likusiems 9 tiriamiesiems buvo nustatytas Gram+ sepsio sukėlėjas *Staphylococcus epidermidis*. Svarbu atkreipti dėmesį, jog Montaldo ir kolegų (30) atliktame tyrime dažniausiai nustatyti sepsio sukėlėjai taip pat buvo *Escherichia coli* (50 %; n = 16), *Klebsiella pneumoniae* (22 %; n = 7).

9 lentelė. Degirmencioglu ir kolegų tyrimo rezultatai (11).

Biožymuo							
P-SEP (pg/ml)		CRB (mg/l)		IL-6 (pg/ml)		Fetuin-A (ng/ml)	
Sepsio grupė	Sveikųjų grupė	Sepsio grupė	Sveikųjų grupė	Sepsio grupė	Sveikųjų grupė	Sepsio grupė	Sveikųjų grupė
1 583	426	24,84	2,25	190	13,60	32,66	31,33

Degirmencioglu ir bendraautorai nenustatė biomarkerių P-SEP, CRB, IL-6 ir fetuino-A koncentracijų skirtumo tarp Gram- ir Gram+ bakterijų sukkelto sepsio grupių. Fetuino-A koncentracijų vidurkiai abiejose tiriamųjų grupėse buvo panašūs: sepsio grupėje 32,66 ng/ml, o sveikųjų vaikų grupėje 31,33 ng/ml. Tuo tarpu jau pirmojo kraujo paėmimo metu žymus P-SEP, CRB ir IL-6 koncentracijų padidėjimas buvo stebimas tarp vaikų, kuriems patvirtinta sepsio diagnozė, lyginant juos su sveikųjų pacientų grupe. Tyrimo rezultatai pateikti 9 lentelėje. Sepsio grupėje P-SEP koncentracijos mediana buvo 1 583 pg/ml, CRB vidurkis – 24,84 mg/l, IL-6 mediana – 190 pg/ml. Sveikųjų vaikų grupėje P-SEP koncentracijos mediana buvo 426 pg/ml, CRB vidurkis – 2,25 mg/l, IL-6 mediana – 13,6 pg/ml. Verta atkreipti dėmesį, jog panašūs rezultatai buvo nustatyti anksčiau aprašytuose tyrimuose. Montaldo ir kolegų (30) nustatė P-SEP ir CRB koncentracijų skirtumą tarp vaikų, kuriems diagnozuotas sepsis, ir sveikųjų tiriamųjų grupės. Tuo tarpu Hincu ir bendraautorai (24) atlikto tyrimo metu nustatė P-SEP ir IL-6 koncentracijų skirtumą tarp vaikų, kuriems buvo diagnozuotas sepsis, ir kontrolinės grupės. Kadangi biožymens P-SEP koncentracijos padidėjimas sepsio grupėje lyginant su sveikųjų naujagimių grupe buvo stebimas nuo pirmojo kraujo mėginio paėmimo, Degirmencioglu ir kiti padarė išvadą, kad P-SEP tinkamas biožymuo vėlyvosios pradžios sepsio diagnostikai neišnešiotiems naujagimiams.

Auriti ir kiti (26) 2021-2023 metais prospektyvinio daugiacentrio stebėjimo kohortinio tyrimo metu nagrinėjo dviejų Italijos miestų (Romos ir Taorminos) ligoninių pacientų tyrimų rezultatus. Buvo nagrinėtos biomarkerių P-SEP, CRB ir PCT reikšmės pacientams patekus į vaikų intensyviosios terapijos skyrių (T0-0), praėjus 48 valandoms (T2-48) ir 7 dienoms (T3-7) nuo klinikinių simptomų pradžios. Pacientams, kuriems buvo patvirtinta vėlyvosios pradžios sepsio diagnozė, biožymenų tyrimai papildomai atlikti po diagnozės nustatymo (T1-1). Tyrime dalyvavo 351 vaikai tarp gimimo ir 3 mėnesių amžiaus. Iš jų 54 (15,4 %) gimę iki 34 nėštumo savaitės, 62 (17,6 %) gimę tarp 34 ir 36

nėštumo savaitės ir 235 (67 %) gimę nuo 37 nėštumo savaitės. 166 (47,3 %) tiriamieji pateko į vaikų intensyvios terapijos skyrių pirmosiomis 24 gyvenimo valandomis (A grupė), 101 (28,8 %) pirmąją gyvenimo savaitę (B grupė), 58 (16,5 %) būdami 8 – 30 dienų amžiaus (C grupė), o likusieji 26 (7,4 %) vyresni negu 1 mėnesio amžiaus (D grupė). Tarp tiriamųjų buvo vaikų su įgimtomis širdies ydomis (37 %; n = 130), chirurginėmis anomalijomis (19,1 %; n = 67), patyrusių perinatalinę asfiksiją (10,8 %; n = 38) ir turinčių kitų patologijų (33,1 %; n = 116). 282 tiriamieji sudarė sveikųjų grupę, o 69-iems buvo patvirtinta vėlyvojo sepsio diagnozė. P-SEP koncentracijos nustatymui buvo imama 0,1 ml kraujo iš kulno. Gautų tyrimų rezultatai buvo pakoreguoti atsižvelgiant į tiriamųjų hematokrito vertę. 40 iš 69 tiriamųjų sepsio diagnozė buvo patvirtinta teigiamu kraujo pasėlio tyrimu, iš kurių Gram+ sukėlėjai nustatyti 26 (65 %) atvejų, Gram- 12 (30 %) atvejų. Likusiais 2 (5 %) atvejais sepsį sukėlė grybelinės infekcijos. Svarbu atkreipti dėmesį, jog šiame tyrime, priešingai nei Degirmencioglu ir kolegų (11) bei Montaldo ir kiti (30), tyrėjai nenurodė konkrečių sepsio sukėlėjų pavadinimų.

Auriti ir bendraautorijų atlikto tyrimo metu buvo nagrinėjamas vėlyvosios pradžios sepsio pasireiškimas. Panašiai kaip Dierikx ir bendra autoriai (22), tyrėjai nustatė ribinę P-SEP vertę, kuriai esant galima patvirtinti sepsio diagnozę. Ji siekė 713 pg/ml. Buvo nustatytos P-SEP koncentracijos reikšmės skirtingo amžiaus grupėse hospitalizacijos į intensyviosios terapijos skyrių (T0-0) metu. A grupėje P-SEP koncentracijos mediana buvo 564,5 pg/ml, B grupėje - 514 pg/ml, C grupėje - 439 pg/ml, D grupėje - 358,5 pg/ml. Kaip matome, didžiausia P-SEP koncentracija buvo nustatyta neišnešiotų naujagimių, gimusių iki 34 nėštumo savaitės, kraujo serume. Visų pacientų P-SEP koncentracijos mediana hospitalizacijos į intensyviosios terapijos skyrių metu (T0-0) buvo 518 pg/ml. Vaikų, turinčių įgimtų širdies ydų, P-SEP koncentracijos mediana T0-0 buvo 486 pg/ml, turinčių chirurginių anomalijų – 578 pg/ml, patyrusių perinatalinę asfiksiją – 566 pg/ml, turinčių kitų patologijų – 513 pg/ml. Kaip matome, nestebima reikšmingo P-SEP koncentracijos skirtumo tarp skirtingų grupių. Tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas sepsis, P-SEP koncentracija T0-0 buvo 575 pg/ml, T1-1 – 904 pg/ml, T2-48 - 888 pg/ml, T3-7 sumažėjo iki 719 pg/ml. Tyrimo metu taip pat buvo tiriamos CRB ir PCT koncentracijos: vaikams, kuriems buvo patvirtinta sepsio diagnozė, jos padidėjo po 48 val. Tyrimo metu nustatyta, jog P-SEP koncentracija buvo didesnė pirmosiomis 24 gyvenimo valandomis. Koncentracijos padidėjimas taip pat būdingas CRB ir PCT. Auriti ir kolegų teigė, jog P-SEP koncentracijos pagrindinė didėjimo priežastis yra infekcija (mažai įtakojamas kitų veiksnių, tokių kaip įgimtos širdies ydos ar kitos patologijos), todėl šis biožymuo yra tinkamas vėlyvosios pradžios sepsio diagnostikai.

Kumar ir kolegų (7) 2015-2016 metais Indijoje atliktame skerspjūvio tyrime buvo siekama nustatyti biožymens P-SEP reikšmę naujagimių sepsio diagnostikoje. Tyrime dalyvavo 82 tiriamieji: 45 neišnešioti naujagimiai, gimę iki 37 nėštumo savaitės, ir 37 išnešioti naujagimiai. 41 vaikas sudarė

sepsio grupę, iš kurių 24 buvo įtariamas arba nustatytas ankstyvosios pradžios, o 27 vėlyvosios pradžios sepsis. Likusieji 41 sudarė kontrolinę grupę. 19 pacientų sepsio diagnozė buvo patvirtinta teigiamu kraujo pasėlio tyrimu, o likusiems 22 sepsio diagnozė buvo įtariama, remiantis klinikiniais simptomais ir laboratorinių tyrimų rezultatais. Šio tyrimo metu taip pat buvo nustatyti dažniausi sepsio sukėlėjai. Iš 19 nustatytų sepsio sukėlėjų dažniausios buvo Gram- bakterijos (57,8 %; n = 11). Tuo tarpu likę sukėlėjai priklausė Gram+ bakterijų (36,8 %; n = 7) grupei bei grybams (5,3 %; n = 1). Dažniausiai nustatytos bakterijos buvo *Staphylococcus aureus* (31,5 %; n = 6), *Klebsiella pneumoniae* (21 %; n = 4), *Escherichia coli* (15,7 %; n = 3). Verta prisiminti, jog anksčiau aprašytuose Degirmencioglu ir kolegų (11) ir Montaldo ir bendraautorių (30) atliktuose tyrimuose dažniausi nustatyti sepsio sukėlėjai taip pat buvo *Klebsiella pneumoniae* bei *Escherichia coli*.

10 lentelė. Kumar ir kolegų tyrimo rezultatai (7).

		Biožymuo		
		P-SEP (%)	CRB (%)	PCT (%)
Rodiklis	Jautrumas (ankstyvosios pradžios sepsis)	100,00	75,00	79,20
	Jautrumas (vėlyvosios pradžios sepsis)	94,10	88,20	82,40
	Specifiškumas	95,12	97,50	80,49
	Teigiama prognostinė vertė	90,19	91,67	76,74
	Neigiama prognostinė vertė	97,37	82,61	79,49

Kumar ir bendraautorių (7) tyrimo metu buvo nustatyta, jog P-SEP pasižymi didžiausiu jautrumu ankstyvosios ir vėlyvosios pradžios sepsio diagnostikoje lyginant jį su kitais biomarkeriais, tokiais kaip CRB ir PCT. Tyrimo metu nustatyta, jog P-SEP jautrumas ankstyvosios pradžios sepsio diagnostikoje yra 100 %, PCT siekia 79,2 %, o CRB tik 75 %. Tuo tarpu P-SEP jautrumas vėlyvosios pradžios sepsio diagnostikoje yra 94,1 %, CRB siekia 88,2 %, o PCT tik 82,4 %. P-SEP specifiškumas siekia 95,12 % ir yra mažesnis nei CRB (97,5 %), tačiau didesnis nei PCT (80,49 %). P-SEP teigiama prognostinė vertė siekė 90,19 %, CRB – 91,67 %, o PCT – 76,74 %. Tuo tarpu P-SEP neigiama prognostinė vertė buvo 97,37 %, CRB – 82,61 %, o PCT – 79,49 %. Tyrimo rezultatai pateikti 10 lentelėje. Remiantis tyrimo rezultatais autoriai teigė, jog P-SEP pasižymi geresne diagnostine verte nei CRB ir PCT ir gali būti naudojamas naujagimių sepsio diagnostikoje. Tyrėjų teigimu, kadangi P-SEP pasižymi aukšta neigiama prognostine verte (97,37 %), jis yra tinkamas sepsio diagnozės atmetimui.

El-Madbouly ir kolegų (12) 2017-2018 metais Kairo mieste Egipte atlikto atvejo kontrolės tyrimo metu nagrinėjo P-SEP reikšmę naujagimių sepsio diagnostikoje. Tyrime dalyvavo 60 išnešiotų naujagimių: 30 sudarė sepsio grupę, 30 kontrolinę grupę. Sepsio grupėje 17 (56,7 %) naujagimių

buvo nustatytas ankstyvosios pradžios sepsis, o 13 (43,4 %) patvirtinta vėlyvojo sepsio diagnozė. Kraujo tyrimams atlikti buvo paimti 2 ml naujagimio kraujo. Teigiamo kraujo pasėlio rezultatai buvo gauti 90 % atvejų. Priešingai nei anksčiau aprašytuose tyrimuose, didžiąją dalį (90 %) nustatytų bakterijų priklausė Gram+ grupei. Gram- bakterijos buvo identifikuotos tik 10 % atvejų. Dažniausiai išskirti Gram- sepsio sukėlėjai buvo *Klebsiella pneumoniae* (44,4 %), koaguliazei neigiamas stafilokokas (26,0 %) ir *Acinetobakter baumannii* (22,2 %). Likusiais 7,4 % atvejų buvo identifikuoti keli mikroorganizmai. Šiame tyrime nustatyti dažniausi sepsio sukėlėjai skiriasi nuo nustatytų anksčiau aprašytuose studijose: Degirmencioglu ir kolegų (11), Montaldo ir bendraautorių (30) bei Kumar ir kitų (7) atliktuose tyrimuose dominavo Gram- mikroorganizmai.

El-Madbouly ir kolegų (12) nustatė reikšmingą P-SEP koncentracijos skirtumą tarp sepsio ir kontrolinės grupės. Tyrimo rezultatai pateikti 11 lentelėje. Naujagimių, kuriems diagnozuotas sepsis, vidutinė P-SEP koncentracija kraujo plazmoje buvo 3 394 pg/ml. Tuo tarpu kontrolinėje grupėje ji siekė tik 560,6 pg/ml, t.y. buvo kelis kartus mažesnė. Tyrimo autoriai taip pat apskaičiavo P-SEP tyrimo jautrumą – jis siekė 100 %. Tuo tarpu specifiškumas buvo 86,7 %. Toks pats tyrimo jautrumas diagnozuojant ankstyvosios pradžios sepsį buvo nustatytas anksčiau aprašytame Kumar ir bendraautorių (7) Indijoje atliktame tyrime. Verta paminėti, jog specifiškumas buvo didesnis ir siekė 95,12 %. Abiejuose tyrimuose nustatyta aukšta P-SEP neigiama prognostinė vertė: Kumar ir kolegų (7) tyrime ji siekė 97,37 %, El-Madbouly ir bendraautorių - 100 %. Taigi, remiantis atliktų tyrimų rezultatais galima teigti, jog biožymuo P-SEP yra tinkamas sepsio diagnozės atmetimui.

Tyrimo metu El-Madbouly ir bendraautoriai taip pat nustatė CRB tyrimo jautrumą (85,2 %), specifiškumą (39 %), teigiamą prognostinę vertę (67,6 %) ir neigiamą prognostinę vertę (64 %). Kaip matome, gauti rezultatai smarkiai skiriasi nuo anksčiau aprašytų Kumar ir kolegų (7) atlikto tyrimo, kuriame CRB tyrimo specifiškumas buvo ženkliai didesnis ir siekė 97,5%, teigiama prognostinė vertė buvo 91,67 %, o neigiama prognostinė vertė – 82,61 %.

11 lentelė. El-Madbouly ir kolegų tyrimo rezultatai (12).

		Biožymuo	
		P-SEP (%)	CRB (%)
Rodiklis	Jautrumas	100,00	85,20
	Specifiškumas	86,70	39,00
	Teigiama prognostinė vertė	84,40	67,60
	Neigiama prognostinė vertė	100,00	64,00

3.2 Vyresnių vaikų tyrimų rezultatai

Anksčiau aprašytų 9-ių į šią sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų autoriai nagrinėjo biožymens P-SEP reikšmę tik naujagimių sepsio diagnostikoje. Toliau pateiktuose 5-ių studijų aprašymuose buvo analizuojami jau skirtingo amžiaus pacientų tyrimų rezultatai. Bendras likusiuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų skaičius buvo 487 pacientai. Tiriamųjų amžius svyravo nuo 1 mėnesio iki 18 metų.

Maham ir bendraautorių (6) 2020-2021 metais Pakistane atliktame skerspjūvio tyrime dalyvavo vaikai nuo 4 savaičių iki 12 metų amžiaus. Remiantis teigiamais kraujo pasėlio tyrimo rezultatais 57 tiriamieji buvo suskirstyti į 2 grupes: 22 sudarė grupę pacientų, kuriems buvo patvirtinta sepsio diagnozė, o likusieji 35 sudarė sveikųjų pacientų grupę. P-SEP koncentracijos nustatymui ir kraujo pasėlio tyrimo atlikimui buvo paimta 5-6 ml kraujo iš tiriamųjų venos arba arterijos. Tyrimo metu nustatyta, jog dažniausios sepsio priežastys buvo pneumonija (59 %), meningitas (27 %) ir gastroenteritas (14 %). Maham ir kolegos nustatė, jog nepriklausomai nuo tiriamųjų amžiaus ribinė P-SEP koncentracijos reikšmė yra 600 pg/ml. Nustatyta, jog P-SEP tyrimo jautrumas yra 72,73 %, specifiškumas 71,43 %, teigiama prognostinė vertė 62 %, o neigiama prognostinė vertė 81 %. Tyrimo rezultatai pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. Maham ir kolegų tyrimo rezultatai (6).

		Biožymuo
		P-SEP (%)
Rodiklis	Jautrumas	72,73
	Specifiškumas	71,43
	Teigiama prognostinė vertė	62,00
	Neigiama prognostinė vertė	81,00

Maham ir bendraautorių tyrimo rezultatai skyrėsi nuo Kumar ir kitų (7) atlikto tyrimo rezultatų, kuriame buvo teigta, jog P-SEP jautrumas diagnozuojant naujagimių ankstyvosios pradžios sepsį yra 100 %, o vėlyvosios pradžios sepsį 94,1 %. Nustatytas P-SEP specifiškumas buvo 95,12 %, o neigiama prognostinė vertė siekė 97,37 %. El-Madbouly ir kolegų (12) atliktame tyrime taip pat P-SEP jautrumas diagnozuojant ankstyvosios pradžios sepsį buvo 100 %, tuo tarpu specifiškumas siekė 86,7 %, teigiama prognostinė vertė buvo 84,4 %, o neigiama prognostinė vertė – 100 %. Apibendrinant galima teigti, jog P-SEP koncentracijos tyrimas yra jautresnis, specifiškesnis ir pasižymintis aukštesne neigiama prognostine verte naujagimių populiacijoje negu vyresnio amžiaus vaikų.

Knezevic-Rangelov ir kitų (51) 2017 metais Serbijoje atlikto retrospektyvinio skerspjūvio tyrimo metu buvo analizuojami vaikų nuo 1 mėnesio iki 5 metų amžiaus duomenys. Tyrime dalyvavo 80 vaikų, kurie buvo suskirstyti į 2 grupes: 36 buvo patvirtinta sepsio diagnozė, o 44 sudarė sveikųjų grupę. Sepsio grupėje esantiems pacientams buvo nustatyti šie mikroorganizmai: *Klebsiella spp.* (21 %; n = 5), *Staphylococcus spp.* (16,6 %; n = 4), *Escherichia coli* (16,5 %; n = 4), *Pseudomonas spp.* (8,3 %; n = 2), *Enterococcus spp.* (8,3 %; n = 2), *Streptococcus pneumoniae* (8,3 %; n = 2), *Salmonella enteritidis* (4,2 %; n = 1), *Micrococcus luteus* (4,2 %; n = 1), *Streptococcus beta-haemolyticus* (4,2 %; n = 1), *Serratia spp.* (4,2 %; n = 1) ir *Neisseria meningitidis* (4,2 %; n = 1). Verta atkreipti dėmesį, jog dažniausi sepsio sukėlėjai, nustatyti anksčiau aprašytuose naujagimių populiaciją nagrinėjusiose studijose (Kumar ir kolegų (7), Degirmencioglu ir kitų (11), Montaldo ir bendraautoriai (30)), taip pat buvo *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.* ir *Escherichia coli*.

13 lentelė. Knezevic-Rangelov ir kolegų tyrimo rezultatai (51).

		Biožymuo		
		P-SEP (%)	CRB (%)	PCT (%)
Rodiklis	Jautrumas	55,60	63,90	61,80
	Specifiškumas	88,60	75,00	100,00

Knezevic-Rangelov ir bendraautoriai tyrimo metu analizavo P-SEP, CRB ir PCT reikšmes. Tyrėjai nustatė, jog ribinė P-SEP koncentracijos reikšmė buvo 319,5 pg/ml. Tyrimo rezultatai pateikti 13 lentelėje. Nustatytas P-SEP tyrimo jautrumas buvo 55,6 %, o specifiškumas 88,6 %. CRB tyrimo jautrumas siekė 63,9 %, specifiškumas – 75 %. Tuo tarpu nustatytas PCT tyrimo jautrumas buvo 61,8 %, specifiškumas – 100 %. Kaip matome, skirtingose studijose rezultatai smarkiai skyrėsi. Maham ir bendraautorių atliktoje studijoje ribinė P-SEP reikšmė buvo beveik dvigubai didesnė (600 pg/ml), tyrimo jautrumas buvo didesnis (72,73 %), o specifiškumas mažesnis (71,43 %) (6). Kumar ir kolegų (7) atliktame tyrime buvo nustatytas didesnis CRB jautrumas diagnozuojant ankstyvosios pradžios sepsį (75 %) bei vėlyvosios pradžios sepsį (88,2 %). CRB specifiškumas buvo didesnis ir siekė 97,5 %. Taip pat skyrėsi PCT tyrimo jautrumas. Ankstyvosios pradžios sepsio diagnostikoje jis siekė 79,2 %, vėlyvosios – 82,4 %. PCT specifiškumas buvo mažesnis (80,49 %). Remdamiesi tyrimo rezultatais, Knezevic-Rangelov ir kolegos padarė išvadą, jog P-SEP rezultatai sepsio diagnostikoje negali būti vertinami atskirai, t.y. P-SEP yra tinkamas biožymuo sepsio diagnostikai, jeigu jis yra vertinamas kartu su klinikiniais paciento simptomais ir kitais rodikliais.

Hassuna ir kolegų (15) 2019 metais Egipte atlikto atvejo kontrolės tyrimo metu buvo analizuojamos biožymens P-SEP reikšmės nustatčius sepsį ir diagnozavus SIRS. Taip pat buvo nustatyta CRB ir PCT koncentracija vaikų kraujo serume. Tyrime dalyvavo 132 vaikai nuo 1 iki 4

metų amžiaus. Tiriamieji buvo suskirstyti į 3 grupes: 58 diagnozuotas sepsis arba septinis šokas, 24 nustatytas SIRS, o likusieji 50 sudarė kontrolinę sveikųjų vaikų grupę. Tyrimo metu nustatyta, jog antrinis sepsis vaikams dažniausiai pasireiškė po gastroenterito (43,1 %; n = 25) ir pneumonijos (36,2 %; n = 21). Likusiems sepsio grupėje esantiems tiriamiesiems (20,7 %; n = 12) nustatyta centrinės nervų sistemos infekcija. Atlikus kraujo pasėlio tyrimus tyrimus, buvo nustatyti sepsį sukėlę mikroorganizmai. Kaip ir anksčiau aprašytose studijose (7, 11, 30, 51), dažniausiai nustatyti sepsio sukėlėjai buvo *Klebsiella pneumoniae* (27,59 %; n = 16), *Staphylococcus aureus* (24,14 %; n = 14), *Escherichia coli* (20,69 %; n = 12). Taip pat buvo identifikuoti koaguliazė neigiamas stafilokokas (17,24 %; n = 10) bei *Candida albicans* (10,34 %; n = 6). Kaip matome, skirtingose amžiaus grupėse dažniausi sepsio sukėlėjai išlieka tie patys.

14 lentelė. Hassuna ir kolegų tyrimo rezultatai (15).

Biožymuo								
P-SEP (pg/ml)			CRB (mg/l)			PCT (ng/ml)		
Sepsio grupė	SIRS grupė	Kontrolinė grupė	Sepsio grupė	SIRS grupė	Kontrolinė grupė	Sepsio grupė	SIRS grupė	Kontrolinė grupė
440	30	40	26	1	1,7	3,5	0,6	0,62

Tyrimo metu buvo nustatytos P-SEP, CRB ir PCT koncentracijos kraujo serume skirtingose grupėse esantiems pacientams. Tyrimo rezultatai pateikti 14 lentelėje. Sepsio grupėje buvusių tiriamųjų P-SEP koncentracijos mediana buvo 440 pg/ml, SIRS grupėje – 30 pg/ml, kontrolinėje – 40 pg/ml. Sepsio grupėje buvusių tiriamųjų PCT koncentracijos mediana buvo 3,5 ng/ml, SIRS grupėje – 0,6 ng/ml, kontrolinėje – 0,62 ng/ml. Sepsio grupėje buvusių tiriamųjų CRB koncentracijos mediana buvo 26 mg/l, SIRS grupėje – 1 mg/l, kontrolinėje – 1,7 mg/l. Verta atkreipti dėmesį, jog P-SEP, PCT ir CRB koncentracijos buvo ženkliai didesnės sepsio grupėje negu SIRS ir kontrolinėje grupėse. Remiantis tyrimo rezultatais, autoriai padarė išvadą, jog P-SEP yra tinkamas biomarkeris sepsio ir SIRS diagnozių diferenciacijai.

15 lentelė. Hassuna ir kolegų tyrimo rezultatai (15).

		Biožymuo	
		P-SEP (%)	PCT (%)
Rodiklis	Jautrumas	67,24	100,00
	Specifiškumas	83,33	83,33
	Teigiama prognostinė vertė	90,70	93,50
	Neigiama prognostinė vertė	51,30	100,00

Hassuna ir bendraautoriai taip pat nustatė P-SEP ir PCT biožymenų specifiškumą, jautrumą, teigiamas ir neigiamas prostines vertes sepsio diagnostikoje. Tyrimo rezultatai pateikti 15 lentelėje. Nustatyta, jog P-SEP tyrimo jautrumas yra 67,24 %, specifiškumas 83,33 %, teigiama prognostinė vertė 90,7 %, o neigiama prognostinė vertė 51,3 %. Tuo tarpu PCT tyrimo jautrumas yra 100 %, specifiškumas 83,33 %, teigiama prognostinė vertė 93,5 %, o neigiama prognostinė vertė 100 %. Kaip matome, Hassuna ir bendraautorių tyrime nustatytas P-SEP tyrimo jautrumas buvo didesnis nei anksčiau aprašytoje Knezevic-Rangelov ir kolegų (51) atliktoje studijoje, kurioje jis siekė 55,6 %, tačiau abiejų tyrimų metu nustatytas specifiškumas išliko panašus. Priešingai negu anksčiau aprašytame tyrime (51), nustatytas PCT tyrimo jautrumas buvo žymiai didesnis ir siekė 100 %, tuo tarpu specifiškumas buvo mažesnis ir siekė 83,33 %. Kaip matome, skirtingų tyrimų rezultatai skiriasi tarpusavyje.

Algebaly ir kolegų (8) 2016-2017 metais Egipte atlikto atvejo kontrolės tyrimo metu buvo analizuojami į intensyviosios terapijos skyrių patekusių pacientų P-SEP koncentracijos kraujo serume rezultatai. Tyrime dalyvavo 58 vaikai nuo 2 mėnesių iki 11 metų amžiaus. Tiriamieji buvo suskirstyti į 2 grupes: 32 sudarė sepsio, o 26 kontrolinę grupes. Tyrimo metu siekta nustatyti, ar P-SEP yra tinkamas biožymuo sepsio diagnozės patvirtinimui.

P-SEP koncentracija kraujo serume buvo matuojama pirmąją ir trečiąją dieną po pacientų patekimo į intensyviosios terapijos skyrių. Tyrimui atlikti buvo paimta po 5 ml kraujo iš periferinės venos. Pirmąją dieną P-SEP koncentracijos mediana sepsio grupėje buvo 364,90 pg/ml, trečiąją dieną - 384,10 pg/ml. Tuo tarpu kontrolinėje grupėje P-SEP koncentracijos mediana tiek pirmąją, tiek trečiąją dieną siekė 376,85 pg/ml. Kaip matome, nebuvo stebėta ženklaus skirtumo tarp grupės pacientų, kuriems buvo patvirtinta sepsio diagnozė, ir sveikųjų vaikų.

Algebaly ir bendraautoriai taip pat suskirstė tiriamuosius, buvusius sepsio grupėje į 2 papildomas grupes: sepsio ir septinio šoko. Pirmąją dieną P-SEP koncentracijos mediana sepsio grupėje buvo 355,70 pg/ml, tuo tarpu septinio šoko – 394,50 pg/ml. Trečiąją dieną P-SEP koncentracijos mediana sepsio grupėje sumažėjo iki 345,70 pg/ml, tuo tarpu septinio šoko grupėje padidėjo iki 500,60 pg/ml. Remdamiesi rezultatais tyrėjai padarė išvadą, jog P-SEP nėra tinkamas biožymuo sepsio diagnostikai, tačiau jis yra tinkamas sepsio būklės sunkumo vertinimui. Verta atkreipti dėmesį, jog panašūs rezultatai buvo nustatyti kitame tuo pačiu laikotarpiu Egipte atliktame tyrime.

El-Gendy ir kolegų (45) 2016-2017 metais Egipte atlikto prospektyvinio stebėjimo kohortinio tyrimo metu taip pat buvo analizuojami pacientų, patekusių į intensyviosios terapijos skyrių, P-SEP koncentracijos kraujo serume rezultatai. Tyrime dalyvavo 160 vaikų nuo 1 mėnesio iki 18 metų amžiaus. Tiriamieji buvo suskirstyti į 2 grupes: 80 sudarė sepsio, o 80 kontrolinę grupes. Tyrimo metu siekta įvertinti P-SEP diagnostinę ir prognostinę vertes.

P-SEP koncentracija buvo tiriama per pirmąsias 24 valandas nuo paciento patekimo į intensyviosios terapijos skyrių. Tyrimui atlikti buvo paimta po 2 ml kraujo iš periferinės venos. Sepsio grupėje P-SEP koncentracijos vidurkis buvo 3 950 pg/ml, kontrolinėje – 780 pg/ml. Sepsio grupėje esantys pacientai buvo papildomai suskirstyti į skirtingus pogrupius remiantis būklės sunkumu. Mokslininkai nustatė, jog vaikų, kuriems buvo reikalinga dirbtinė plaučių ventiliacija, grupėje P-SEP koncentracijos mediana kraujo serume buvo aukštesnė (5 630 pg/ml) nei tų, kuriems ji nebuvo taikyta (1 770 pg/ml). Remdamiesi gautais rezultatais, tyrimo autoriai padarė išvadą, jog P-SEP yra tinkamas biožymuo sepsio diagnostikai bei būklės sunkumo monitoravimui. Verta paminėti, jog El-Gendy ir bendraautorių atliktoje studijoje nustatytas mažiausias P-SEP tyrimo jautrumas (46,9 %) bei specifiskumas (53,1 %).

Apibendrinant tyrimus, kuriuose dalyvavo vyresnio amžiaus vaikai, galima teigti, jog P-SEP yra tinkamas biožymuo sepsio diagnostikai ir paciento būklės monitoravimui. Verta atkreipti dėmesį, jog lyginant nustatytą P-SEP tyrimo jautrumą ir specifiskumą, šie rodikliai yra žymiai mažesni negu nustatyti tyrimuose, kuriuose dalyvavo naujagimiai. To priežastimi gali būti didesnis į šią sisteminę literatūros analizę įtrauktų studijų, kuriuose dalyvavo naujagimiai, skaičius.

3.3 Diskusija

Apibendrinus į šią sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų rezultatus, galima teigti, jog P-SEP yra tinkamas biožymuo sepsio diagnostikoje. P-SEP nėra įtakojamas pakitusios kepenų veiklos (46) bei kitų veiksnių, tokių kaip gestacinis amžius, gimimo būdas, traumos, nudegimai ar operacijos, turinčių įtakos CRB ir PCT padidėjimui (8, 21, 36, 37, 43). P-SEP koncentracija kraujo serume pradeda didėti per pirmąją valandą nuo klinikinių simptomų atsiradimo pradžios ir piką pasiekia po 2-3 valandų (1, 6, 36). Tuo tarpu PCT koncentracija kraujo serume pradeda didėti praėjus bent 4 valandoms (6, 24, 38), o CRB praėjus 12 valandų nuo klinikinių simptomų pradžios (7, 31, 32). Kaip matome, P-SEP koncentracijos padidėjimą galima nustatyti žymiai anksčiau negu kitų sepsio diagnostikoje naudojamų biomarkerių. Tai leidžia anksti patvirtinti sepsio diagnozę ir laiku pradėti gydymą.

Mokslinėje literatūroje teigiama, jog P-SEP labiau tinkamas Gram- sukkelto sepsio diagnostikai (8, 12, 30). Išanalizavus į šią sisteminę literatūros analizę įtrauktus tyrimus, galima daryti išvadą, jog dažniausiai sepsį vaikams sukelia būtent Gram- sukėlėjai, tokie kaip *Klebsiella spp.* bei *Escherichia coli* (7, 11, 12, 15, 30, 51). Remiantis šiais rezultatais galima teigti, jog P-SEP gali būti tinkamas biožymuo sepsio diagnostikoje tais atvejais, kai sepsio sukėlėjas yra Gram- bakterija.

9-ioose į sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktuose tyrimuose teigiama, jog P-SEP yra tinkamas naujagimių ankstyvosios ir vėlyvosios pradžios sepsio diagnostikai. Tyrimų autoriai teigia, jog P-SEP gali būti vertinamas atskirai (7, 11, 12, 21, 22, 26, 30), kartu su PCT (24) arba CRB ir

IL-6 (1). Panašūs rezultatai buvo gauti kituose tyrimuose, kurie nebuvo įtraukti į šią sisteminę literatūros analizę. Poggi ir bendraautoriai (52) atliktoje sisteminėje literatūros analizėje taip pat padarė išvadą, jog P-SEP tinkamas naujagimių ankstyvosios pradžios sepsio diagnostikai ir gali būti vertinamas atskirai nuo kitų rodiklių. Kitų tyrimų autoriai (16, 27, 53-56) taip pat teigė, jog P-SEP gali būti vertinamas atskirai. Parri ir kolegos (57) atliktoje sisteminėje literatūros analizėje padarė priešingą išvadą: nors P-SEP yra tinkamas ir informatyvus naujagimių sepsio diagnostikoje, tačiau šis rodiklis negali būti vertinamas atskirai nuo kitų biožymenų, tokių kaip PCT ir CRB. Iskandar ir kolegos (58) padarė išvadą, kuri sutapo su Hincu ir bendraautorių (24) teigimu: P-SEP gali būti vertinamas tik kartu su PCT. Tuo tarpu Van Leeuwen ir kolegos (59) teigia, jog P-SEP potencialiai galėtų būti tinkamas naujagimių sepsio diagnostikai, tačiau vis dar trūksta tą įrodančių tyrimų.

Priolo ir kolegos (21), siekdami nuspėti ankstyvosios pradžios naujagimių sepsį, analizavo P-SEP koncentraciją virkštelės kraujyje. Tyrėjai nustatė, jog naujagimių, kuriems po gimimo nustatytas ankstyvosios pradžios sepsis, P-SEP koncentracija virkštelės venos kraujyje buvo didesnė nei sveikųjų naujagimių. Hincu ir kiti (24) taip pat nustatė P-SEP koncentracijos skirtumą virkštelės kraujyje tarp sepsio grupėje buvusių ir sveikųjų naujagimių. Priešingai negu ankstesni tyrėjai, išanalizavę virkštelės ir periferinės venų kraują Dierikx ir bendraautoriai (22) reikšmingo skirtumo nenustatė. Į sisteminę apžvalgą neįtrauktame tyrime Nam ir kolegos (39) taip pat nenustatė reikšmingo P-SEP koncentracijos skirtumo tarp virkštelės venos ir periferinės venos kraujo. Apibendrinant galima teigti, jog virkštelės venos P-SEP koncentracijos rezultatai reikalauja detalesnių tyrimų ateityje.

Atlikus 5-ąją į šią sisteminę literatūros analizę straipsnių, kuriuose buvo aprašyti vyresnio amžiaus vaikų duomenys, analizę, buvo pastebėti rezultatų skirtumai. Maham ir bendraautoriai (6) teigia, jog P-SEP koncentracijos tyrimas yra jautresnis ir specifiskesnis naujagimių populiacijoje negu vyresnio amžiaus vaikų. Panašiai teigė ir kito tyrimo autoriai (47): P-SEP koncentracijos tyrimas pasižymi didesniu efektyvumu naujagimių sepsio diagnostikoje. Knezevic-Rangelov ir kiti (51) padarė išvadą, jog P-SEP yra tinkamas biožymuo sepsio diagnostikai, jeigu jis yra vertinamas kartu su klinikiniais paciento simptomais. Hassuna ir kolegos (15) teigė, jog P-SEP tinkamas sepsio ir SIRS diagnozių diferenciacijai. Algebaly ir kolegos (8) padarė išvadą, jog P-SEP nėra tinkamas biožymuo sepsio diagnostikai, tačiau tinka sepsio būklės sunkumui vertinti. Tuo tarpu El-Gendy ir kolegos (45) teigė, jog P-SEP yra tinkamas sepsio diagnostikai ir paciento būklės sunkumo monitoravimui. Kitų tyrimų autoriai (60, 61) taip pat padarė išvadą, jog P-SEP yra tinkamas rodiklis paciento būklės monitoravimui. Į šią sisteminę literatūros apžvalgą neįtraukto tyrimo autoriai Topcuoglu ir kolegos (62) teigė priešingai negu Algebaly ir El-Gendy bei jų kolegos (8, 45): P-SEP nėra tinkamas būklės sunkumo vertinimui ir paciento monitoravimui. Tačiau jie sutinka, jog P-SEP gali būti naudojamas vyresnio amžiaus vaikų sepsio diagnostikoje. Panašią išvadą padarė Capossela ir kolegos (36) savo

atliktoje sisteminėje literatūros analizėje. Tyrėjai teigė jog P-SEP yra tinkamas biožymuo bet kokio amžiaus vaikų sepsio diagnostikoje. Apibendrinant galima teigti, jog P-SEP reikšmė vyresnio amžiaus vaikų sepsio diagnostikoje yra vertinama prieštaringai ir reikalauja detalesnių tyrimų.

Į šią sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktuose tyrimuose buvo nustatytas P-SEP tyrimo jautrumas bei specifiškumas. Atlikus tyrimų analizę galima pastebėti, jog P-SEP koncentracijos tyrimas pasižymi didesniu jautrumu ir specifiškumu naujagimių sepsio diagnostikoje negu vyresnio amžiaus vaikų. Kumar ir kolegos (7) nustatė, jog P-SEP tyrimo jautrumas ankstyvosios pradžios sepsio diagnostikoje yra 100 %, o vėlyvosios pradžios sepsio - 94,1 %. El-Madbouly ir bendraautoriai (12) taip pat teigia, jog P-SEP tyrimo jautrumas yra 100 %. Šių autorių nustatyti P-SEP tyrimo specifiškumai buvo atitinkamai 95,12 % ir 86,7 %. P-SEP tyrimo jautrumas ir specifiškumas buvo didesnis nei CRB ir PCT tyrimų. Tuo tarpu autorių (6, 15, 51), kurie tyrė vyresnio amžiaus vaikus, straipsniuose nurodytas P-SEP jautrumas buvo 72,73 %, 67,24 %, 55,60 %, o specifiškumas 71,43 %, 88,6 %, 83,33 %. P-SEP tyrimo jautrumas buvo mažesnis nei PCT ir CRB, tačiau nustatytas panašus specifiškumas. El Gendy ir kolegų (45) tyrime dalyvavo vaikai iki 18 metų amžiaus ir tyrimo metu nustatytas P-SEP tyrimo jautrumas buvo tik 46,9 %, o specifiškumas 53,1 %. Yoon ir kolegos (63) tyrė vaikus nuo 1 mėnesio iki 18 metų amžiaus ir nustatė, kad P-SEP pasižymi didesniu jautrumu, tačiau žemesniu specifiškumu sepsio diagnostikoje negu CRB ir PCT. Apibendrinant, galima teigti, jog P-SEP tyrimo jautrumas ir specifiškumas yra didesnis negu kitų biomarkerių naujagimių populiacijoje, tačiau vyresnio amžiaus vaikų grupėje reikalauja detalesnių tyrimų.

3.4 Sisteminės literatūros apžvalgos trūkumai

Verta atkreipti dėmesį, jog atliekant šią sisteminę literatūros analizę, buvo pastebėti jos trūkumai. Nei viename tyrime nebuvo argumentuotas imties dydžio pasirinkimas. Dėl šios priežasties sunku įvertinti, ar įtrauktų pacientų skaičius buvo pakankamas. Siekiant įvertinti imties dydžio tinkamumą, tikslinga būtų pagrįsti įtrauktų pacientų skaičių.

Prie trūkumų galima priskirti įtrauktų mokslinių straipsnių ir atliktų tyrimų skaičių. P-SEP yra mažai ištirtas biomarkeris vaikų sepsio diagnostikoje. Atliekant mokslinių publikacijų paiešką buvo pastebėta, jog yra atlikta pakankamai mažai tyrimų vaikų populiacijoje. Norint tiksliau įvertinti P-SEP reikšmę, reikėtų, kad mokslininkai aktyviau domėtusi šio biomarkerio reikšme ir tirtų jo koncentracijos skirtumus tarp skirtingų vaikų grupių.

Kitas trūkumas – skirtingo amžiaus grupės. Daugumoje į šią sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų dalyvavo naujagimiai. Tik 5-ioose iš 14-os tyrimų dalyvavo vyresnio amžiaus vaikai, o ne tik naujagimiai. Norint tiksliau įvertinti biožymens P-SEP tinkamumą vaikų sepsio diagnostikoje, reikėtų, kad visi tyrimai apimtų vaikus nuo gimimo iki 18 metų amžiaus.

Dar vienas trūkumas – tyrimo atlikimo šalis. Pusė į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų buvo atlikta Egipte arba Italijoje. Norint tiksliau įvertinti biomarkerio P-SEP reikšmę skirtingose pasaulio šalyse, reikėtų analizuoti duomenis iš didesnio skaičiaus skirtingų pasaulio šalių.

IŠVADOS

1. Remiantis šios sisteminės literatūros apžvalgos rezultatais ir skirtingose pasaulio šalyse atliktais moksliniais tyrimais, galima teigti, jog P-SEP yra tinkamas biožymuo ankstyvojo vaikų sepsio diagnostikai naujagimių populiacijoje bei vyresnio amžiaus vaikų būklės sunkumo monitoravimui. P-SEP koncentracijos tyrimo jautrumas naujagimių populiacijoje buvo 100 %, tuo tarpu vyresnių vaikų populiacijoje jis siekė ne daugiau 72,73 %. P-SEP tyrimo rezultatai taip pat galėtų būti naudojami sepsio diagnozės atmetimui. Neigiama prognostinė vertė naujagimių populiacijoje buvo ne mažesnė nei 97,37 %, o vyresnių vaikų ne didesnė nei 81 %. P-SEP rezultatai gali būti vertinami atskirai arba kartu su PCT, CRB ir IL-6.

2. Remiantis šios sisteminės literatūros apžvalgos rezultatais, P-SEP yra tinkamas biožymuo ankstyvojo vaikų sepsio diagnostikoje naujagimių populiacijoje. Vyresnio amžiaus vaikų populiacijoje P-SEP koncentracijos tyrimas gali būti naudojamas sepsio diagnostikos tikslais, tačiau jis pasižymi mažesniu jautrumu ir specifiškumu. Ankstyvojo vaikų sepsio diagnostikai P-SEP yra pranašesnis už CRB ir PCT, kadangi jo koncentracijos padidėjimas stebimas anksčiausiai. P-SEP koncentracijos kraujo serume nustatymas galėtų sumažinti perteklinį antibiotikų vartojimą sepsio profilaktikos tikslais.

3. Remiantis šios sisteminės literatūros apžvalgos rezultatais ir lyginant P-SEP su kitais biomateriais, tokiais kaip CRB ir PCT, naudojamais ankstyvajai sepsio diagnostikai, pastebėti jo privalumai ir trūkumai. Visų pirma, P-SEP koncentracija pradeda didėti per pirmąją valandą nuo klinikinių simptomų atsiradimo ir piką pasiekia po 2-3 valandų. Tuo tarpu PCT koncentracija pradeda didėti praėjus bent 4 valandoms, o CRB praėjus bent 12 valandų nuo klinikinių simptomų pradžios. Ankstyva P-SEP diagnostika leidžia laiku diagnozuoti sepsį ir skirti tinkamą gydymą. Be to, P-SEP koncentracija gali būti nustatoma PGR metodu ir reikalingas sąlyginai mažas paciento kraujo kiekis. Tyrimo rezultatai gaunami per sąlyginai trumpą laikotarpį. Taip pat žinoma, kad P-SEP koncentracija kraujo serume nėra įtakojama pakitusios kepenų veiklos bei kitų veiksnių, tokių kaip gestacinis amžius, gimimo būdas, traumos, nudegimai ar operacijos, turinčių įtakos CRB ir PCT padidėjimui. P-SEP yra specifinis Gram- bakterijų sienelėse esantiems peptidoglikanams, todėl efektyvesnis Gram- bakterijų sukulto sepsio diagnostikoje. P-SEP gali būti padidėjęs esant terminalinei inkstų pažeidimo stadijai, pankreatitui, cukriniam diabetui, širdies nepakankamumui ir Kawasaki ligai, tačiau, lyginant su CRB ir PCT, šis biožymuo yra specifiškesnis sepsiui. P-SEP pagrindinis trūkumas yra nepakankamas atliktų tyrimų kiekis vaikų populiacijoje. Priešingai nei CRB ir PCT, P-SEP yra

sąlyginai neseniai identifikuotas biomarkeris, kuris nėra plačiau naudojamas sepsio diagnostikos praktikoje.

REKOMENDACIJOS

1. P-SEP koncentracijos kraujo serume rezultatai, priklausomai nuo individualios paciento situacijos, turėtų būti vertinami atskirai arba kartu su PCT, CRP ar IL-6 koncentracijos rezultatais.
2. Ribinė P-SEP koncentracijos vertė, kuriai esant galima būtų patvirtinti sepsio diagnozę, naujagimių grupėje svyruoja tarp 600-700 pg/ml, tuo tarpu vyresnių vaikų - tarp 300-400 pg/ml.
3. Norint patvirtinti sepsio diagnozę, tikslinga būtų matuoti P-SEP koncentraciją kraujo serume vaikui patekus į intensyvios terapijos skyrių, praėjus 12, 24, 48 ir 72 valandoms, o tada stebėti šio biožymens koncentracijos kitimą laike. Monitoruojant paciento būklę, taip pat reikėtų stebėti P-SEP koncentracijos kitimą laike.
4. P-SEP koncentracija galėtų būti nustatoma PGR metodu, kas pagreitintų sepsio diagnozės patvirtinimą. Esant teigiamam tyrimo atsakymui, greitesnis sepsio diagnozės patvirtinimas leistų laiku pradėti tinkamą gydymą. Esant neigiamam tyrimo atsakymui, greitesnis sepsio diagnozės atmetimas sumažintų perteklinį antibiotikų vartojimą sepsio profilaktikos tikslais.
5. P-SEP yra daug žadantis biomarkeris, tačiau norint tiksliau įvertinti P-SEP koncentracijos tyrimo naudą ir rezultatų patikimumą vaikų sepsio diagnostikos praktikoje, reikalingi papildomi didesnės apimties tyrimai.

LITERATŪRA

1. Pospisilova I, Brodska HL, Bloomfield M, Borecka K, Janota J. Evaluation of presepsin as a diagnostic tool in newborns with risk of early-onset neonatal sepsis. *Front Pediatr*. 2023 Jan 9;10. doi:10.3389/fped.2022.1019825
2. Lane RD, Richardson T, Scott HF, Paul RM, Balamuth F, Eisenberg MA, et al. Delays to Antibiotics in the Emergency Department and Risk of Mortality in Children With Sepsis. *JAMA Netw Open*. 2024 Jun 5;7(6):e2413955. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.13955
3. Watson RS, Carrol ED, Carter MJ, Kissoon N, Ranjit S, Schlapbach LJ. The burden and contemporary epidemiology of sepsis in children. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2024 Sep 1;8(9):670–81. doi:10.1016/S2352-4642(24)00140-8
4. Weiss SL, Fitzgerald JC. Pediatric Sepsis Diagnosis, Management, and Sub-phenotypes. *Pediatrics*. 2023 Dec 12;153(1):e2023062967. doi:10.1542/peds.2023-062967
5. Pietrasanta C, Ronchi A, Vener C, Poggi C, Ballerini C, Testa L, et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as an Early Marker of Neonatal Sepsis and Septic Shock: A Prospective Diagnostic Trial. *Antibiotics*. 2021 May;10(5):580.

6. Maham S, Rehman D, Komal J. Diagnostic Accuracy of Serum Presepsin as Biomarker of Bacterial Sepsis in Paediatric Patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2023 Nov 1;33(11):1288–92.
7. Kumar N, Dayal R, Singh P, Pathak S, Pooniya V, Goyal A, et al. A Comparative Evaluation of Presepsin with Procalcitonin and CRP in Diagnosing Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr*. 2019 Feb 1;86(2):177–9.
8. Algebaly HA, Fouad HM, Elkholy MM, Ibrahim SK, Riad NM. Is Presepsin a Reliable Marker of Sepsis Diagnosis in Pediatric Intensive Care Unit? *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020 Jan 2;8(B):66–70.
9. Hayes R, Hartnett J, Semova G, Murray C, Murphy K, Carroll L, et al. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. *Pediatr Res*. 2023;93(5):1141–8. doi:10.1038/s41390-021-01749-3
10. Mussap M, Puxeddu E, Puddu M, Ottonello G, Coghe F, Comite P, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. *Clinica Chimica Acta*. 2015 Dec 7;451:65–70.
11. Degirmencioglu H, Ozer Bekmez B, Derme T, Oncel MY, Canpolat FE, Tayman C. Presepsin and fetuin-A dyad for the diagnosis of proven sepsis in preterm neonates. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 6;19(1):695.
12. El-Madbouly AA, El Sehemawy AA, Eldesoky NA, Abd Elgalil HM, Ahmed AM. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect Drug Resist*. 2019 Jan 29;12:311–9.
13. Dagys A, Laucaityte G, Volkevičiute A, Abramavičius S, Kevalas R, Vitkauskienė A, et al. Blood biomarkers in early bacterial infection and sepsis diagnostics in feverish young children. *Int J Med Sci*. 2022 Apr 11;19(4):753–61. doi:10.7150/ijms.69859
14. Bourika V, Rekoumi EA, Giamarellos-Bourboulis EJ. Biomarkers to guide sepsis management. *Annals of Intensive Care*. 2025 Jan 1;15(1):103. doi:10.1186/s13613-025-01524-1
15. Hassuna NA, Elgezawy E, Mousa SO, AbdelAziz RA, Ibrahim RA, Wahed WYA, et al. Diagnostic value of monocyte chemoattractant Protein-1, soluble mannose receptor, Presepsin, and Procalcitonin in critically ill children admitted with suspected sepsis. *BMC Pediatr*. 2021 Oct 19;21(1):458.
16. Pugni L, Pietrasanta C, Milani S, Vener C, Ronchi A, Falbo M, et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PLoS One*. 2015 Dec 31;10(12):e0146020.
17. Esposito S, Mucci B, Alfieri E, Tinella A, Principi N. Advances and Challenges in Pediatric Sepsis Diagnosis: Integrating Early Warning Scores and Biomarkers for Improved Prognosis. *Biomolecules*. 2025 Jan;15(1):123. doi:10.3390/biom15010123

18. Baxla V, Sharma AK, Seema K, Kumar A, Boipai M, Bhattacharya PK, et al. Sepsis Biomarkers: CRP, Procalcitonin, and Presepsin—Diagnostic and Prognostic Significance in Sepsis. *J West Afr Coll Surg*. 2025;15(4):457–62. doi:10.4103/jwas.jwas_132_24
19. Juneja D, Jain N, Singh O, Goel A, Arora S. Comparison between presepsin, procalcitonin, and CRP as biomarkers to diagnose sepsis in critically ill patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2023;39(3):458–62. doi:10.4103/joacp.joacp_560_21
20. Rautiainen L, Cirko A, Pavare J, Grope I, Gersone G, Tretjakovs P, Gardovska D. Biomarker combinations in predicting sepsis in hospitalized children with fever. *BMC Pediatr*. 2022 May 12;22(1):272. doi: 10.1186/s12887-022-03285-3
21. Priolo F, Maggio L, Fattore S, Tedesco M, De Rose DU, Perri A, et al. Cord blood presepsin as a predictor of early-onset neonatal sepsis in term and preterm newborns. *Ital J Pediatr*. 2023 Mar 21;49(1):35.
22. Dierikx TH, van Laerhoven H, van der Schoor SRD, Nusman CM, Lutterman CAM, Vliegenthart RJS, et al. Can Presepsin Be Valuable in Reducing Unnecessary Antibiotic Exposure after Birth? *Antibiotics*. 2023 Apr;12(4):695.
23. Nusman CM, Schouten SM, Nagelkerke S, Keuning MW, Borensztajn D, Plötz FB, et al. The Role of Presepsin in Differentiating Between Bacterial and Viral Infections in Young Infants With Fever of Unknown Origin on the Emergency Department. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2025 Sept;44(9):e348.
24. Hincu MA, Gheorghe L, Dimitriu C, Paduraru L, Zonda G, Andronic DC, et al. Procalcitonin, Presepsin, Endocan, and Interleukin-6 in the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis—A Prospective Study. *Diagnostics*. 2025 Jan;15(11):1341.
25. Zhou Y, Ren D, Chen Y, Wen S, Zhang Y, Song F, et al. Presepsin, procalcitonin, interleukin-6, and high-sensitivity C-reactive protein for predicting bacterial DNAemia among patients with sepsis. *J Thorac Dis*. 2025 Feb 28;17(2):991–1001. doi:10.21037/jtd-24-1714
26. Auriti C, Rose DUD, Maddaloni C, Ravà L, Martini L, Tommaso ED, et al. The accuracy of presepsin in diagnosing neonatal late-onset sepsis in critically ill neonates: a prospective study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2025 Aug 1;63(9):1876–87.
27. Poggi C, Vasarri MV, Boni L, Pagni L, Mosca F, Dani C. Reference ranges of Presepsin in preterm infants in the first 48 h of life: A multicenter observational study. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Sept 1;508:191–6.
28. Botondi V, Pirra A, Strozzi M, Perrotta M, Gavilanes DAW, Ricco LD, et al. Perinatal asphyxia partly affects presepsin urine levels in non-infected term infants. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2022 Apr 1;60(5):793–9.

29. Aggarwal J, Batra J, Midha U, Aggarwal A, Khan MA, Rohil V. Study of some biological markers in cord blood of preterm and term infants and their association with neonatal sepsis. *Pediatr Endocrinol Diabetes Me.* 2025;31(1):17–24.
30. Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, Chello G, Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res.* 2017 Feb;81(2):329–34.
31. Bhat A, Alsadhan N, Alsadhan N, Alnowaiser D, Gattoo I, Hussain M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of sepsis or septic shock in children who presented with fever to the pediatric emergency department at a tertiary hospital, in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Emerg Med.* 2025 Apr 29;18(1):87. doi:10.1186/s12245-025-00888-2
32. De Rose DU, Ronchetti MP, Martini L, Rechichi J, Iannetta M, Dotta A, et al. Diagnosis and Management of Neonatal Bacterial Sepsis: Current Challenges and Future Perspectives. *Trop Med Infect Dis.* 2024 Aug 28;9(9):199. doi:10.3390/tropicalmed9090199
33. Parri N, Pantell RH, Carrol ED, Abuhammour W, Benito-Fernández J, Gras-Le Guen C, et al. Procalcitonin in Pediatric Emergency Medicine. *Advances in Pediatrics.* 2025 Aug 1;Advances in Pediatrics72(1):25–40. doi:10.1016/j.yapd.2025.01.002
34. Nur Ergor S, Yalaz M, Altun Koroglu O, Sozmen E, Akisu M, Kultursay N. Reference ranges of presepsin (soluble CD14 subtype) in term and preterm neonates without infection, in relation to gestational and postnatal age, in the first 28 days of life. *Clinical Biochemistry.* 2020 Mar 1;77:7–13.
35. Masahiro I, Takayuki H, Shun I, Daisuke S, Shunsuke A, Tadamune K et al. The Physiological Variation in Plasma Presepsin Levels During the Early Neonatal Period. *Tohoku J. Exp. Med.* (2018), 246(3): 199-203
36. Capossela L, Margiotta G, Ferretti S, Curatola A, Bertolaso C, Pansini V, et al. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a short critical update. *Acta Biomed.* 2023;94(3):e2023062. doi:10.23750/abm.v94i3.13358
37. Tissieres P, Esteban Torne E, Hubner J, Randolph AG, Rey Galan C, Weiss SL. Use of procalcitonin in therapeutic decisions in the pediatric intensive care unit. *Annals of Intensive Care.* 2025 Jan 1;15(1):55. doi:10.1186/s13613-025-01470-y
38. Chen Y, Yan A, Zhang L, Hu X, Chen L, Cui J, et al. Comparative analysis of inflammatory biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis: IL-6, IL-8, SAA, CRP, and PCT. *Open Life Sci.* 2025 Jan 28;20(1):20221005. doi:10.1515/biol-2022-1005
39. Nam M, Hur M, Kim H, Lee GH, Park M, Kwon HS, et al. Distribution of Presepsin, Krebs von den Lungen 6, and Surfactant Protein A in Umbilical Cord Blood. *Diagnostics.* 2022 Sept;12(9):2213.

40. Savic D, Simovic A, Pavlovic R, Knezevic S, Folic N, Trikos B, et al. Can a Presepsin (Scd14-St) Obtained from Tracheal Aspirate Be a Biomarker for Early- Onset Neonatal Sepsis. *SJECR*. 2020 Dec 21;21(3):225–30.
41. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzou V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I, et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*. 13(5):e15019. doi:10.7759/cureus.15019
42. Maddaloni C, De Rose DU, Perulli M, Martini L, Bersani I, Campi F, et al. Perinatal asphyxia does not influence presepsin levels in neonates: A prospective study. *Acta Paediatrica*. 2024;113(3):453–60.
43. D’Adamo E, Levantini G, Librandi M, Botondi V, Ricco LD, Sanctis SD, et al. Fetal chronic hypoxia does not affect urinary presepsin levels in newborns at birth. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2024 July 1;62(8):1643–8.
44. Rashwan NI, Hassan MH, Mohey El-Deen ZM, Ahmed AEA. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis – A single center –hospital based study. *Pediatrics & Neonatology*. 2019 Apr 1;60(2):149–55.
45. El Gendy FM, El-Mekkawy MS, Saleh NY, Habib MSE din, Younis FE. Clinical study of Presepsin and Pentraxin3 in critically ill children. *Journal of Critical Care*. 2018 Oct 1;47:36–40.
46. Bilous DM, Ciocîrlan M, Vlăduț C, Fierbințeanu-Braticevici CG. Presepsin in Hepatic Pathology: Bridging the Gap in Early Sepsis Detection. *Diagnostics*. 2025 Jan;15(15):1871. doi:10.3390/diagnostics15151871
47. Peng K, Zhang X, Li Q, Luo Z. Presepsin as a diagnostic biomarker for sepsis across neonates, children, and adults: A meta-analysis. *Biomol Biomed*. 2025 Aug 20;26(2):307–19. doi:10.17305/bb.2025.12909
48. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
49. Newcastle-Ottawa Scale (NOS) | Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cited 2025 Dec 20]. Available from: <https://ohri.ca/en/who-we-are/core-facilities-and-platforms/ottawa-methods-centre/newcastle-ottawa-scale>
50. Moskalewicz A, Oremus M. No clear choice between Newcastle–Ottawa Scale and Appraisal Tool for Cross-Sectional Studies to assess methodological quality in cross-sectional studies of health-related quality of life and breast cancer. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2020 Apr 1;120:94–103. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.12.013
51. Knezevic-Rangelov S, Jankovic S. Accuracy of serum procalcitonin, C-reactive protein and soluble CD14 subtype levels in diagnosis of sepsis in children. *VSP*. 2021;78(3):343–6.

52. Poggi C, Lucenteforte E, Petri D, De Masi S, Dani C. Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022 Aug 1;176(8):750–8. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.1647
53. Miyosawa Y, Akazawa Y, Kamiya M, Nakamura C, Takeuchi Y, Kusakari M, et al. Presepsin as a predictor of positive blood culture in suspected neonatal sepsis. *Pediatrics International.* 2018;60(2):157–61. doi:10.1111/ped.13469
54. Botondi V, D’Adamo E, Plebani M, Trubiani O, Perrotta M, Ricco LD, et al. Perinatal presepsin assessment: a new sepsis diagnostic tool? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2022 Jul 1;60(8):1136–44. doi:10.1515/cclm-2022-0277
55. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care.* 2018 Nov 21;22:316. doi:10.1186/s13054-018-2236-1
56. Van Maldeghem I, Nusman CM, Visser DH. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Immunol.* 2019 Jun 3;20:17. doi:10.1186/s12865-019-0298-8
57. Parri N, Trippella G, Lisi C, De Martino M, Galli L, Chiappini E. Accuracy of presepsin in neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2019 Apr 3;17(4):223–32. doi:10.1080/14787210.2019.1584037
58. Iskandar A, Arthamin MZ, Indriana K, Anshory M, Hur M, Di Somma S; GREAT Network. Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Dec;32(23):3903-3908. doi: 10.1080/14767058.2018.1475643
59. Van Leeuwen LM, Fourie E, van den Brink G, Bekker V, van Houten MA. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2024 Jul 1;30(7):850–7. doi:10.1016/j.cmi.2024.03.005
60. Gad GI, Shinkar DM, El-Din MMK, Nagi HM. The Utility of Soluble CD14 Subtype in Early Diagnosis of Culture-Proven Early-Onset Neonatal Sepsis and Prediction of Outcome. *Am J Perinatol.* 2020 Apr;37(05):497–502. doi:10.1055/s-0039-1683863
61. Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, Dani C. Presepsin for the Detection of Late-Onset Sepsis in Preterm Newborns. *Pediatrics.* 2015 Jan 1;135(1):68–75. doi:10.1542/peds.2014-1755
62. Topcuoglu S, Arslanbuga C, Gursoy T, Aktas A, Karatekin G, Uluhan R, Ovali F. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1834-9. doi: 10.3109/14767058.2015.1064885

63. Yoon SH, Kim EH, Kim HY, Ahn JG. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a systemic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2019 Aug 30;19(1):760. doi:10.1186/s12879-019-4397-1