



ULBS

Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

doctorand:

ADELINE LARISA HORGA

Conducător Doctorat:

Prof. Univ. Dr. MIHAI LEONIDA NEAMȚU



ULBS

Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

Școala doctorală interdisciplinară
Domeniul de doctorat: Medicină

DINAMICA PROCALCITONINEI ÎN MANAGEMENTUL INFECȚIILOR DE TRACT RESPIRATOR INFERIOR LA COPIL

doctorand:

ADELINE LARISA HORGA

Conducător Doctorat:

Prof. Univ. Dr. MIHAI LEONIDA NEAMȚU

CUPRINS



Listă de abrevieri.....	5
Introducere.....	7

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Metabolismul procalcitoninei.....	9
1.1. Definiție.....	9
1.2. Structură.....	9
1.3. Valori normale.....	13
1.4. Valori patologice.....	13
1.5. Homeostazia procalcitoninei în organism.....	15
1.6. Metode de laborator - determinarea procalcitoninei.....	18
Capitolul 2. Valoarea procalcitoninei în diagnosticul clinic și de laborator al infecțiilor.....	19
2.1. Infecții meningo-cerebrale.....	19
2.2. Patologia aparatului reno-urinar.....	20
2.2.1. Hemodializă.....	20
2.2.2. Infecții de tract urinar.....	20
2.3. Infecții sistemice.....	21
2.3.1. Sepsis neonatal.....	21
2.3.2. Sepsisul la copil.....	23
2.4. Utilitatea procalcitoninei în medicina primară.....	24
2.5. Utilitatea procalcitoninei pe secțiile de Terapie intensivă.....	26
2.6. Utilitatea procalcitoninei la Unitatea de Primire Urgență.....	30
2.7. Utilitatea testării procalcitoninei în cadrul secțiilor cu profil chirurgical.....	32
Capitolul 3. Valoarea procalcitoninei în patologia aparatului respirator inferior la copii.....	34
3.1. Bronșiolita acută.....	34

Continuare capitol CUPRINS

3.2. Pneumonia congenitală.....	36
3.3. Pneumonia acută comunitară.....	37
3.3.1. Pneumonia acută interstițială.....	37
3.3.2. Pneumonia acută lobară.....	38
3.3.3. Pneumonia acută lobulară.....	38
3.4. Pneumonia micotică.....	41
3.5. Pneumonii acute complicate.....	41
3.6. Exacerbarea astmului bronșic.....	42
 PARTEA SPECIALĂ	
Capitolul 4. Premise.....	45
Capitolul 5. Ipoteza de lucru și obiectivele cercetării.....	47
5.1. Motivația cercetării.....	47
5.2. Obiectivele cercetării.....	48
5.2.1. Obiective principale.....	48
5.2.2. Obiective secundare.....	48
5.3. Material și metodă.....	48
5.3.a. Studiul I.....	48
5.3.a.1. Criterii de includere în studiul I.....	49
5.3.a.2. Criterii de excludere în oricare din etapele studiului.....	49
5.3.a.3. Etape ale studiului I.....	49
5.3.a.4. Parametri utilizați în studiul I.....	50
5.3.a.5. Metode de determinare.....	51
5.3.a.6. Metode statistice.....	53
5.3.b. Studiul II.....	53
5.3.c. Studiul III.....	53
5.3.c.1. Metode statistice.....	53
Capitolul 6. Rezultate și discuții.....	57
6.1. Rezultatele și discuțiile studiului I.....	57
6.1.1. Rezultatele studiului I.....	57

Continuare capitol CUPRINS

6.1.1.a. Prezentarea generală a studiului I.....	57
6.1.1.b. Rezultatele și analiza comparativă a parametrilor demografici.....	57
6.1.1.c. Rezultatele și analiza comparativă a parametrilor anamnestici generali.....	60
6.1.1.d. Rezultatele și analiza comparativă a parametrilor anamnestici legați de patologia curentă.....	61
6.1.1.e. Rezultatele și analiza comparativă a parametrilor clinici.....	64
6.1.1.f. Rezultatele și analiza comparativă a parametrilor de laborator.....	73
6.1.1.g. Rezultatele și analiza comparativă a parametrilor terapeutici.....	106
6.1.1.h. Rezultatele și analiza comparativă a parametrilor evolutivi.....	112
6.1.2. Discuțiile studiului I.....	143
6.2. Rezultatele și discuțiile studiului II.....	153
6.2.1. Rezultatele studiului II.....	153
6.2.1.1. Dinamica indicilor leucocitari.....	153
6.2.1.2. Dinamica indicilor eritrocitari.....	154
6.2.1.3. Dinamica indicilor trombocitari.....	155
6.2.1.4. Dinamica proteinei C reactive și a procalcitoninei.....	156
6.2.2. Discuțiile studiului II.....	157
6.3. Rezultatele și discuțiile studiului III.....	158
6.3.1. Rezultatele studiului III.....	158
6.3.1.1. Procalcitonina comparată cu parametrii generali.....	158
6.3.1.2. Procalcitonina comparată cu parametrii clinici.....	159
6.3.1.3. Procalcitonina comparată cu parametrii de laborator.....	161
6.3.1.4. Procalcitonina comparată cu parametrii terapeutici.....	169
6.3.1.5. Procalcitonina comparată cu parametrii evolutivi.....	170
6.3.2. Discuțiile studiului III.....	172
Capitolul 7. Concluzii.....	176
Capitolul 8. Contribuții personale și recomandări.....	179
Bibliografie.....	186

Anexe (figuri, tabele, grafice)



Procalcitonina (PCT) este un marker biologic de nouă generație care și-a dovedit superioritatea în diagnosticul infecțiilor bacteriene.

Numeroase studii îi menționează rolul în diagnosticul pozitiv al infecțiilor bacteriene și totodată, aportul pe care îl are în stabilirea conduitei terapeutice.

Deoarece prescripția excesivă și necorespunzătoare a tratamentului cu antibiotice reprezintă o problemă importantă asociată îngrijirilor medicale prin creșterea riscului de rezistență bacteriană, este foarte importantă identificarea unor instrumente de diagnostic care ar putea contribui la încadrarea etiologică a unei infecții.

Dacă ne adresăm pacientului de vârstă pediatrică, chiar în prezența unei etiologii bine documentate și a unei evoluții clinice favorabile, decizia medicului cu privire la durata antibioterapiei și a duratei de spitalizare este dificil de luat.

Creșterea rezistenței microbiene și în consecință, a gravității infecțiilor impun evaluarea riscului infecțios și necesitatea instituirii tratamentului în acord cu etiologia. Obiectivul nu este doar ideal, ci și obligatoriu și pentru realizarea acestuia, biomarkerii ar putea veni în ajutor cu scopul de a diferenția o infecție de etiologie virală de una de etiologie bacteriană.

În prezent, numeroase studii clinice au demonstrat utilitatea procalcitoninei în diagnosticarea sepsisului și evaluarea riscului infecțios.

Determinarea procalcitoninei a fost studiată și în patologia aparatului respirator, ca marker ce a fost util în alegerea conduitei terapeutice, ținându-se cont de dinamica acesteia și de starea clinică a pacienților.

Procalcitonina nu reprezintă un marker biologic care înlocuiește gândirea medicală și intuiția clinică a medicului în evaluarea stării generale a pacientului, dar dacă se utilizează în cadrul unui algoritm bine stabilit, oferă informații suplimentare și poate fi utilă medicului în luarea unor decizii clinice raționale în ceea ce privește managementul diagnostic și terapeutic al fiecărui pacient.

Ca pentru oricare altă analiză de laborator, cunoașterea eficacității și a limitelor pe care le-ar putea avea procalcitonina, sunt condiționante pentru utilizarea ei eficientă și sigură în practica medicală.



1. METABOLISMUL PROCALCITONINEI

1.1. DEFINIȚIE

Procalcitonina (PCT) reprezintă peptidul precursor sau prehormonul calcitoninei (CT), fiind exprimată de gena CALC-1 a cromozomului 11.

Este produsă în numeroase țesuturi ca răspuns la infecția bacteriană prin stimularea directă a citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-6, IL-1 β) [140].

1.2. STRUCTURA PROCALCITONINEI

Procalcitonina a fost identificată pentru prima dată în anul 1975 de către Leonard J. Deftos și Bernard A. Roos în Statele Unite ale Americii, în San Diego, Departamentul de Endocrinologie [46].

Procalcitonina este un peptid format din 116 aminoacizi, cu o greutate moleculară de 14,5 kDa [15]. Procalcitonina este clivată enzimatic în peptide cu greutate moleculară mică.

1.3. VALORI NORMALE

În cazul indivizilor sănătoși, procalcitonina se produce aproape în întregime la nivelul celulelor tiroidiene C și se transformă în calcitonină înainte ca procalcitonina să intre în circulația sistemică. La persoanele sănătoase s-au detectat valori serice foarte scăzute ale procalcitoninei, sub 0,02 ng/ml [193].

Valorile normale de referință ale procalcitoninei (PCT) sunt similare, atât la adulți, cât și la copiii (după primele 72 ore de la naștere), fiind situată sub o valoare de 0,15 ng/mL [121].

Limita de detecție a procalcitoninei este de 0,05 ng/mL [103].

1.4. VALORI PATOLOGICE

În infecțiile bacteriene a fost evidențiată o modalitate de producție a procalcitoninei pe o cale alternativă în numeroase țesuturi netiroidiene, respectiv la nivelul plămânilor, creierului, splinei, pancreasului, colonului sau la nivelul adipocitelor, prin stimularea directă a citokinelor [126,140,193].

Anumite țesuturi parenchimotoase nu au calea necesară de a transforma procalcitonina în calcitonină, permițând astfel trecerea procalcitoninei în circulația sistemică, cu consecința directă a creșterii nivelului seric al acesteia [193].

Creșterea nivelului seric de procalcitonină s-a dovedit că poate fi indusă și de anumiți triggeri, precum bacteriile, lipopolizaharidele sau citokinele proinflamatorii [88].

Un nivel seric ușor crescut al procalcitoninei (PCT), între 0,15-2 ng/mL, poate fi întâlnit în următoarele situații patologice: [141]

- infecție bacteriană localizată, de la forma ușoară până la moderată;
- în cazul răspunsului inflamator sistemic (infecțios);
- în ultimul stadiu al insuficienței renale, netratate.

Un nivel seric crescut al procalcitoninei (PCT), peste 2 ng/ml, poate fi întâlnit în următoarele situații patologice: [141]

- bacteriemie;
- forma severă a unei infecții bacteriene localizate (infecție de tract respirator inferior, infecții meningo-cerebrale, peritonită acută);
- infecțiile înalte ale tractului urinar, un nivel crescut al procalcitoninei mai mare de 0,5 ng/mL putând sugera o infecție localizată la nivelul parenchimului renal;
- la nou-născuți, după 72 ore, un nivel de procalcitonină mai mare de 1 ng/mL la naștere sau mai mare la 48 ore sugerează prezența unei infecții bacteriene severe [7,112].

Există anumite stări patologice care nu se însoțesc de o creștere a nivelului seric al procalcitoninei:

- infecțiile de etiologie virală (hepatita cu virus hepatitic B, infecția cu virusul HIV, infecția cu citomegalovirus - CMV, infecția cu virusul Epstein Barr – EBV, etc);
- meningita de etiologie virală;
- bolile inflamatorii cronice;
- reacțiile alergice;
- reacții de hipersensibilitate de tip I-IV;
- afecțiunile autoimune sau inflamații mediate imun;
- infecții strict localizate - abces, empiem [141].

1.5. HOMEOSTAZIA PROCALCITONINEI ÎN ORGANISM

Literatura de specialitate precizează faptul că procalcitonina este transformată în calcitonină, iar în condiții fiziologice nu este eliberată în circulație, explicând valoarea scăzută la persoanele sănătoase [8].

Producția de procalcitonină este indusă ca răspuns la toxinele bacteriene și alternativ, prin stimularea directă a citokinelor proinflamatorii, în special interleukina 1 β (IL-1 β), factorul de necroză tumorală (TNF- α) și interleukina 6 (IL-6) [176].

Producția de procalcitonină este diminuată prin intervenția unor citokine proinflamatorii eliberate în infecțiile virale, precum interferonul- γ (IFN- γ).

Mecanismul celular selectiv face ca procalcitonina să devină un instrument de diagnostic al infecțiilor de etiologie bacteriană, comparativ cu alți markeri inflamatori cunoscuți, precum proteina C-reactivă [176].

Procalcitonina devine detectabilă după 3-4 ore de la evenimentul declanșator atingând un nivel maxim după 12-24 ore [129]. În absența unui stimul persistent aceasta este eliminată. Timpul de înjumătățire al procalcitoninei este de 24-35 ore, motiv pentru care reprezintă un parametru biologic util pentru monitorizarea în dinamică [122].

Proteina C reactivă (PCR) devine detectabilă în 4-6 ore de la declanșarea evenimentului infecțios, atingând un vârf maxim după 36 de ore [191].

2. VALOAREA PROCALCITONINEI ÎN PATOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR INFERIOR LA COPIL

2.1. PNEUMONIA ACUTĂ COMUNITARĂ

Determinarea nivelului seric al procalcitoninei a stârnit un interes deosebit deoarece s-a demonstrat că este mai utilă decât PCR, numărul de leucocite sau IL-6 în diferențierea pneumoniei virale de pneumonia bacteriană [71,93,97,98,137,199].

Se presupune că dozarea nivelului seric al procalcitoninei poate să indice severitatea unei pneumonii bacteriene [90]. Sunt studii care au evidențiat o relație de directă proporționalitate între creșterea severității infecției și creșterea valorii serice a procalcitoninei [100,139].

S-a demonstrat că procalcitonina, alături de ecografia pulmonară, contribuie la acuratețea diagnosticului de pneumonie bacteriană și implică la reducerea prescripției tratamentului antibiotic, a expunerii la radiații ionizante și scăderea costurilor. [169].



3. PREMISE

Mai mult decât oricând unele aspecte legate de protocolul de diagnostic și tratament au un impact negativ asupra evoluției pacienților de vârstă pediatrică cu infecții de căi respiratorii inferioare.

Cu toate îmbunătățirile aduse ghidurilor de diagnostic și tratament de către Societatea Toracică din Marea Britanie și Societatea Americană de Boli Infecțioase, rămân numeroase semne de întrebare:

- din moment ce examenul clinic obiectiv devine tot mai subiectiv, iar interpretarea radiologică poate să difere de la specialist la specialist, care sunt totuși „uneltele” ideale de diagnostic?
- având ca scop reducerea procentului de pacienți „fals” pozitivi sau „fals” negativi, care este înlănțuirea cea mai eficientă de utilizare a uneltelor ideale de diagnostic?
- ce modificări pot fi aduse protocolului de tratament pentru ca procentul de 30-85% de „inutilitate” a antibioterapiei să scadă și odată cu acesta, și perioada de spitalizare?

Ideea unei posibile cercetări a pornit tocmai de la „dilema” de diagnostic și „abuzul” de antibiotice.

Utilizarea procalcitoninei în protocolul de diagnostic și tratament al infecțiilor de căi respiratorii inferioare rămâne controversată. Unele studii îi exclud utilitatea, însă altele (și tot mai multe în ultimii ani) îi acordă tot mai multă importanță:

- procalcitonina are o specificitate, sensibilitate, valoare predictivă pozitivă și valoare predictivă negativă superioară numărului de leucocite, proteinei C reactive, interleukinei-6 în diferențierea pneumoniei bacteriene de cea virală; ultimele date din literatura de specialitate oferă un procent de 65-70%;
- valoarea de referință în diferențierea pneumoniei bacteriene de cea virală diferă de la autor la autor (0,25 ng/mL; 0,5 ng/mL sau 1 ng/mL);
- de certitudine este ipoteza conform căreia valorile crescute ale procalcitoninei sunt asociate formelor severe de pneumonie, deși gradul de creștere poate fi diferit în funcție de agentul microbial implicat;
- promptitudinea cu care scade nivelul de procalcitonină (odată atins nivelul maxim), cu 50% zilnic, se repercutează asupra necesarului de antibiotic care poate fi redus cu 25-50%;
- o valoare a procalcitoninei mai mică de 0,25 ng/mL poate fi considerată indicator de întrerupere a antibioterapiei.

Argumentele din literatura de specialitate sunt extrem de atractive și generoase, motivând convingător tema cercetării de față.

4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

4.1. MOTIVAȚIA CERCETĂRII

Am ales să abordez această temă deoarece patologia pe care o întâlnim cel mai frecvent în rândul populației pediatrice este reprezentată de patologia respiratorie.

Pneumonia, infecție acută a tractului respirator inferior, poate fi întâlnită la orice vârstă și reprezintă cauza principală de morbiditate și mortalitate la copii în întreaga lume.

Incidența anuală a pneumoniei acute estimată la nivel mondial este de 150-160 de milioane de cazuri la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani. În anul 2017 Organizația Mondială a Sănătății a raportat un număr de 808.694 de decese cauzate de pneumonie, toate survenite sub vârsta de 5 ani.

Diagnosticul de pneumonie poate fi stabilit pe baza criteriilor clinice bine cunoscute. Chiar dacă imagistica reprezintă gold-standard-ul de diagnostic, încadrarea etiologică este dificil de realizat.

În ultimii ani, din ce în ce mai multe studii și-au propus să utilizeze drept instrumente de diagnostic markerii inflamatori de veche și de nouă generație.

Necesitatea instituirii tratamentului antibiotic cât mai precoce în pneumonia bacteriană și evitarea prescripției antibioterapiei în pneumonia virală reprezintă un alt motiv pentru care am ales acest studiu.

Cu ajutorul unei anamneze riguroase, a examenului clinic obiectiv, a radiografiei toracice și a parametrilor biologici, îmi propun drept obiectiv ale tezei demonstrarea superiorității procalcitoninei în diferențierea pneumoniei bacteriene de pneumonia virală.

Având datele deja cunoscute care fac din procalcitonină un marker de interes în diagnosticul infecției bacteriene, doresc să compar dinamica procalcitoninei în pneumonie cu dinamica indicilor leucocitari, eritrocitari și trombocitari, a parametrilor biochimici uzuali și nu în ultimul rând, cu proteina C reactivă.

4.2. OBIECTIVELE CERCETĂRII

4.2.1. Obiective principale

Obiectivul principal al tezei a fost acela de a demonstra valoarea procalcitoninei în managementul pneumoniei la copil, respectiv rolul procalcitoninei în îmbunătățirea unor etape de diagnostic și tratament, cu consecința imediată de reducere a regimului și duratei antibioterapiei și a perioadei de spitalizare. Au fost utilizate următoarele metode:

- dinamica transversală a procalcitoninei, între loturile de studiu
- dinamica longitudinală a procalcitoninei, între etapele de studiu

-
- stabilirea unui nivel de corelație între procalcitonină și ceilalți parametri de studiu, cu dovedirea superiorității procalcitoninei față de aceștia.

4.2.2. Obiective secundare

Obiectivele secundare au vizat conturarea profilului pacientului de vârstă pediatrică cu pneumonie bacteriană, respectiv cu pneumonie virală, fundamente pentru alcătuirea unui scor de utilizare al procalcitoninei. În fapt, atât profilul pacientului, cât și scorul de utilizare al procalcitoninei se constituie, în final, în cele mai importante contribuții personale ale tezei.

Studiul care stă la baza cercetării este de tip prospectiv, observațional, desfășurat în Clinica Pediatrie Sibiu, în perioada octombrie 2016-decembrie 2018, având ca subiecți pacienții de vârstă pediatrică internați cu suspiciunea clinică de pneumonie acută.

4.3. MATERIAL ȘI METODE

Studiul general care stă la baza cercetării este de tip prospectiv, observațional, desfășurat în Clinica Pediatrie Sibiu, în perioada octombrie 2016-decembrie 2018, având ca subiecți pacienții de vârstă pediatrică internați cu suspiciunea clinică de pneumonie acută.

Este constituit din 3 studii.

Studiul I, cel mai amplu, este destinat analizei comparative a rezultatelor parametrilor de studiu, prin utilizarea mediei, centilelor, procentelor, testului Fisher și odds ratio. Urmărește următoarele aspecte din obiectivele tezei: dinamica transversală (între loturile de studiu) a parametrilor de studiu, inclusiv a procalcitoninei, respectiv dinamica longitudinală (între etapele de studiu) a parametrilor de studiu, inclusiv a procalcitoninei, în evoluția pneumoniei bacteriene sau virale.

Studiul II are ca metodologie utilizarea procentelor cu scopul analizării dinamicii longitudinale a parametrilor de studiu (inițiate în studiul I) și compararea acestora cu datele din literatura de specialitate. Răspunde obiectivului principal al tezei și se suprapune peste ultimele două etape din design-ul studiului, expus în studiul I: controlul I (la 72 ore de la internare) și controlul 2 (la momentul externării). Rezultatele vor evidenția fie respectarea, fie abaterile (în sensul scăderii sau creșterii, parțial – doar la controlul I sau continuu – controlul I și II) de la trendul evolutiv al unei pneumonii bacteriene sau virale.

Studiul III, prin stabilirea unui nivel de corelație, este destinat evaluării modului în care procalcitonina relaționează cu ceilalți parametri de studiu în evoluția unei pneumonii bacteriene sau virale. Răspunde obiectivului principal al tezei, cu scopul de a dovedi superioritatea

procalcitoninei față de ceilalți parametri de studiu. În același scop a fost stabilit și un nivel de corelație a următorilor cei mai importanți markeri inflamatori: număr leucocite, proteina C reactivă, număr trombocite. Indicele de corelație utilizat este apreciat de la foarte puternic la neglijabil, pozitiv sau negativ, cu sau fără semnificație statistică.

4.4. REZULTATE ȘI DISCUȚII

4.4.1. Studiul I constă în analiza comparativă a rezultatelor parametrilor de studiu

Vârsta reprezintă parametrul demografic cel mai important. Din punct de vedere numeric, cei mai mulți pacienți cu pneumonie bacteriană au fost înregistrați la grupa de vârstă 1-5 ani (35 pacienți), iar cei mai mulți pacienți cu pneumonie virală la grupa de vârstă sub 1 an (59 pacienți). În consecință, și media vârstei a fost superioară în lotul de pacienți cu pneumonie bacteriană. Analiza comparativă a grupelor de vârstă a adus dovezi suplimentare în sprijinul corelației etiologiei cu vârsta, calculul statistic precizând că frecvența etiologiei bacteriene crește odată cu vârsta, în timp ce semnificația statistică scade odată cu înaintarea în vârstă ($p = 0,004$, la grupa de vârstă sub 1 an, respectiv $p = 0,53$, la grupa de vârstă 1-5 ani, pentru etiologia virală și $p = 0,001$, la grupa de vârstă 5-15 ani, respectiv $p = 0,11$, la grupa de vârstă peste 15 ani, pentru etiologia bacteriană).

Ambii parametri anamnestici generali utilizați s-au soldat cu rezultate statistice importante. Astfel, **expunerea precoce la fumat** (de la vârsta de sugar) devine semnificativă pentru pacienții cu pneumonie virală (OR = 0,2957, 95%CI:0,1301-0,6722; $p = 0,0024$), la fel cum **anamneza pozitivă pentru internări anterioare** a fost semnificativ mai prezentă printre pacienții cu pneumonie bacteriană (OR = 4,125, 95%CI:1,939-8,775, $p = 0,0001154$).

În concordanță cu literatura de specialitate **febra** este descrisă ca fiind unul din cele mai importante criterii în abordarea unei patologii infecțioase și cum era de așteptat, a fost semnificativ mai prezentă la pacienții cu pneumonie bacteriană ($p = 0,019$), iar media a fost superioară la pacienții cu pneumonie bacteriană ($38,8^{\circ}\text{C}$) față de cei cu pneumonie virală ($38,1^{\circ}\text{C}$). Analiza comparativă a duratei febrei de la debut la internare a relevat rezultate valoroase în abordarea practică, respectiv durata de o zi este caracteristică pneumoniei virale ($p = 0,0000001$), iar durata de 3 ($p = 0,043$) sau de 5 zile ($p = 0,01$) caracteristică pneumoniei bacteriene.

Parametrii clinici, specifici patologiei respiratorii inferioare, respectiv **frecvența respiratorie, frecvența cardiacă, saturația în oxigen**, nu au adus evidențe statistice semnificative (o singură excepție, pentru polipnee, în pneumonia virală, la grupa de vârstă 4-6 ani, $p = 0,048$). Dimpotrivă, unele rezultate au fost chiar contradictorii: plecând de la ipoteza că febra induce polipnee și tahicardie este dificil de interpretat de ce rezultatele au relevat valori mai mari ale frecvenței respiratorii și cardiace la pacienții cu pneumonie virală.

În coroborare cu examenul fizic pulmonar, cei trei parametri au permis încadrarea pacienților în **grade ale insuficienței cardio-respiratorii**, iar analiza comparativă a adus dovezi, de această dată, semnificative statistic:

- insuficiența cardio-respiratorie ușoară, semnificativ mai frecventă în pneumonia virală ($p = 0,0013$)
- insuficiența cardio-respiratorie moderată, semnificativ mai frecventă în pneumonia bacteriană ($p = 0,0024$)
- insuficiența cardio-respiratorie severă, semnificativ mai frecventă în pneumonia virală ($p = 0,015$).

Parametrii de laborator au fost abordați în funcție de frecvența (investigații obligatorii) și noutatea (markeri de veche și nouă generație) utilizării în practică.

Indicii leucocitari (numărul de leucocite, procentul de neutrofile și procentul de limfocite), investigație obligatorie și markeri inflamatori de generație veche, au fost analizați în funcție de valoarea absolută, de valorile diferențiate pe grupe de vârstă și în funcție de momentul efectuării (ziua de la debutul pneumoniei).

Analiza comparativă a valorilor absolute ale **numărului de leucocite** situate la percentilele 25, 50 și 75 au fost concordante cu datele de neconstatat din practica medicală:

- leucocitoza, cu valoarea de referință mai mare de $16,18 \times 10^3/\text{mmc}$ (media întregului lot), este extrem de semnificativă la pacienții cu pneumonie bacteriană ($p=0,00001$);
- hiperleucocitoza, cu valoarea de referință mai mare de $19,87 \times 10^3/\text{mmc}$ (percentila 75 a întregului lot), este extrem de semnificativă la pacienții cu pneumonie bacteriană ($p = 0,0006$);
- leucopenia, cu valoarea de referință mai mică de $11,14 \times 10^3/\text{mmc}$ (percentila 25 a întregului lot), este extrem de semnificativă la pacienții cu pneumonie virală ($p < 0,0000001$).

Tendința semnificativă la leucocitoză a pacienților cu pneumonie bacteriană se menține doar la grupa de vârstă 0-1 an ($p = 0,02$) și doar pentru prima zi de boală ($p = 0,013$), în timp ce tendința la leucopenie a pacienților cu pneumonie virală se menține la toate grupele de vârstă ($p = 0,006$, la grupa de vârstă 0-1 an, $p = 0,034$, la grupa de vârstă 1-5 ani, $p = 0,017$, la grupa de vârstă 5-15 ani), fără diferențe între zilele de boală ($p > 0,5$).

Analiza comparativă a **procentului de neutrofile** situat la percentilele 25, 50 și 75 a fost în concordanță, de asemenea, cu datele de neconstatat din practica medicală:

- neutrofilia, cu valoarea de referință mai mare de 59,63% (media întregului lot) este semnificativă la pacienții cu pneumonie bacteriană ($p=0,0012$);
- hiperneutrofilia, cu valoarea de referință mai mare de 75,2% (percentila 75 a întregului lot) este extrem de semnificativă la pacienții cu pneumonie bacteriană ($p = 0,0005$);
- neutropenia, cu valoarea de referință mai mică de 45,7% (percentila 25 a întregului lot), este extrem de semnificativă la pacienții cu pneumonie virală ($p = 0,00004$).

Tendința semnificativă la neutrofilie a pacienților cu pneumonie bacteriană se menține, la fel ca cea a numărului de leucocite, doar la grupa de vârstă 0-1 an ($p = 0,01$), în timp ce tendința la neutropenie a pacienților cu pneumonie virală se menține la grupa de vârstă 0-1 an ($p = 0,01$) și grupa de vârstă 1-5 ani ($p = 0,001$), calculul statistic pierzându-și semnificația la grupa de vârstă 5-15 ani ($p = 0,4$). Spre deosebire de numărul de leucocite, nu există semnificație statistică între zilele de boală ($p > 0,5$).

Analiza comparativă a **procentului de limfocite** situat la percentilele 25, 50 și 75 a fost concordantă, de asemenea, cu datele din practica medicală, fiind o imagine în oglindă a rezultatelor procentului de neutrofile:

- limfocitoza ușoară, cu valoarea de referință mai mare de 28,56 % (media întregului lot), este semnificativ mai frecventă în lotul de pacienți cu pneumonie virală ($p = 0,003$);
- hiperlimfocitoza, cu valoarea de referință mai mare de 39,2 % (percentila 75 a întregului lot), este semnificativ mai frecventă în lotul B ($p = 0,006$);
- limfopenia, cu valoarea de referință mai mică de 15,3 % (percentila 25 a întregului lot), este semnificativ mai frecventă în lotul A ($p = 0,001$).

Cu toate acestea, tendința semnificativă de limfopenie a pacienților cu pneumonie bacteriană ($p = 0,03$) sau de limfocitoză a pacienților cu pneumonie virală ($p = 0,003$) nu se regăsește decât la grupa de vârstă 1-5 ani. Prima zi de boală este singura zi cu semnificație statistică, pacienții cu pneumonie virală având tendința la limfopenie.

Media și percentilele indicilor leucocitari își mențin tendința uniformă de creștere sau descreștere conform datelor din literatură, dar raportarea la grupele de vârstă și la zilele de boală se face neuniform: semnificația scade pe măsura înaintării în grupele de vârstă și a zilelor de boală.

Analiza comparativa a **indicilor eritrocitari**, respectiv hemoglobina, hematocritul, volumul mediu eritocitar și distribuția eritrocitelor nu a dovedit nicio semnificație statistică între loturile de studiu, rezultat așteptat, conform cu datele din literatura de specialitate.

Analiza comparativă a **indicilor trombocitari** (numărul de trombocite, volumul mediu trombocitar și trombocitocritul) nu a relevat nicio semnificație statistică între loturile de studiu, rezultat surprinzător, având în vedere datele din literatura de specialitate. Scăderea volumului mediu trombocitar (sub 8,2 fl), cu valoare prognostică dovedită în infecția virală, a fost semnificativă statistic doar în pneumonia bacteriană.

Parametrii biochimici, precum **TGO, TGP, ureea serică, creatinina serică, glicemia**, care fac parte din protocolul oricărei afecțiuni, nu au evidențiat relații deosebite cu procesul infecțios în sine, cum, de altfel, nici literatura de specialitate nu a dovedit-o.

Proteina C reactivă și procalcitonina reprezintă doi dintre cei mai importanți markeri ai inflamației, motiv pentru care au fost analizați la sfârșitul fiecărui subcapitol, cu semnificație de concluzie intermediară.

Concordant cu datele din literatura de specialitate, media valorilor absolute ale **proteinei C reactive** ale pacienților cu pneumonie bacteriană este mult superioară celor cu pneumonie virală (108,4 mg/L față de 36,65 mg/L). În același context vin și rezultatele analizei comparative, cu semnificație statistică pentru valori ușor crescute (5-9 mg/L) în pneumonia virală ($p = 0,000007$) și valori extrem crescute (peste 100 mg/L) în pneumonia bacteriană ($p = 0,000004$). La pacienții cu pneumonie bacteriană, proteina C reactivă s-a dovedit a fi un marker cu creștere rapidă și progresivă, în primele două zile de boală, cu cea mai mare semnificație statistică în prima zi ($p = 0,0003$ față de 0,03) și cu cea mai mare și semnificativă valoare a doua zi (peste 100 mg/L față de 67,1 mg/L). La pacienții cu pneumonie virală, proteina C reactivă s-a dovedit a avea o creștere ușoară și constantă, atât ca valoare (mai mică de 6 mg/L), cât și ca nivel de semnificație ($p = 0,016$, respectiv 0,02) în primele două zile de boală. Altfel spus, față de ritmul anticipat, pneumonia bacteriană este caracterizată printr-o creștere rapidă a proteinei C reactive ($p = 0,001$), iar pneumonia virală printr-o creștere mai lentă ($p = 0,001$).

Ca o concluzie intermediară, proteina C reactivă s-a dovedit a fi un marker rapid și progresiv în pneumonia bacteriană și un marker mai lent, dar constant, în pneumonia virală.

Datele din studiu dovedesc rapiditatea de creștere a **procalcitoninei**, încă din prima zi, dar dinamica longitudinală este variabilă; de altfel nici datele din literatură nu oferă mai multe informații legate de acest aspect;

- analiza comparativă a arătat că valorile ușor/moderat crescute și cele moderat/sever crescute sunt semnificativ mai frecvente în prima zi de debut ($p = 0,003$, respectiv $p = 0,02$), în timp ce valorile extrem crescute sunt semnificativ mai frecvente în a doua zi ($p = 0,03$); rezultatele sunt cele expectate, deoarece procalcitonina crește rapid în primele 24 ore și intens în următoarele 24 ore;
- cu toate că proteina C reactivă a dovedit același ritm rapid de creștere, comparabil cu al procalcitoninei, analiza raportată doar la zilele de boală, nu și între loturi (A și B) a dovedit semnificație statistică doar pentru ziua 2 și doar pentru valori moderat/sever crescute ($p = 0,01$); prin comparație, procalcitonina a dovedit semnificație pentru valorile extrem crescute ($p = 0,04$);
- analiza comparativă între procalcitonină și proteina C reactivă și respectiv, zilele de boală a dovedit că valorile procalcitoninei au un ritm semnificativ mai rapid de creștere, încă din prima zi, până la valori moderat/sever crescute ($p = 0,03$), în comparație cu proteina C reactivă; valorile proteinei C reactive din a doua zi sunt semnificativ mai frecvent ușor/moderat crescute ($p = 0,04$), în timp ce ale procalcitoninei sunt extrem crescute ($p = 0,02$).

Ca o concluzie intermediară, atât proteina C reactivă, cât și procalcitonina sunt markeri cu ritm rapid de creștere; proteina C reactivă și-a dovedit superioritatea în pneumonia bacteriană față de cea virală, în timp ce procalcitonina și-a dovedit superioritatea față de proteina C reactivă, atât ca rapiditate (semnificație din prima zi), cât și ca intensitate (semnificație pentru valori extrem crescute, în a doua zi).

Dintre parametrii terapeutici au fost utilizați:

- **necesarul în zile de oxigen**; analiza comparativă a dovedit semnificație statistică doar la pacienții cu pneumonie virală și care nu au necesitat suplimentare de oxigen ($p = 0,011$);
- **corticoterapia sistemică**, administrată în proporție nesemnificativă statistic în cadrul loturilor de studiu ($p = 0,34$);
- **antibioterapia**, cel mai important parametru, a fost administrată în aceeași proporție în ambele loturi de studiu ($p = 0,18$), situație care se interpune în mod negativ peste obiectivul principal al tezei:

- așa cum era de așteptat monoterapia a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu pneumonie virală ($p = 0,00008$), iar combinația de două ($p = 0,0001$) și trei ($p = 0,02$) antibiotice semnificativ mai frecventă la pacienții cu pneumonie bacteriană;
- cel mai frecvent utilizat a fost Cefuroximul în monoterapie ($p = 0,058$) și în combinație cu Gentamicina ($p = 0,29$), ambele situații fiind ne semnificative statistic;
- atunci când valorile proteinei C reactive au fost ușor crescute, pacienților cu pneumonie virală li s-a inițiat fie monoterapie, fie combinații de două antibiotice, ambele decizii fiind semnificative statistic ($p < 0,0000001$, respectiv $p = 0,0003$);
- atunci când valorile procalcitoninei și ale proteinei C reactive au fost moderat/ sever crescute, pacienții cu pneumonie bacteriană au primit fie monoterapie, fie combinații de două antibiotice, ambele decizii fiind semnificative statistic ($p < 0,001$, respectiv $p = 0,012$);
- atunci când valorile proteinei C reactive sau ale procalcitoninei au prezentat o creștere extremă, combinația de două antibiotice a fost semnificativ cea mai frecventă decizie ($p = 0,0001$);
- **ca o concluzie intermediară**, decizia de administrare a antibioticelor, clasa și regimul, diferă semnificativ în cadrul loturilor, în funcție de valorile proteinei C reactive și ale procalcitoninei, dar ne semnificativ între loturi.

Parametrii evolutivi au derivat din investigațiile efectuate cu ocazia controlului 1 și 2.

Evoluția parametrilor de laborator a fost următoarea:

- **indicii leucocitari** scad precoce, dar normalizarea se produce diferențiat:
 - tardiv, peste 6 zile, pentru numărul de leucocite;
 - tardiv, peste 7 zile, pentru procentul de neutrofile;
 - precoce, în 3 zile, doar la pacienții cu pneumonie virală și hiperlimfocitoză inițială, pentru procentul de limfocite ($p = 0,04$).
- **indicii eritrocitari** se normalizează mult mai târziu, după 12 zile;
- dintre **indicii trombocitari**, numărul de trombocite se normalizează târziu, după 12 zile; trombocitocritul crește precoce și semnificativ ($p = 0,04$), la pacienții cu pneumonie virală, la valoarea de referință de peste 0,41 %; în schimb, volumul mediu trombocitar scade precoce, semnificativ ($p = 0,04$) și persistent (în orice moment al evoluției, după etapă inițială), la pacienții cu pneumonie bacteriană, la o valoare de referință sub 10 fl.

Concordant cu datele din literatură, procalcitonina și proteina C reactivă au scăzut continuu pe toată perioada internării.

În pneumonia virală, creșterea ușoară a proteinei C reactive este durabilă ($p = 0,04$), dar creșterea moderată este “efemeră”, cu normalizarea precoce ($p = 0,007$).

În pneumonia bacteriană, creșterea severă a proteinei C reactive este durabilă ($p = 0,005$), regăsită la controlul 1.

Normalizarea valorilor ușoare ($p < 0,0000001$), moderate ($p = 0,02$) și severe ($p = 0,0002$) ale procalcitoninei este precoce și de durată. În schimb, valorile extrem severe, se normalizează mai târziu, și fără semnificație statistică ($p = 0,68$).

Controlul 1, prin reevaluarea procalcitoninei și a proteinei C reactive, se constituie a fi indicator de apreciere a antibioterapiei inițiate la internare.

Durata antibioterapiei a fost semnificativ mai mare (peste 12 zile) la pacienții cu pneumonie bacteriană ($p = 0,044$).

Anticiparea valorilor proteinei C reactive și ale procalcitoninei ar putea permite reducerea monoterapiei cu 43,47% ($p=0,00004$), în pneumonia bacteriană și cu 70,96% ($p=0,0001$), în pneumonia virală. Scăderea este permisă și în combinația de două antibiotice, respectiv cu 31,42%, în pneumonia bacteriană ($p=0,00002$) și cu 15% în pneumonia virală ($p=0,0001$).

La controlul 1, cele mai frecvente și extrem de semnificative situații ($p < 0,0000001$) au fost cele în care s-a continuat schema terapeutică de la internare, în condițiile scăderii (pneumonie bacteriană) sau nu a valorilor proteinei C reactive (pneumonie virală),

Controlul 2, de la momentul externării, prin reevaluarea proteinei C reactive și a procalcitoninei, se constituie într-un indicator al continuării sau discontinuării antibioterapiei inițiate la internare sau modificate cu ocazia controlului 1.

Analiza comparativă s-a dovedit semnificativă statistic pentru discontinuarea antibioterapiei cu o zi înainte de externare la pacienții cu pneumonie virală ($p = 0,03$),

Durata de spitalizare reprezintă un alt parametru important de studiu, la rândul-i derivând din obiectivul secundar al tezei. Analiza comparativă a relevat semnificație statistică pentru o durată mai mare de spitalizare a pacienților cu pneumonie bacteriană, la o valoare de referință mai mare de 12 zile ($p = 0,013$).

Durata anticipată de spitalizare a derivat din durata anticipată a antibioterapiei și se menține în aceleași tendințe cu ale duratei reale de spitalizare, respectiv durată semnificativ mai mare pentru pacienții cu pneumonie bacteriană, dar la o valoare de referință mai mare de

11 zile ($p = 0,016$). Prin scăderea anticipată a antibioterapiei, durata medie de spitalizare ar putea să scadă la 10,59 zile la pacienții cu pneumonie bacteriană și la 8,61 zile la pacienții cu pneumonie virală; suma zilelor de spitalizare ar putea să scadă cu 155 de zile în pneumonia bacteriană și cu 92 de zile în pneumonia virală.

Studiul I a relevat rezultate care se suprapun peste datele din literatura de specialitate (ale parametrilor demografici, clinici – gradul de insuficiență cardio-respiratorie acută, de laborator, precum indicii leucocitari, proreina C reactivă, de evoluție – durata antibioterapiei și durata de spitalizare), dar a contribuit și cu date originale, precum:

- expunerea la fumat și internările anterioare, cu importanța prognostică pentru etiologia pneumoniei;
- valoarea prognostică a volumului mediu trombocitar;
- valoarea preconizată a proteinei C reactive și ale procalcitoninei;
- durata preconizată de antibioterapie;
- durata preconizată de spitalizare.

Toate aceste date s-au constituit în elemente intermediare pentru obiectivele studiului, fiind utilizate în conturarea profilului pacientului cu pneumonie bacteriană, respectiv al pacientului cu pneumonie virală.

4.4.2. Studiul II constă în dinamica longitudinală a parametrilor de studiu, prin utilizarea procentelor și compararea acestora cu datele din literatura de specialitate.

Dinamica parametrilor de studiu a fost analizată procentual prin compararea tendinței din studiu cu cea cunoscută în literatura de specialitate. Rezultatele au evidențiat fie respectarea tendinței, fie abateri (în sensul scăderii, creșterii, parțiale sau continue) de la normal. Dinamica a fost analizată pentru fiecare lot de studiu, în sens longitudinal, între etapele de studiu.

Cele mai bune reproduceri ale normalizării în pneumonia bacteriană au prezentat proteina C reactivă (42,6 %), procalcitonina (30,8 %) și procentul de neutrofile (25,31 %), iar cele mai mici volumul mediu eritrocitar (7,69 %), volumul mediu trombocitar (2,7 %) și distribuția eritrocitelor (2,5 %).

Cele mai bune reproduceri ale normalității în pneumonia virală au prezentat proteina C reactivă (18,9 %), numărul de leucocite (9,09 %) și trombocitocritul (3,5 %), iar cele mai mici hemoglobina (2,2 %), distribuția eritrocitelor (2,2 %), numărul de trombocite (2,2 %) și volumul mediu eritrocitar (1,1 %).

Ca o concluzie intermediară, se remarcă, din nou, proteina C reactivă și procalcitonina prin acuratețea valorilor în dinamică.

4.4.3. Studiul III constă în corelația dintre procalcitonină și ceilalți parametri de studiu, prin utilizarea indicelui de corelație Pearson. Este destinat evaluării modului în care procalcitonina relaționează cu ceilalți parametri de studiu. Indicele de corelație utilizat este apreciat de la foarte puternic la neglijabil, pozitiv sau negativ, cu sau fără semnificație statistică.

Procalcitonina a dovedit relații foarte puternice/puternice, de directă proporționalitate și semnificative statistic cu:

- vârsta, la internare ($r = 0,9096$, $p < 0,000001$);
- febra, la internare ($r = 0,865$, $p < 0,000001$);
- frecvența respiratorie, la internare ($r = 0,853$, $p < 0,000001$);
- proteina C reactivă, la internare, debut de o zi ($r = 0,767$, $p = 0,00007$);
- proteina C reactivă, la internare, debut de 4 zile ($r = 0,866$, $p = 0,005$);
- necesarul în oxigen, în zile ($r = 0,853$, $p < 0,00001$);
- antibioterapia, la internare ($r = 0,855$, $p < 0,00001$);
- durata antibioterapiei, în zile, după valoarea procalcitoninei de la controlul 1 ($r = 0,716$, $p < 0,00001$).

Concluzii intermediare:

- relația puternică a procalcitoninei cu parametri precum vârsta, febra, frecvența respiratorie, necesarul în oxigen și antibioterapia, la momentul inițierii, este dovedită în literatura de specialitate;
- dacă se interpun și “condiții” precum ziua de boală sau momentul evoluției (controlul 1 sau 2), relația procalcitoninei crește în intensitate: cu proteina C reactivă, dacă debutul bolii este de o zi sau cu durata antibioterapiei, dacă se ia în considerare valoarea procalcitoninei la controlul 1
- sunt situații particulare, întâlnite frecvent în practica medicală, precum:
 - relația slabă dintre procalcitonină și proteina C reactivă rezultată cu ocazia controlului 1 și 2 este explicată astfel:
 - deși ambii au dovedit ritm rapid de creștere (inclusiv, în funcție de valoarea anticipată), procalcitonina este semnificativ mai rapidă (valorile ușor crescute ale procalcitoninei echivalente cu cele

ușor/moderat crescute ale proteinei C reactive, la internare, devin egale ca intensitate la controlul 1)

- procalcitonina a dovedit o scădere continuă pe parcursul evoluției, în timp ce proteina C reactivă, nu
 - relația de inversă proporționalitate dintre procalcitonină și proteina C reactivă, în evoluție, la momentul controlului 2, explicată prin faptul că valorile proteinei C reactive au tendința la creștere, de la un control la altul, în timp ce valorile procalcitoninei sunt mai exacte (scad continuu, pe parcursul evoluției, atunci când aceasta este favorabilă);
 - faptul că relația procalcitoninei cu durata antibioterapiei este mai puternică la controlul 1 față de controlul 2 și negativă la controlul 2 dovedește faptul că durata antibioterapiei este prelungită în ciuda normalizării valorilor procalcitoninei;
 - ipoteza antibioterapiei prelungite susține, parțial, relația negativă dintre procalcitonină și durata de spitalizare.
- orice altă corelație cu alți parametri, alții decât procalcitonina, nu a dovedit decât relații slabe, foarte slabe sau neglijabile.

În capitolul recomandări sunt incluse și cele mai importante date legate de **superioritatea procalcitoninei** în managementul pneumoniilor la copil. Astfel, în diferențierea pneumoniei bacteriene de pneumonia virală, rolul procalcitoninei a fost evidențiat de la început, din design-ul studiului, prin eliminarea pacienților falși pozitivi și negativi. Prin anticiparea valorilor procalcitoninei (și ale proteinei C reactive) a fost conceput regimul anticipat de administrare a antibioterapiei (cu reducerea monoterapiei și a combinației de două sau trei antibiotice) cu repercusiuni în durata antibioterapiei și a perioadei de spitalizare.

Parametrii de studiu cu cele mai semnificative rezultate au fost incluși în **profilul pacientului** cu pneumonie bacteriană, respectiv cu pneumonie virală, contribuție originală a tezei. Parametrii utilizați în profilurile pacienților cu pneumonie bacteriană și virală sunt bine argumentați, atât prin rezultatele studiului, cât și prin comparația cu datele din literatura de specialitate.

Tabelul 1: Profilul pacientului cu pneumonie bacteriană, respectiv pacient cu pneumonie virală

PARAMETRI	PROFIL PACIENT PNEUMONIE BACTERIANĂ	PROFIL PACIENT PNEUMONIE VIRALĂ
Vârsta	5-15 ani	0-1 an
Expunere la fumat	NU	DA
Internări anterioare	DA	NU
Febră	Hipertermie	Subfebrilitate
Durata febrei	3-5 zile	o zi
Frecvența respiratorie	< 40 respirații/minut	> 40 respirații/ minut
Insuficiența respiratorie	Moderată	Ușoară/ severă
Număr leucocite	> 16000/ mmc	< 11000/ mmc
Procent neutrofile	> 75%	< 45%
Procent limfocite	< 15%	> 40 %
MPV	8,2 fl la internare, <10 fl în oricare moment al evoluției	
Proteina C reactivă	> 67 mg/L în prima zi, >100 mg/L în a doua zi	< 6 mg/L în primele 2 zile
Procalcitonina	10 ng/mL în a doua zi	Negativă
Normalizare indici leucocitari	> 6 zile	> 6 zile (limfocite în 3 zile)
Normalizarea PCR	După 3 zile valorile ușor și moderat/sever crescute și după 7 zile valorile extrem crescute	După 7 zile
Normalizare PCT	După 3 zile valorile ușor și moderat/sever crescute și după 7 zile valorile extrem crescute	-

Odată constituit și făcând parte din obiectivele secundare ale studiului, profilul va reprezenta un pas important în realizarea obiectivului principal, cu anticiparea celei mai importante contribuții originale: **SCORUL DE UTILIZARE AL PROCALCITONINEI ÎN PNEUMONIA BACTERIANĂ LA COPIL.**

Scorul de utilizare al procalcitoninei a rezultat din datele studiului, conform rezultatelor și analizei comparative utilizate, din datele furnizate de profilul pacientului cu

pneumonie bacteriană. Scorul este aplicat pacienților rămași eligibili după parcurgerea celor două etape de eligibilitate (etapa clinico-biologică, cu punctaj minim de 1 și maxim de 12, respectiv etapa de confirmare prin valoarea proteinei C reactive, cu punctaj minim de 1 și maxim de 2). Scorul minim de utilizare al procalcitoninei va fi de 7 (cu un criteriu îndeplinit pentru proteina C reactivă) sau 3 (cu două criterii îndeplinite pentru proteina C reactivă). Diagnosticul de pneumonie bacteriană poate fi stabilit cu un scor minim de 6 + 1 + 1 (6 puncte din etapa 1 de eligibilitate și câte 1 punct din criteriile pentru proteina C reactivă și procalcitonina) sau 1 + 2 + 1 (1 punct din etapa 1 de eligibilitate, 2 puncte din criteriile pentru proteina C reactivă și 1 punct din criteriile pentru procalcitonină).

Scorul de utilizare al procalcitoninei poate fi utilizat în practica medicală ca o alternativă la situațiile în care, pe parcursul evoluției, diagnosticul de pneumonie bacteriană devine incert sau “amenințat” de falsa pozitivitate sau negativitate. Până la utilizarea pe scară largă a ultrasonografiei pulmonare în timp real și a testelor multiplex PCR, procalcitonina poate fi cea mai bună variantă de management eficace în pneumonia bacteriană la copil.

Scorul de utilizare al procalcitoninei este aplicat pacienților rămași eligibili după confirmarea proteinei C reactive:

- **scor minim de utilizare**

○ **7 (6 + 1)**

- unde 6 reprezintă punctajul de eligibilitate pentru etapa I de eligibilitate, iar 1, un criteriu îndeplinit pentru proteina C reactive

sau

○ **3 (1 + 2)**

- unde 1 reprezintă punctajul minim de eligibilitate pentru etapa I de eligibilitate, iar 2 criteriile îndeplinite pentru proteina C reactivă

În final, diagnosticul de pneumonie bacteriană este stabilit cu un scor minim de:

- ✓ **6 + 1 + 1** (6, puncte din etapa I de eligibilitate; 1, criteriu pentru proteina C reactivă; 1, criteriu pentru procalcitonină)
- ✓ **1 + 2 + 1** (1, punct din etapa I de eligibilitate; 2, criteriu pentru proteina C reactivă; 1, criteriu pentru procalcitonină)

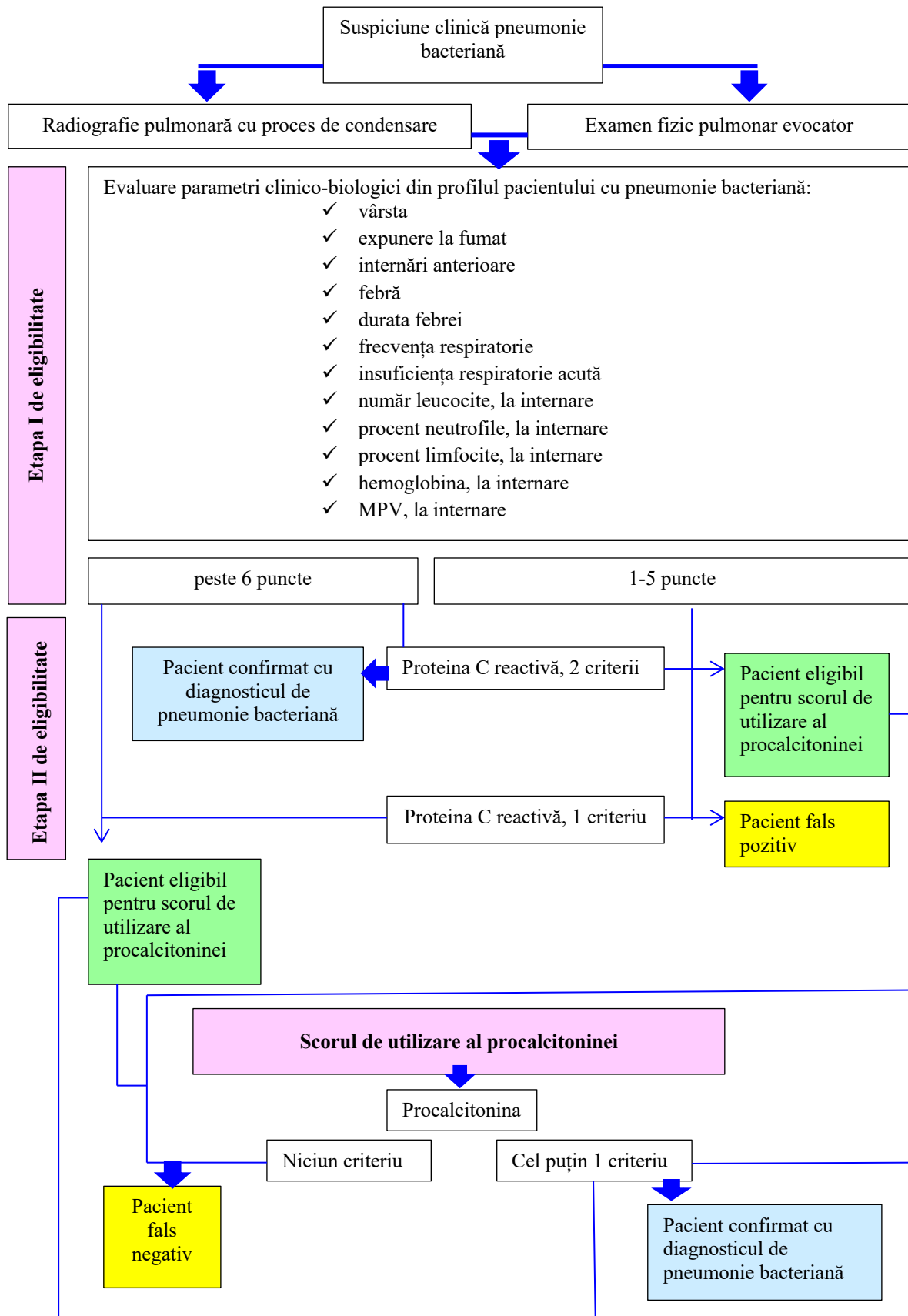


Figura 1: Scorul de utilizare al procalcitoninei

CONCLUZII

1. Diferențierea pneumoniei bacteriene de pneumonia virală s-a făcut pe baza a numeroși parametri (demografici, anamnestici generali și legați de patologia curentă, clinici, de laborator, terapeutici și evolutivi). Radiografia pulmonară a fost unicul criteriu de departajare a loturilor supuse analizei studiului.
2. Pneumonia bacteriană este mai frecventă la grupa de vârstă 5-15 ani ($p=0,001$), iar pneumonia virală la grupa de vârstă 0-1 an ($p = 0,004$).
3. Expunerea precoce la fumat reprezintă factor de risc pentru pneumonia virală, iar pacienții cu pneumonie bacteriană au un istoric bogat al patologiei acute, inclusiv respiratorii ($p = 0,127$).
4. Febra de o zi este asimilată pneumoniei virale ($p = 0,0000001$), iar o durată prelungită de 3 zile ($p = 0,043$) și 5 zile ($p = 0,01$) pneumoniei bacteriene.
5. Formele ușoare ($p = 0,0013$) și severe ($p = 0,015$) de insuficiență respiratorie sunt atribuite pneumoniei virale, iar forma moderată ($p = 0,0024$) pneumoniei bacteriene.
6. Leucocitoza ($p=0,00001$), neutrofilia ($p=0,0012$) și limfopenia ($p = 0,001$), au fost demonstrate la majoritatea pacienților cu pneumonie bacteriană, la fel cum leucopenia ($p < 0,0000001$), neutropenia ($p = 0,00004$) și limfocitoza ($p = 0,003$) la pacienții cu pneumonie virală, cu valori de referință individualizate.
7. Indicii eritrocitari și trombocitari nu au adus nici o contribuție în tabloul biologic al pneumoniei, indiferent de etiologie, cu excepția volumului trombocitar mediu, ale cărui valori aduc informații prețioase pentru etiologia bacteriană ($p = 0,034$): o valoare inițială mai mică de 8,2 fl și/sau o valoare mai mică de 10 fl, în oricare moment al evoluției.
8. Parametri biochimici uzuali, alții decât proteina C reactivă, nu aduc informații suplimentare.
9. Proteina C reactivă a demonstrat valori superioare și o creștere rapidă (încă din prima zi, $p = 0,0003$) în pneumonia bacteriană față de cea virală. Valorile ușor ($p = 0,000007$) și extrem crescute ($p = 0,000004$) din pneumonia bacteriană sunt cele mai semnificative statistic.

10. În pneumonia bacteriană procalcitonina crește rapid, în prima zi, până la valori moderat/sever crescute ($p = 0,02$) și intens, în a doua zi, la valori extrem crescute ($p = 0,03$).
11. Prin comparație, în pneumonia bacteriană, procalcitonina este mai rapidă ($p = 0,03$) și mai intensă ($p = 0,04$) decât proteina C reactivă.
12. Pacienții cu pneumonie virală necesită mai frecvent și pe o durată mai lungă de timp oxigenoterapie ($p = 0,011$).
13. Administrarea antibioticelor în monoterapie a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu pneumonie virală ($p = 0,00008$), iar combinația de două și trei antibiotice semnificativ mai frecventă la pacienții cu pneumonie bacteriană ($p = 0,0001$, $p = 0,02$).
14. Pentru ambele loturi cel mai frecvent utilizat a fost Cefuroximul, fie în monoterapie, fie în combinație cu Gentamicina, fără ca diferența să fie semnificativă statistic.
15. Decizia de monoterapie ($p = 0,0000004$) sau combinație de două antibiotice ($p = 0,003$) a fost luată în proporții asemănătoare în pneumonia virală atunci când valorile proteinei C reactive au fost ușor crescute, iar în pneumonia bacteriană atunci când valorile proteinei C reactive și ale procalcitoninei au fost moderat/sever crescute sau extrem crescute ($p = 0,03$) – monoterapie, respectiv combinație de două antibiotice ($p = 0,001$).
16. În pneumonia bacteriană indicii leucocitari scad precoce și se normalizează relativ tardiv (peste 6 zile), însă în pneumonia virală limfocitele se normalizează precoce (3 zile, $p = 0,04$).
17. Normalizarea valorilor procalcitoninei este precoce (cu excepția valorilor extrem crescute), de durată și continuă. Normalizarea valorilor proteinei C reactive este precoce (cu excepția valorilor extrem crescute), dar durata și continuitatea sunt inferioare procalcitoninei.
18. Semnificativ, pentru cei mai mulți pacienți cu pneumonie bacteriană schema terapeutică inițiată la internare s-a menținut în ciuda scăderii proteinei C reactive și procalcitoninei ($p = 0,0000001$).
19. Semnificativ, pentru cei mai mulți pacienți cu pneumonie virală schema terapeutică inițiată la internare s-a menținut în condițiile în care proteina C reactivă a rămas nemodificată ($p = 0,0000001$).
20. Semnificativă statistic a fost decizia de discontinuare a antibioterapiei cu o zi anterior externării la pacienții cu pneumonie virală ($p = 0,03$).
21. Valorile anticipate ale proteinei C reactive și ale procalcitoninei ar putea reduce semnificativ prescripția antibiotică și în consecință, durata de spitalizare.

-
22. Dinamica longitudinală a parametrilor studiați este respectată în proporții variate în pneumoniile bacteriene și virale.
 23. Procalcitonina se corelează puternic, negativ sau pozitiv, și semnificativ statistic cu vârsta, febra la momentul internării, frecvența respiratorie, proteina C reactivă, necesarul de oxigen, necesitatea antibioterapiei și durata antibioterapiei.
 24. Procalcitonina a dovedit, în comparație cu ceilalți parametri, inclusiv proteina C reactivă, o dinamică bine conturată în evoluția pneumoniei bacteriene: creștere și descreștere precoce, rapidă, intensă și continuă. Dinamica procalcitoniei poate modifica semnificativ și pozitiv durata antibioterapiei și implicit, durata de spitalizare.

BIBLIOGRAFIE

1. Albert S, Kirchner J, Thomas H, Behne M, Schur J, Brade V. Role of quantitative cultures and microscopic examinations of endotracheal aspirations in the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients, *J Hosp Infect.*, 1997, 37:25-37
2. Alexandre C, Balaguer M, Guitart C, et al. Procalcitonin-guided protocol decreased the antibiotic use in paediatric patients with severe bronchiolitis, *Acta Paediatr.*, 2020, 109:1190–1195
3. Ali Mahmoud Ahmed, Abdelrahman Tarek Mohammed, et al., Serum biomarkers for the early detection of the early onset neonatal sepsis, *Advances in Neonatal Care*, vol. 19, No.5, 2019 pp E26-32
4. Allison James, Hall L, MacIntyre I, Craig RK. The construction and partial characterisation of plasmid containing complimentary DNA sequences to human calcitonin precursor poly protein, *Biochem J.*, 1981, 199:725–31
5. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, Materassi M, Pecile P, Pennesi M, Pisanello L, Sica F, Toffolo A, Montini G, Italian Society of Pediatric Nephrology: Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up, *Acta Paediatr* 2012 May, 101(5):451-7
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care, *Critical Care Medicine* 2001, 29(7):1303-1310
7. Aryafar A, Di Marzio A, Guillard O, Pontailier M, Vicca S, Bojan M. Procalcitonin Concentration Measured Within the First Days of Cardiac Surgery Is Predictive of Postoperative Infections in Neonates: A Case-Control Study. *Pediatr Cardiol*, 2019 Aug, 40(6):1289-1295
8. Ashitha L. Vijatan, Vanimaya, Shilpa Ravindran, R. Saikant, S. Laskshmi, R. Kartik, Manoj G., Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy, *Journal of Intensive Care*, December 2017, 5(1):51
9. Atkinson M, Yanney M, Stephenson T, Smyth A. Effective treatment strategies for paediatric community acquired pneumonia, *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1091-101
10. Baer G, Baumann P, Buettcher M, et. al. Procalcitonin Guidance to Reduce Antibiotic Treatment of Lower Respiratory Tract Infection in children and Adolescents (ProPAED): A randomized Controlled Trial, *Plos one*. Volume 8 (Issue), 2013 Aug, 6;8(8):e68419

-
11. Bakhuizen SE, de Haan TR, Teune MJ, et al. Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications, *Acta Paediatr.* 2014, 103(12):1211-1218
 12. Barton L, Hodgman JE, Pavlova Z. Causes of death in the extremely low birth weight infant, *Pediatrics* 1999, 103: 446-451
 13. Bauer MP, van Dissel JT, Kuijper EJ. *Clostridium difficile*: controversies and approaches to management, *Curr Opin Infect Dis.* 2009, 22:517–524
 14. Baumann Philip, Baer Gurli, Bonhoeffer Jessica et al., Procalcitonin for Diagnosis and Treatment Decisions in Pediatric Lower Respiratory Tract Infections, *Frontiers in Pediatrics* 2017, 5:183
 15. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target, *Br J Pharmacol.* 2010, 159:253–64
 16. Bilavsky E, Leibovitz E, Elkon-Tamir E, et al. The diagnostic accuracy of the “classic meningeal signs” in children with suspected bacterial meningitis, *Eur J Emerg Med.* 2013, 20: 361–363
 17. Briel M, Christ-Crain M, Young J, Schuetz P, Huber P, Periat P, Bucher HC, Müller B: Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: study protocol for a randomised controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners, ISRCTN73182671. *BMC Fam Pract* 2005, 6:34
 18. Briel M, Schuetz P, Müller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic vs standard approach for acute respiratory tract infections in primary care, *Arch Intern Med* 2008, 168:2000-7
 19. British Thoracic Society. Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood, *Thorax* 2002, 57(Suppl. 1): i1-24
 20. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma, *Thorax.* 2008, 63(Suppl 4): iv1–iv121
 21. Bonac B, Derganc M, Wraber B, Hojker S. Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates, *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2000(Suppl 5), 440: R72-R74

22. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial, *Lancet* 2010, 375:463-74
23. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection, *Eur Respir J* 2010, 36:601-7
24. Canpolat FE, Yigit S, Korkmaz A, Yurdakok M, Tekinalp G. Procalcitonin versus CRP as an early indicator of fetal infection in preterm premature rupture of membranes, *Turk J Pediatr* 2011, 53: 180-186
25. Carr JA. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit, *Journal of Intensive Care*.2015, 3:36
26. Casado MI, Alonso FM, Pinedo BL, Julián-Jiménez A. Acute meningitis in the pediatric emergency department: diagnostic yield of procalcitonin and C-reactive protein, *Pediatr Emerg Care*. 2014 Nov, 30(11):849-50
27. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines, *Eur J Pediatr* 2009, 168:1429-36
28. Charles PE, Dalle F, Aho S, et al. Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients, *Intensive Care Med* 2006, 32(10):1577–1583
29. Chaudhary Shipra, Bhatta Nisha Keshary, Lamsal Madhab et. al, Serum procalcitonin în bacterial and non-bacterial meningitis în children, *BMC Pediatrics* 1, Nov 2018, 18(1):342
30. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens YE, Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values?, *Clin Chim Acta* 2014, 427:34–6
31. Cherecheș-Panța P, Popa M, Iacob D, Nanulescu MV și colab., Prevalența astmului bronșic la copiii de 7 ani din municipiul Cluj-Napoca, studiul ISAAC, *Pneumologia* 2003, 52,2,134-140
32. Cherecheș-Panța P, Popa M, Iacob D, Man MC, Farcău M, Nanulescu MV și colab., Creșterea prevalenței astmului bronșic și simptomelor asociate la școlarul mare în Cluj-Napoca, studiul epidemiologic la 5 ani interval, *Pneumologia* 2004, 53,1,47-52

-
33. Chiemelie Ebeledike, Taher Ahmad, StatPearls Publishing; Treasure Island, Florida, 2021 Jan
 34. Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. C-reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period, *Clin Chim Acta* 2011, 412 (11-12):1053-9
 35. Chiesa C, Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, Hofer N, Resch B. Early-onset neonatal sepsis: Still room for improvement in procalcitonin diagnostic accuracy studies, *Medicine*, Baltimore, 2015, 94: -1230
 36. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial, *Lancet* 2004, 363:600-7
 37. Christ Crain M., Muller B, Procalcitonin in bacterial infection-hype, hope, more or less? *Swiss Medical Weekly* 2005, 135 (31-32):451-460
 38. Cilla G, Onate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old. High rate of viral coinfection, *J Med Virol* 2008, 890:1843-9
 39. Ciucă Ioana, Noțiuni de pneumologie pediatrică, Editura Mirton Timișoara, 2019;
 40. Convington Elizabeth W., Roberts Megan Z., Jenny Dong, Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature, Samford University McWhorter School of Pharmacy, Birmingham, Alabama, *Pharmacotherapy* 2018, 38(5):569-581
 41. Cortegiani A, Russotto V, Montalto F, et al. Procalcitonin as a marker of *Candida* species detection by blood culture and polymerase chain reaction in septic patients, *BMC Anesthesiology* 2014, 14:9
 42. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects, *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, 79(6):1605-1608
 43. Davut Bozkaya, Şule Yiğit, Murat Yurdakök, Is serum procalcitonin level a reliable indicator in early diagnosis of congenital pneumonia? *The Turkish Journal of Pediatrics* 2019, 61: 34-39
 44. Davies PA, Aherne W. Congenital pneumonia, *Arch Dis Child* 1962 Dec, 37: 598-602

45. De Jong A, van Oers JA, Beishuizen A, et al, Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trials, *The Lancet Infectious Diseases*, 2016 Jul;16(7):819-827
46. Defetos LJ, Roos BA, Parthemore JG. "Calcium and skeletal metabolism", *The Western Journal of Medicine*, December 1975, 123 (6): 447–58
47. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis, *Clin Chim Acta* 2015; 451(Pt A): 46-64
48. Desmarest M, C Aupiais, J Le Gal, L Torteau și colab., Value of procalcitonin for infants with bronchiolitis in an emergency department, *Arch Pediatr* 2017 Nov, 24(11):1060-1066
49. Dixon G, Lama-Lopez A, Bintliffe OJ, et al. The role of serum procalcitonin in establishing the diagnosis and prognosis of pleural infection, *Respir Res* 2017, 18:30
50. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study, *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008, 162:1157–63
51. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules, *Arch Dis Child* 2010, 95:963-7
52. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005, 90: F211-F219
53. Duneesha de Fonseca, Nick A. Maskell, The role of procalcitonin in the management of pleural infection, *Co-pulmonarymedicine Vol 24*, 2018 Jul, 24(4):380-383
54. El-Ebiary, Torres A, González J, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia, *Am Rev Respir Dis*. 1993, 148(6 pt 1): 1552-1557
55. El Wakeel Maged, Nassar Maysa, El Batal Wael et al., Evaluation of procalcitonin as a biomarker for bacterial and nonbacterial community-acquired pneumonia în children, *Journal of the Arad Society for Medical research*, 2017, Vol. 12, Issue: 2, page 68-72
56. Eckerle M, Lahni P, Wong H, Estimating the probability of bacterial infection using a novel biomarker among pediatric patients in the emergency department, *Biomarkers*. 2016 Jul, 21(5):404-8

-
57. Ergenekon Karagoz, Bayhan Bektore et al, Procalcitonin an emerging prognostic factor of bacterial coinfection in infants with acute bronchiolitis, *Pediatric Emergency Care*, Dec 2014, 30(12):e8
58. Eriksen Ryan T, Guthrie Cecilia, Timothy Carroll, The use of procalcitonin for prediction of pulmonary bacterial coinfection in children with respiratory failure associated with viral bronchiolitis, *Clinical Pediatrics* 1-7, 2019 Mar, 58(3):288-294;
59. Esposito S, Blasi F, Bellini F, Allegra L. Principi N and the Mowgli study group. Characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with pneumonia, *Eur Resp J* 2001, 17:241-5
60. Esposito S, Blasi F, Allegra L. Principi N and the Mowgli Study Group. Use of antimicrobial agents for community-acquired lower respiratory tract infections in hospitalised children, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001, 20:647-50
61. Esposito S, Tagliabue C et al, Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia, *Respiratory Medicine* 2011, 105, 1939-1945;
62. Evans AT, Husain S, Durairaj L, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y: Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial, *Lancet* 2002, 359:1648-1654
63. Fakhri D, Marwali EM, Budiwardhana N, et al, Diagnosing infection after infant open heart surgery: role of procalcitonin, *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 2019, 0(0)1-5
64. Farooq Ayesja, Colon Franco Jessica M., Procalcitonin and its Limits: Why a Biomarker's Best Isn't Good Enough, *American Association for Clinical Chemistry, J Appl Lab Med* 2019, 3(4):716-719
65. Feria-Kaiser C, Furuya ME, Vargas MH, Rodriguez A, Cantu MA; Mortality Committee. Main diagnosis and cause of death in a neonatal intensive care unit: Do clinicians and pathologists agree? *Acta Paediatr* 2002, 91: 453-458
66. Ferri FF: Sarcoidosis. In Ferri FF, editor: *Ferri's clinical advisor: instant diagnosis and treatment*, St. Louis, 2007, Mosby, pp 799-800
67. Flores JC, Quirós AB. Procalcitonin. A new marker for bacterial infection, *An Esp Pediatr*. 2001, 54:69-73
68. Galvan Jose Maria, Rajas Olga, Aspa Javier, Review of Non-bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia, *Arch Bronconeumol*. 2015, 51(11):590-597

69. Galetto-Lacour A, Alcoba G, Posfay-Barbe KM, et al. Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children, *Pediatr Infect Dis J*. 2013, 32(11):1175-9
70. Garcia JL, Benavent MO, Monleon SF et al., Predictive makers of acute focal bacterial nephritis multicenter case-control study, *Anales de Pediatría*, Aug 2020, 93(2):77-83
71. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs viral infections, *Pediatr Infect Dis J* 1999, 18: 875-81
72. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olacirequiti I, De La Torre M, Palacios M, Berlese P, Ruano A. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants, *Pediatrics*. 2012, 130:815–22
73. Gunaratnam Loudres C., Robinson Joan L., Hawkes Michael T., Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Biomarkers for Pediatric Pneumonia, *Journal of Pediatric Infectious Diseases Society*, Jul 2021, piab043
74. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer, *Pediatr Infect Dis J*. 2013, 32:e390–6
75. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001, 164(3):396-402
76. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis, *Pediatr Crit Care Med*. 2013, 14(7):686–93
77. Hatipoglu U, Rubinstein I: Bacterial pneumonia, In Rakel RE, Bope ET, editors: *Conn's current therapy*. Philadelphia, 2008, Elsevier, pp 253-260
78. Hernandez-Bou S, Trenchs V, et al., Afebrile very young infants with urinary tract infection and the risk for bacteremia, *Pediatr Infect Dis J*. 2014, 33:244–7
79. Horchreiter M, Kohler T, Schweiger A, et al., Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomised prospective controlled trial, *Critical Care* 2009 Jun, 13(3):R83
80. Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units, *Early Hum Dev*. 2012, 88(suppl 2):S69-S74

-
81. Hu R, Gong Y, Wang Y, Relationship of Serum Procalcitonin Levels to Severity and Prognosis in Pediatric Bacterial Meningitis, *Clin Pediatr (Phila)*. 2015 Oct, 54(12):1141-4
 82. Huhai Zhang, Jurong Yang, Lirong Lin et al., Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: an updated meta-analysis, *World Journal Urol*, 2016 Mar, 34(3):431-41
 83. Hunziker S, Hugle T, Schuchardt K, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery, *J Bone Joint Surg Am* 2010, 92(1):138-148
 84. Isaacs D. Problems in determining the etiology of community- acquired childhood pneumonia, *Pediatr Infect Dis J* 1989, 8: 143-8
 85. Jacobs JW, Lund PK, Potts JT, Bell NH, Habener JF. Procalcitonin is a glycoprotein, *J Biol Chem*. 1981, 25(256):2803–7
 86. Jansen G, Mooibroek M, Idema J, et al. Rapid identification of bacteria in blood cultures by using fluorescently labeled oligonucleotide probes, *J Clin Microbiol* 2000, 38:814–7
 87. Jebali MA, Hausfater P, Abbas Z, et al. Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery, *Anesthesiology*. 2007, 107(2):232-238
 88. Jiun-Lih Jerry Lin, MBBS, Procalcitonin (PCT), Medscape, Sidney Medical School, Australia, 2019 Jul
 89. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures, *Int J Infect Dis*. 2010, 14:e723-729
 90. Kasem AJ, Bulloch B, Henry M, Shah K, Dalton H. Procalcitonin as a marker of bacteremia in children with fever and a central venous catheter presenting to the emergency department, *Pediatr Emerg Care*. 2012, 28:1017–21
 91. Khosla R, Khosla SG, Becker KL, Nylen ES. Pleural fluid procalcitonin to distinguish infectious from noninfectious etiologies of pleural effusions, *J Hosp Med* 2016, 11:363–365
 92. Kerby GS, Accurso FJ, Deterding RR, et al: Acquired disorders involving the alveoli, In Hay WW et al, editors: *Current paediatrics: diagnosis and treatment*, ed 18, New York, 2007, Lange/McGraw-Hill, pp 517-521

93. Khan DA, Rahman A, Khan FA. Is procalcitonin better than C- reactive protein for early diagnosis of bacterial pneumonia in children? *J Clin Lab Anal* 2010, 24:1-5
94. Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme J. W., et al, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th edition, 2011, p.1474
95. Koenig SM, Truwit JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention, *Clin Microbiol Rev.* 2006, 19:637-657
96. Köksal N, Harmanci R, Çetinkaya M, Hacimustafaoğlu M. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis, *Turk J Pediatr.* 2007, 49(1):21-29
97. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings, *Pediatr Pulmonol* 2003, 35:56-6
98. Korppi M, Remes S. Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children, *Eur Respir J* 2001, 17:623-7
99. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M., White blood cells, C- reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children, *Eur Resp J* 1997, 10:1125-9
100. Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. CAPNETZ Study Group. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ, *Respir Res* 2009, 10: 65
101. Kristoffersen KB, Sôgaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission: a randomized trial, *Clin Microbiol Infect* 2009, 15:481-7
102. Kwang Sik Kim. Acute bacterial meningitis in infants and children, *Lancet Infect Dis.* 2010, 10:32-42
103. *** Laborator Synevo. Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate 2012, Ref Type: Catalog
104. Laham JL, Breheny PJ, Gardner BM, Bada H., Procalcitonin to predict bacterial coinfection in infants with acute bronchiolitis: a preliminary analysis, *Pediatr Emerg Care.* 2014, 30:11-15;

-
105. Lautridou A, Ancel PY, Launay E, et al. Umbilical cord blood procalcitonin as a risk factor for mortality in very premature infants, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012, 31:2407-12
106. Latifi S, Levine A. Kinetics of interleukin 6 synthesis predictive of outcome in sepsis, *Crit Care Med* 1999, 27(12):Suppl. A102
107. Lazăr Dorin, *Pediatrie, Volumul 1*, Vasile Goldiș University press, ISBN 978-973-664-356-9, Arad 2009, p. 83-105
108. Le Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J., Lasmoles F., Guliana J, Milhaud G., Moukhtar M., The complete sequence of human preprocalcitonin, *FEBS Lett*. 167 (1)(1984) 93–97
109. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* 2013;28:285–91. 5;
110. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014, 33:1229–1238
111. Leroy S, Gervaix A. Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection, *Adv Urol*. 2011, 397618 21274426
112. Liang JW, Wang LL, Zhou W, et al. Value of Procalcitonin in Neonatal Infection within 24 Hours after Birth: a Retrospective Cohort Study, *Clin Lab*. 2019 Jul 1, 65 (7)
113. Lin JA, Madikians A. From bronchiolitis guideline to practice: a critical care perspective, *World J Crit Care Med*. 2015, 4:152-158
114. Lin MC, Chen YC, Wu JT, et al. Diagnostic and prognostic values of pleural fluid procalcitonin in parapneumonic pleural effusions, *Chest* 2009, 136:205–211
115. Long CB, Shah SS, Lautenbach E, et al. Postoperative mediastinitis in children: epidemiology, microbiology and risk factors for Gram-negative pathogens, *Pediatr Infect Dis* 2005, 2005:315–9
116. Long W, Li LJ, Huang GZ, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up, *Crit Care*. 2014, 18(5):471
117. Long W, Deng X, Zhang Y, et al. PCT guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community acquired pneumonia. *Respirology*, 2011, 16:819-824

-
118. Macfarlane John, British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults, 2004 Update, iii1-iii51;iii 9
 119. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, Kannikeswaran N, Stanley R, Singal B, Hoyle J, JR, Borgialli D, Duffy E, Kuppermann N. Procalcitonin as a Marker of Serious Bacterial Infections in Febrile Children Younger Than 3 Years Old, Acad Emerg Med. 2014, 21:171–179;
 120. Majumdar Sumit, Eurich Dean, Gamble John-Michael et al, Oxygen saturations less than 92% are associated with major adverse events in outpatients with pneumonia: a population based cohort study, Clin Infect Dis, 2011, 52(3):325-31
 121. *** Mayo Clinic Laboratories. Clinical and Interpretative serum of Procalcitonin;
 122. *** Mayo Clinic www.mayomedicallaboratories.com. Test catalog. Procalcitonin, Serum;
 123. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children, N Engl J Med 2002, 346:429-37
 124. Manden LA, Wanderink R, Pneumonia. In Fauci AS et al, editors: Harrison s principles of internal medicine, ed. 17, New York, 2008, McGraw-Hill, pp 16-19, 1629
 125. Marc E, Ménager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guérin S și colab., Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak, Arch Pediatr. 2002 Apr, 9(4):358-64
 126. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R, Physiology and genetics of Procalcitonin, Psysiol Res, Review, 2000, 49 Suppl 1:S57-61
 127. Machado JR, Soave DF, da Silva MV, et al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators, Mediators Inflamm 2014, 2014: 269681
 128. Meisner M, Rotgeri A, Brunkhorst FM, A semi-quantitative point-of-care test for the measurement of Procalcitonin, J Lab Med 2000, 24: 076-085
 129. Meisner M., Current status of procalcitonin in the ICU, Neth J Crit Care 2013; 17(2):4-12
 130. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. Ann Lab Med 2014;34:263–73
 131. Mehtap Haktanir Abdul, Wanda Phipatanakul, Severe asthma in children: Evaluation and Management, Allergology International 2019, 68; 150-157

-
132. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants, *Arch Dis Child*. 2010, 95:35-41
133. Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, et al. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants, *JAMA Pediatr* 2016, 170(1):62-69
134. Ming Jin, Adil I. Khan, Procalcitonin: Uses in the Clinical Laboratory for the Diagnosis of Sepsis, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Temple University Hospital and the School of Medicine, Philadelphia, *Lab Medicine*, 2010, 41(3):173-177
135. Montini G, Tullus K, Hewitt I: Febrile urinary tract infections in children, *N Engl J Med* 2011; 365(3):239-50
136. Mori KI, Noguchi M, Sumino Y, et al. Use of Procalcitonin in Patients on Chronic Hemodialysis: Procalcitonin Is Not Related with Increased Serum Calcitonin. *International Scholarly Research Network (ISRN) Urology Volume 2012; Article ID 431859; 2012(5):431859*
137. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez J, et al. Procalcitonin in children admitted to the hospital with community acquired pneumonia, *Arch Dis Child* 2001, 84: 332-6
138. Moya F, Nieto A, Jose LR. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor, *Eur J Biochem*. 1975, 55:407-13
139. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. ProHOSP Study Group. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial, *Chest* 2010, 138:121-9
140. Muller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001, 86(1):396-404
141. Nakamura M, Kono R, Nomura S, Utsunomiya H, Procalcitonin: mysterious protein in sepsis, *J Basic Clin Med* 2013, 2(1):7-11
142. Nanulescu MV, Cherecheș-Panța P. Tendința prevalenței astmului bronșic la școlarul de 13-14 ani în municipiul Cluj-Napoca, perioada 1994/1995-2001, *Journal Romanian Society Allergology and Clinical Immunology* 2005, II, 26-31
143. Nanulescu MV, Dumitrașcu D, Cherecheș-Panța P, Popa M, Iacob D, și colab., Studiu epidemiologic asupra astmului, rinitei alergice și eczemei la copiii de 7 ani din municipiul Cluj-Napoca, *Rev Rom Pediatrie* 2000, XLIX, 1, 96-103

144. Narder Shaikh, Martin JM, et al. Host and Bacterial Markers that Differ in Children with Cystitis and Pyelonephritis, *The Journal of Pediatrics*, Vol 209, June 2019, P 146-153E1
145. Nascimento-Carvalho CM. Pharmacotherapy of childhood pneumonia, *Expert Opin Pharmacother* 2010, 11:225-31
146. Neamțu Mihai Leonida, Insuficiența respiratorie acută- repere etiopatogenice, clinice, de diagnostic și tratament, Editura Tehnica-info, 2015 p.31,48,88
147. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis, *JAMA* 2007, 297:52–60
148. Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia, *Paediatr Respir Rev* 2007, 8: 195-203
149. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C- reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children, *Pediatr Infect Dis J* 1995, 14: 484-90
150. Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, et al. Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis. *Surgery* 2009, 145(1):20-26
151. Ochi F, Higaki T, Ohta M, et al. Procalcitonin as a marker of respiratory disorder in neonates, *Pediatr Int* 2015, 57: 263-268
152. Ofer Levy, Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates, *Nat Rev Immunol* 2007, 7:379–90
153. Parra A, Jiménez C, Hernández S, Garcia JE, Cardona AM. Bronquiolitis: artículo de revision, *Neumol Pediatr.* 2013, 8:95-101
154. Park IH, Lee SH, Yu ST, Oh YK. Serum procalcitonin as a diagnostic marker of neonatal sepsis, *Korean J Pediatr* 2014, 57: 451-456
155. Po-Yang Tsou, John Rafael, Yu-Ku Ma, Yu-Hsun Wang et al., Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacterial pneumonia in children- a systematic review and meta-analysis, *Infect Dis (Lond)* 2020 Oct, 52(10):638-697
156. Poppert S, Essig A, Stoehr B, et al. Rapid diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR and fluorescence in situ hybridization, *J Clin Microbiol* 2005, 43:3390–7

-
157. Principi N, Esposito S. Management of severe community- acquired pneumonia of children in developing and developed countries, *Thorax* 2010, Epub Oct 21, 66(9):815-22
158. Principi N, Esposito S. Paediatric community-acquired pneumonia: current concepts in pharmacological control, *Expert Opin Pharmacother* 2003, 4:761-77
159. *** Procalcitonin: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels, 2017 03-09
160. Pugin Jerome, Meisner Michael et al., Thermo Fisher Scientific communication, Guide for the Clinical Use of Procalcitonin, 2017
161. Ortiz de Zárate Martínez M, Del Castillo González J, Julián-Jiménez A, et al. Epidemiology of infections treated in hospital emergency departments and changes since 12 years earlier: the INFURG study of the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES), *Emergencias*. 2013, 25:368–378
162. Quintana Gerardo, Medina Y.F., Rojas C, et al, The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus, *J Clin Rheumatol* 2008 Jun;14(3):138-42
163. Raja Dhar, Pneumonia: Review of Guidelines, supplement to Japi- January 2012, Vol. 60
164. Ranganathan SC, Sonnappa S. Pneumonia and other respiratory infections, *Pediatr Clin North Am* 2009;56:135-56
165. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis, *Pediatrics*. 2014;134:-1474-1502
166. Reed L, Carroll J, Cummings A, Markwell S, Wall J, Duong M. Serum lactate as a screening tool and predictor of outcome in pediatric patients presenting to the emergency department with suspected infection, *Pediatr Emerg Care*. 2013;29:787–91
167. Rhee Chanu, Mansour Michael, Procalcitonin use in lower respiratory tract infections, *UpToDate*, 2021, 114753
168. Rodriguez AH, Aviles-Juado FX, Diaz E, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision- tree analysis, *J Infect*. 2016, 72(2):143-51
169. Rodriguez-Franjul Javier, Guitart Carmina, Bobillo-Perez Sara et al., Procalcitonin and lung ultrasound algorithm to diagnose severe pneumonia in critical paediatric patients. A randomised clinical trial, *Respiratory Research*, Oct 2020, 21(1):255

-
170. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database, *Pediatr Crit Care Med*. 2014, 15(9):828–38
171. Sáez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children, *The Lancet* 2003, 361:2139–48
172. Samraj, R. S., Crotty, E. J., & Wheeler, D. S., Procalcitonin Levels in Critically Ill Children With Status Asthmaticus. *Pediatric Emergency Care*, 1, 2019 Oct 35(10):671-674
173. Sartori L, Zhu Yuwei, Grijalva Carlos, Pneumonia Severity in Children: Utility of Procalcitonin in Risk Stratification, *Hospital Pediatrics, Journal of the American Academy of Pediatrics*, March 2021, 11(3)215-222
174. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review, *Pathology*, 2007, 39:383–90
175. Schneider R., Cohen MJ., Benenson S., et al., Procalcitonin în hemodialysis patients presenting with fever or chills to the emergency department, *Internal and Emergency Medicine*, 2020, 257-262
176. Schuetz P., *Clinical Guide to Use of Procalcitonin for Diagnosis and Guidance of Antibiotic Therapy*, Biomerieux; Switzerland, 2-39
177. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections, *The ProHOSP randomized controlled trial. JAMA* 2009, 302:1059-66
178. Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemond F, Albrich W, Buergi U, Maurer M, et al. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post study survey, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010, 29:269-77
179. Schuetz P, Chiappa V, Briel et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms, *Archives of Internal Medicine* 2011, 171(15):1322-1331
180. Schuetz P, Albrich W, Mueller B, Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future, *BMC Medicine* 2011, 9:107
181. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Muller B for the ProHOSP study group. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in

patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial, *BMC Health Serv Res* 2007, 7:102

182. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to Guide Initiation and Duration of Antibiotic Treatment in Acute Respiratory Infections: An Individual Patient Data Meta-Analysis, *Clin Infect Dis* 2012, 55(5):651-62

183. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections, *Chest*. 2012, 141(4):1063-1073

184. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, Marchese RF, Mistry RD. The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome, *Acad Emerg Med*. 2012, 19:1276–80

185. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis an old problem with new insights, *Virulence*. 2014, 5(1):163-171

186. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999, 282:1440- 1446

187. Sheik Mohd Saleem, Khan Salim, Shah Sumaya Jan, Role of serum procalcitonin level in early diagnosis of bacterial pneumonia in children, a hospital based study, *International Journal of Research in Medical Sciences*, Vol.4, 2016, 4(5):1518-1521

188. Sherkatolabbasieh H., Firouzi M., Shafizadeh S., Evaluation of platelet count erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein levels in pediatric patients with inflammatory and infectious disease, *New Microbes and New Infections*, Vol.37, September 2020, 37:100725

189. Shin YM, Oh YM, Kim MN, et al. Usefulness of quantitative endotracheal aspirate cultures in intensive care unit patients with suspected pneumonia, *J Korean Med Sci*. 2011, 26:865-869

190. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S, Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome, *J Infect Chemother* 2011, 17:764–9

191. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2004, 39: 206-217

192. Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations, *J Allergy Clin Immunol*. 2008, 122:685–688

193. Soreng K, Roma Levy H. Procalcitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis, *Clin microbiol Newsl* 2011, 33(22):171-8
194. Stocker M, Fontana M, el Helou S, et al. Use of Procalcitonin-Guided Decision-Making to Shorten Antibiotic Therapy in Suspected Neonatal Early-Onset Sepsis: Prospective Randomized Intervention Trial, *Neonatology* 2010, 97(2):165-174
195. Stocker M, van Herk W, el Helou S. et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIs), *The Lancet* Aug 2017, 390(10097):971-881
196. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2012, 31:5-9
197. Stoica V., Scripcaru V., Compendiu de specialități medico-chirurgicale, Vol.1, Editura Medicală, București 2019, pp 25-36
198. Tanju Celik, Guler Ekrem, Berksoy Emel Atas, Arslan Nur, Mean platelet volume as a negative marker inflammation în children with rotavirus gastroenteritis, *Iranian Journal of Pediatrics*, Oct 2014, 24(5):617-22
199. Toikka P, Irjala K, Juve´n T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin- 6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children, *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:598-602
200. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2006, 34(7):1996-2003
201. Venkata R Rokkam, Rajesh Kotgiri, Secondary Trombocytosis, *StatPearls* Aug 2020
202. Vikse J, Henry BM, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, et al., The role of serul procalcitonin în the diagnosis of bacterial meningitis în adults: a systematic review and meta-analysis, *International Jounarl of Infectious Disease*, 2015, 38:68-76
203. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis, *Intensive Care Med.* 2011, 37:747-62
204. Walsh WF. Neonatal pneumonia, *Semin Pediatr Infect Dis* 1995, 6: 166-173

-
205. Wenlong Wang, Yitang Zhu, Linlin Yin et al, Utilization of serum procalcitonin as a biomarker in the diagnosis and treatment of children with bacterial hospital-acquired pneumonia, *Mol Cell Biochem*, Jan 2021, 476(1):261-267
206. Won H, Yang S, Gaydos C, et al. A broad range assay for rapid detection and etiologic characterization of bacterial meningitis: performance testing in samples from sub-Saharan, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012, 74:22–7
207. ***World Health Organization. Control of Epidemic Meningococcal Disease: WHO practical guidelines. 2nd ed.1998, World Health Organization, Geneva:1–84
208. ***World Health Organization. Pocket book of hospital care of children, Guidelines for the management of common illnesses with limited resources, WHO Press 2005. pp. 72
209. Wu G, Wu S, Wu H, Comparison of Procalcitonin Guidance Administered Antibiotics with Standard Guidelines on Antibiotic Therapy in Children with Lower Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study in China, *Med Princ Pract* 2017, 26:319-320
210. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact, *Pediatrics* 2010, 125:1031–41
211. *** World Sepsis Declaration. 2012 www.world-sepsis-day.org
212. Yu-Hong Dou, Ji-Kun Du, He-Liu Liu, The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection- a systemic review and meta-analysis, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 76, 2013, 464-469
213. Zahran HS, Bailey CM, Damon SA, Garbe PL, Breysse PN. Vital signs: asthma in children e United States, 2001-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018, 67: 149-55
214. Xie Jingbo et al, Calcitonin and Bone Physiology: In Vitro, and Clinical Investigations,

LISTĂ LUCRĂRI

- 1. Superioritatea procalcitoninei față de proteina C reactivă în diagnosticarea infecțiilor de etiologie bacteriană**, Horga Adeline Larisa, Zilele Academice Arădene, 2016;
- 2. Valoarea procalcitoninei în decizia inițierii antibioterapiei în infecțiile de tract respirator inferior la copil**, Horga Adeline Larisa, Conferința Națională de Pediatrie, Aprilie 2017, București; Progrese în Pediatrie, p. 89, ISBN 978-973-162-171-5, 2017;
- 3. Procalcitonin role in the management of lower respiratory tract infections in preschool children**, Horga Adeline Larisa, Europaediatrics 2017; Archives of Disease in Childhood 102(Suppl 2):A165.3-A166 · June 2017, DOI: 10.1136/archdischild-2017-313273.431;
- 4. Procalcitonin importance in monitoring and prognosis of lower respiratory tract infections in children**, Horga Adeline Larisa, EAP 2017 EurJPediatr (2017) p.1505-1506, 176:1445-1558DOI 10/1007s00431-017-2979-8;
- 5. Value of Procalcitonin in clinical and laboratory diagnosis of infections**, Horga Adeline Larisa, International Conference "The Biennale Sibiu- Chișinău", septembrie 2018; Acta Medica Transilvanica Vol.23, no. 3, september 2018, ISSN 2559-6500,ISSN-L 2559-6500;
- 6. Procalcitonin, a biomarker of severe respiratory tract infections**, Adeline Larisa Horga, Mihai Leonida Neamțu, International Conference "The Biennale Sibiu- Chișinău" 3rd Edition; Acta Medica Transilvanica October 3-6th 2019:15-19;
- 7. Detection of procalcitonin in lower respiratory tract infections in children**, Adeline Larisa Horga, Central European Journal of Clinical Research 2019;2(1):97-98, ISSN 2601-9388;
- 8. Useful biomarkers in acute pneumonia in children**, Adeline Larisa Horga, Mihai Leonida Neamțu, Romanian Journal of Pediatrics Vol. LXIX Suppl. 2020, ISSN 1454-0398;
- 9. Prognostic significance of Procalcitonin in acute pneumonia in children**, Adeline Larisa Horga, Simona Dumitra, Ozana Bălan, Mihai Leonida Neamțu, 6th King's John Price Paediatric Respiratory Conference 2020;
- 10. How much procalcitonin we use in differentiation of bacterial pneumonia in children?** Adeline Larisa Horga, Acta Medica Transilvanica June 26(2):20-22 DOI:10.2478/amtsb-2021-0026 ISSN 2285-7079;
- 11. Antibiotic treatment according to procalcitonin and C-reactive protein levels**, Adeline Larisa Horga, Mihai Leonida Neamțu, Acta Medica Transilvanica, în curs de publicare, September 26(3):11-15 DOI: 10.2478/amtsb-2021-0001;
- 12. Profilul clinico-biologic în pneumonia acută comunitară la copil**, Adeline Larisa Horga, Jurnalul Medical Brașovean, în curs de publicare, octombrie 2021, <https://doi.org/10.31926/jmb.2021.1.10>.