



Biomarkeri u jedinici intenzivne medicine

Biomarkers in the intensive care unit

Helena Ostović^{1,2} , Brankica Šimac³, Jasminka Peršec^{1,4}

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

² Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek

³ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

⁴ Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

BIOMARKERI – u krvi; SEPSA – dijagnoza;
JEDINICE INTENZIVNOG LIJEČENJA;
BROJ LEUKOCITA – analiza; C-REAKTIVNI PROTEIN
– u krvi; INTERLEUKIN-6 – u krvi;
PROTEIN PANKREASNOG KAMENCA – u krvi;
PROKALCITONIN – u krvi; PEPTIDNI FRAGMENTI
– u krvi; LIPOPOLISAHARIDNI RECEPTORI – u krvi;
MONOCITI

Descriptors

BIOMARKERS – blood; SEPSIS – diagnosis;
INTENSIVE CARE UNITS; LEUKOCYTE COUNT – analysis;
C-REACTIVE PROTEIN – blood; INTERLEUKIN-6 – blood;
LITHOSTATHINE – blood; PROCALCITONIN – blood;
PEPTIDE FRAGMENTS – blood;
LIPOPOLYSACCHARIDE RECEPTORS – blood;
MONOCYTES

SAŽETAK. Biomarkeri su pokazatelji čije se koncentracije u biološkom uzorku mogu objektivno mjeriti i čije se razine koriste kao indikatori normalnog ili patološkog procesa u organizmu, kao i odgovora na primijenjenu terapiju. Imaju rastuću popularnost u jedinicama intenzivne medicine (JIM) kao alat za dijagnostiku i praćenje različitih bolesti. Od posebnog značenja su biomarkeri upale koji pomažu kliničarima u razlučivanju infektivne od neinfektivne etiologije upalnih stanja, koja su čest problem kod bolesnika u JIM-u. Rano prepoznavanje infekcije i pravovremeno postavljanje dijagnoze sepse ključan su preduvjet liječenja kojemu je primarni cilj što ranije započinjanje s odgovarajućom antimikrobnom terapijom. Unatoč rapidnom povećanju novootkrivenih biljega upale posljednjih godina, u kliničkoj praksi koristi ih se svega nekoliko i niti jedan nije idealan zbog granične osjetljivosti i nedostatne specifičnosti. Ovaj članak daje pregled rutinski korištenih biomarkera upale u JIM-u, ali daje i prikaz predstavnika nove generacije čija je namjena prvenstveno rano otkrivanje sepse. Biomarkerima upale, u klasičnom smislu, smatraju se broj leukocita, feritin, C-reaktivni protein (CRP), interleukin 6 (IL-6) i prokalcitonin (PCT), dok su širina distribucije monocita (MDW), presepsin i protein pankreasnog kamenca (PSP) relativno novijeg datuma. Kombinacija novih i tradicionalnih biomarkera upale kao ranih odnosno potvrđnih indikatora te njihova interpretacija u sklopu kliničkih pokazatelja čine temelj personaliziranog pristupa svakom kritično oboljelom bolesniku. Iako istraživanja na ovom području bilježe kontinuirani napredak uz obavećavajuće rezultate, još uvijek ne postoji samostalni biomarker koji je validiran za definitivnu dijagnozu sepse.

SUMMARY. Biomarkers are indicators whose concentrations in a biological sample can be objectively measured, and their levels are used as indicators of a normal or pathological process in the body, as well as the response to applied therapy. They are gaining increasing popularity in intensive care units (ICUs) as a tool for diagnosing and monitoring various diseases. Inflammatory biomarkers are of special significance as they help clinicians differentiate between infectious and non-infectious etiologies of inflammatory conditions, which are common problems in ICU patients. Early detection of infections and timely diagnosis of sepsis are crucial prerequisites for treatment, with the primary goal to start appropriate antimicrobial therapy as early as possible. Despite the rapid increase in newly discovered inflammatory markers in recent years, only a few are used in clinical practice, and none are ideal due to borderline sensitivity and insufficient specificity. This article provides an overview of routinely used inflammatory biomarkers in ICUs and introduces representatives of the new generation, primarily intended for the early detection of sepsis. Classical inflammatory biomarkers include white blood cell count, ferritin, C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6) and procalcitonin (PCT), while monocyte distribution width (MDW), presepsin, and pancreatic stone protein (PSP) are relatively new. The combination of new and traditional inflammatory biomarkers, as early or confirmatory indicators, and their interpretation in the context of clinical signs, forms the basis of a personalized approach to each critically ill patient. Although research in this field is continuously advancing with promising results, there is still no standalone biomarker validated for the definitive diagnosis of sepsis.

Korištenje biomarkera ima rastuću popularnost u jedinicama intenzivne medicine (JIM) kao alat za dijagnostiku i praćenje velikog broja kliničkih stanja. Pod terminom „biomarker“ općenito se podrazumijeva

va bilo koji pokazatelj čija se koncentracija u biološkom uzorku može objektivno mjeriti i čije se razine koriste kao indikator normalnog ili patološkog procesa u organizmu, kao i odgovora na primijenjenu

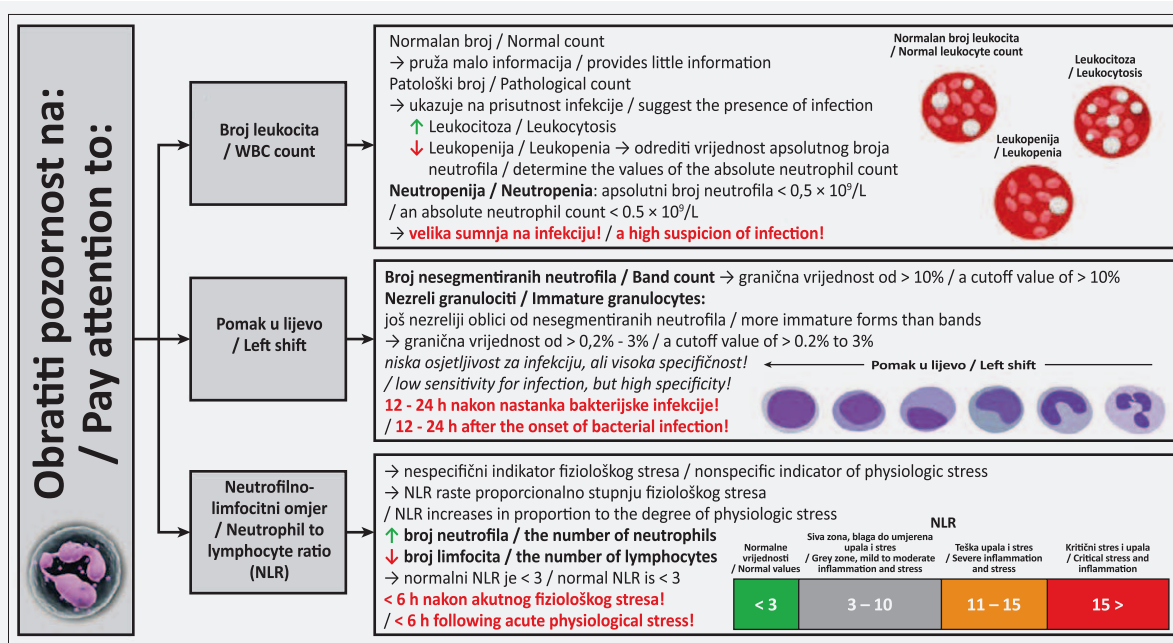
Ustanova u kojoj je rad napravljen:

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Zagreb,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Helena Ostović, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-4521-4366>,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: helenaostovic@gmail.com

Primljeno 16. rujna 2024., prihvaćeno 16. prosinca 2024.



SLIKA 1. KLINIČKA INTERPRETACIJA BROJA LEUKOCITA. OPIS SLIKE POGLEDATI U TEKSTU.

FIGURE 1. CLINICAL INTERPRETATION OF WHITE BLOOD CELL COUNT. THE DESCRIPTION OF THE FIGURE IS PROVIDED IN THE TEXT.

terapiju.^{1,2} Budući da imaju vrlo široko područje primjene, radna skupina pri Američkoj agenciji za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) i Nacionalnih instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH) klasificirala ih je u sedam kategorija: dijagnostički, prognostički, prediktivni, zatim biomarkeri rizika, praćenja (monitoringa), odgovora i sigurnosti.³ Ovdje ćemo opisati one kojima se svakodnevno bavimo u kontekstu dijagnostike, procjene i kontrole upalnih procesa.

Upalna stanja, bilo zbog infektivne ili neinfektivne etiologije uslijed različitih kritičnih bolesti, traume i poslijeoperacijskoga upalnog odgovora, čest su problem kod bolesnika u JIM-u. Procjenjuje se da učestalost infekcija u JIM-u iznosi od 18% do 54% sa stopom smrtnosti koja se kreće između 9% i 60%.⁴ S obzirom na to da je riječ o stanju s visokim morbiditetom i mortalitetom, razlučivanje infekcije od ostalih heterogenih uzroka upale ključan je preduvjet liječenja kojemu je primarni cilj što ranije započinjanje s odgovarajućom antimikrobnom terapijom.⁵

Uobičajeni pristup evaluaciji infekcije temelji se na kliničkim simptomima (povišena tjelesna temperatura, tahikardija, tahipneja), praćenju vrijednosti biomarkera upale i podacima dobivenim mikrobiološkom analizom ciljanih uzoraka. Broj novootkrivenih biljega upale posljednjih se godina rapidno povećao te je do danas poznato preko 250 prognostičko-prediktivnih biomarkera za infekciju i sepsu.⁶ U kliničkoj praksi koristi ih se svega nekoliko i niti jedan nije

idealan zbog granične osjetljivosti i nedostatne specifičnosti.^{2,7} Upalnim biomarkerima, u klasičnom smislu, smatraju se broj leukocita, feritin, C-reaktivni protein (CRP), interleukin 6 (IL-6) i prokalcitonin (engl. *procalcitonin*, PCT), dok su širina distribucije monocita (engl. *monocyte distribution width*, MDW), presepsin i protein pankreasnog kamenca (engl. *pancreatic stone protein*, PSP) relativno novijeg datuma.^{1,2,8,9}

Broj leukocita

Broj leukocita s diferencijalnom krvnom slikom rutinski je korišten i dugo etabliran biomarker sustavnoga upalnog odgovora. Pored određivanja ukupnog broja leukocita, analiza diferencijalne krvne slike daje informaciju o apsolutnom i relativnom broju pojedinih subpopulacija leukocita (neutrofilni, limfociti, monociti, bazofili i eozinofili). Pozitivne strane ovoga laboratorijskog testa jesu široka dostupnost, jednostavnost primjene, niska cijena pretrage i dobivanje rezultata u vrlo kratkom vremenskom roku zajedno s mogućnošću ekstrakcije vrijednih informacija. Nedostatci su mu ograničena analitička osjetljivost i specifičnost. Prilikom interpretacije ovoga hematološkog parametra, pozornost treba usmjeriti na tri ključna elementa: oscilacije u broju leukocita, pomak ulijevo i neutrofilno/limfocitni omjer (slika 1).

Patološki broj leukocita može se manifestirati kao leukocitoza ($\geq 12 \times 10^9/L$) ili kao leukopenija ($\leq 4 \times 10^9/L$).⁵ To je nespecifičan nalaz koji treba tumačiti u sklopu povijesti bolesti, fizikalnog pregleda, kliničke

slike i ostale dijagnostičke obrade. Leukocitoza se javlja tijekom infektivnih, ali i neinfektivnih zbivanja kao što su traumatska ozljeda tkiva, rano poslijeoperacijsko razdoblje i kritične bolesti različite etiologije. U odsutnosti jasnih kliničkih znakova i simptoma, u donošenju terapijskih odluka može biti korisno poznavanje fiziološke dinamike promjena leukocita. U elektivnoj kirurgiji, vrijednosti leukocita počinju rasti neposredno nakon incizije, vršne vrijednosti dostižu unutar 24 sata, a nakon 48 sati počinju opadati kod operacijskih zahvata nekomplikiranog tijeka oporavka.¹⁰ Stoga, iako leukocitoza sugerira razvoj infekcije, nije potvrda iste, jer može biti i dio normalnoga upalnog odgovora kojim organizam nastoji oporaviti tkivni integritet i obnoviti homeostazu. Ako je laboratorijskim nalazom otkrivena leukopenija, tada je potrebno odrediti vrijednosti apsolutnog broja neutrofila (ukupnog broja zrelih ili tzv. segmentiranih neutrofila i njihovih nezrelih nesegmentiranih progenitora). Prisutnost teške neutropenije s apsolutnim brojem neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$ visoko je suspektna na postojanje infekcije.

Izrazom „pomak ulijevo“ definira se povećanje omjera između nesegmentiranih neutrofila i zrelih segmentiranih formi, dok se u kliničkom okruženju koristi kao marker bakterijskih infekcija.¹¹ Patofiziološku podlogu čini otpuštanje nezrelih oblika neutrofilnih granulocita iz koštane srži u perifernu krv kao posljedica njihove povećane potrošnje na mjestu infektivnog procesa i stimulacije proupalnim citokini. U prvom redu u cirkulaciji se pojavljuju nesegmentirani neutrofilni, a zatim ih slijede još nezreliji oblici poput metamijelocita, mijelocita i promijelocita.⁹ Obično se prezentiraju 12 do 24 sata nakon nastanka bakterijske infekcije, a granične vrijednosti indikativne za dijagnozu uvelike se razlikuju prema podatcima iz dostupne literature.¹¹ U skladu s ranije objavljenim studijama, većinom se predlaže definiranje pomaka ulijevo kada je udio nesegmentiranih neutrofila iznad 10 – 20% ili kada je udio navedenih nezrelijih oblika iznad 0,2 – 3% (niska osjetljivost, ali relativno visoka specifičnost).^{9,11}

Neutrofilno/limfocitni omjer (engl. *neutrophil to lymphocyte ratio*, NLR) jest omjer između broja neutrofila (stanične komponente prirodene imunosti) i broja limfocita (stanične komponente stečene imunosti). Riječ je o visoko osjetljivom, ali nespecifičnom indikatoru sustavnoga upalnog odgovora i fiziološkog stresa koji pouzdano reflektira težinu bolesti, ali ne pomaže u diferencijalnoj dijagnozi konkretnog uzroka bolesti.⁹ Pod utjecajem stresnog podražaja, vrlo vjerojatno zbog povećanja cirkulirajućih razina endogenih katekolamina, kortizola, citokina i ostalih hormona u sklopu pratećih neuroendokrinih promjena, dolazi do istodobne neutrofilije i limfocitopenije, a samim time i povišenog NLR-a.¹² Progresivni porast NLR-a nastupa

vrlo rano, već unutar prvih šest sati nakon izlaganja stresoru, što ga čini superiornijim od nekih drugih parametara u smislu ranije identifikacije akutnog zbivanja (npr. ukupnog broja leukocita, skretanja ulijevo, CRP-a).^{9,12} Recentni pregledni rad definira normalne vrijednosti NLR-a u rasponu 1 – 2, a vrijednosti iznad 3,0 i ispod 0,7 granično patološkim.¹³ U spomenutom radu autor naglašava da rastući trend NLR-a iznad navedenih referentnih granica pozitivno korelira s razinom stresa, intenzitetom upale i težinom same bolesti, dok se interval NLR-a između 2,3 i 3,0 označava kao siva zona koja predstavlja upozoravajući znak potencijalno patološkog stanja u organizmu.

Feritin

Feritin je proteinski kompleks sferičnog oblika koji se sastoji od proteinske ljuske sastavljene od 24 polipeptidne podjedinice sa šupljim središtem koje može skladištiti do 4.500 atoma željeza u netoksičnom obliku.^{14,15} Prvi put je izoliran iz slezene konja 1937. godine kao protein sa sadržajem željeza većim od 20%, a za njegovo otkriće zaslužan je češki fiziolog Vilém Laufberger (1890. – 1986.).^{16–18} To je prvenstveno unutarstanični protein s funkcijom pohrane željeza koji je najvećim dijelom akumuliran u stanicama jetre i retikuloendotelnim stanicama koštane srži i slezene. Glavnim izvorom feritina smatraju se hepatociti, makrofagi i Kupfferove stanice, a ključnu ulogu u regulaciji njegovih serumskih razina imaju neravnoteža željeza, hormoni i proupalni citokini.^{19,20} Serumski feritin se do sada u kliničkoj praksi pokazao kao pouzdan biomarker zaliha željeza i izrazito koristan laboratorijski parametar u dijagnostici sideropeničnih anemija.^{14,15}

Pored inicijalno opisanih karakteristika feritina, od 1970-ih sve više dolaze do izražaja njegove povišene vrijednosti kod akutnih upalnih stanja, osobito onih s infektivnom etiologijom.¹⁶ S obzirom na to da se tijekom upale pojačano proizvodi u jetri i oslobađa u cirkulaciju, uglavnom pod utjecajem proupalnih citokina IL-6 i tumor-nekrotizirajućeg čimbenika alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha*, TNF- α), ukazuje na to da je on protein akutne faze.^{16,19} Zaključno se može reći da povećane koncentracije feritina, osim što mogu upućivati na suvišak željeza, mogu biti i pokazatelj upalnog statusa, što ga čini biomarkerom upale i infekcije.⁸ Normalne vrijednosti serumskog feritina razlikuju se ovisno o spolu i laboratoriju u kojem je test učinjen, ali obično su deklarirani referentni intervali od 30 – 300 $\mu g/L$ za muškarce i od 10 – 200 $\mu g/L$ za žene.¹⁹ Visoke vrijednosti feritina najčešće su indikativne za virusnu infekciju, a razine u serumu u snažnoj su pozitivnoj korelaciji s razinom virusnog opterećenja.⁸

C-reaktivni protein

CRP je reaktant akutne faze čije se koncentracije u krvi značajno povećavaju nekoliko sati nakon infekcije ili ozljede tkiva te tijekom neinfektivnih upalnih stanja. Njegova glavna funkcija je sposobnost vezanja za fosfolipidne komponente oštećenih stanica i fosfolipin na površini raznih patogena, rezultirajući njihovom eliminacijom iz cirkulacije i tkiva.²¹ Otkriven je 1930. godine u serumu bolesnika oboljelih od pneumokokne pneumonije, a otkrili su ga liječnici William Smith Tillett (1892. – 1974.) i Thomas Francis Jr. (1900. – 1969.) s Rockefellerovog instituta za medicinska istraživanja u New Yorku.^{22,23} Ubraja se u proteine iz obitelji pentraksina koji čine humoralnu sastavnicu prirodnog imunskog sustava.²⁴ Kliničku primjenu ima već dugi niz godina kao vrlo osjetljiv, ali nespecifičan biljeg upale.

Produkcija i otpuštanje CRP-a u cirkulaciju posljedica su stimulacije proupalnim citokinima, ponajviše IL-6, IL-1 β i TNF- α .²⁵ Primarno mjesto sinteze CRP-a su hepatociti, a ekstrahepatalni izvori, poput stanica glatkih mišića, makrofaga, limfocita i adipocita, još uvijek nisu detaljno istraženi, no smatra se da ne pridonose značajno serumskim razinama.^{24,26,27} Do sada je poznato nekoliko izoformi CRP-a, među kojima prevladavaju dvije: pentamerna forma ili „nativni“ oblik CRP-a (engl. *native C-reactive protein*, nCRP) koji je prekursor monomerne forme ili „modificiranog“ oblika CRP-a (engl. *modified C-reactive protein*, mCRP) s proupalnom ulogom.^{27,28} nCRP je inicijalni oblik koji se oslobađa iz jetre, a sastoji se od pet identičnih globularnih podjedinica međusobno povezanih nekovalentnim vezama u cikličku strukturu diskoidnog oblika.^{26,28} Na mjestu upale, uz pomoć aktiviranih trombocita, pentamerna forma ireverzibilno disocira u visoko aktivne monomerne forme, globularne podjedinice sastavljene od 206 aminokiselina, koje amplificiraju upalni odgovor.^{26,27}

Referentne vrijednosti CRP-a u serumu zdrave populacije niže su od 5,0 mg/L.²⁹ Nakon upalnog podražaja, koncentracije CRP-a počinju eksponencijalno rasti 4 – 6 sati od njegova nastanka, vršne vrijednosti dostižu unutar 48 sati, a nakon 72 sata počinju opadati te se normaliziraju oko sedmog dana po sanaciji upale.^{30,31} Poluvrijeme života CRP-a je konstantno i iznosi 19 sati, što znači da su njegove serumске razine određene količinom stvaranja, a smanjuju se nakon nestanka ili uklanjanja upalnog podražaja.²⁹ Kao optimalna granična vrijednost za dijagnozu infekcije definirana je koncentracija CRP-a od 50 – 100 mg/L.³¹ Serumске razine CRP-a pokazale su se povezanim s ishodom antimikrobnog liječenja pa se tako porast CRP-a ≥ 22 mg/L nakon 48 sati od uvođenja antimikrobne terapije povezuje s neučinkovitošću primijenjene terapije, dok se pad CRP-a za 50 mg/L unutar

četiri dana od početka terapije povezuje s uspjehom liječenja.³⁰ U kontekstu elektivne kirurgije, CRP vršne koncentracije dostiže unutar 48 sati, a nakon 72 sata počinju opadati kod operacijskih zahvata nekompliciranog tijeka oporavka.¹⁰ Ako ne dođe do pada vrijednosti CRP-a nakon trećega poslijeoperacijskog dana, nego visoke vrijednosti perzistiraju i dalje, onda je takav nalaz indikativan za infekciju.³¹ Vrijednosti CRP-a koje, prema recentnim podacima, upućuju na razvoj poslijeoperacijskih komplikacija jesu serumске razine CRP-a iznad 150 mg/L između trećeg i četvrtog dana nakon učinjenoga kirurškog zahvata.³²

Interleukin 6

IL-6 je citokin s dominantno proupalnim učinkom, a po sastavu je glikoprotein sačinjen od 212 aminokiselina pri čemu je 28 aminokiselina uključeno u signalni peptid.^{33,34} Do brzog povećanja njegove koncentracije dolazi u uvjetima stresa uslijed akutnih upalnih zbivanja zbog infekcije, prisutnosti kritične bolesti i oštećenja tkiva traumatskom ozljedom ili operacijom. Sudjeluje kao glavni medijator u indukciji stvaranja proteina akutne faze, mobilizira neutrofilne progenitore iz koštane srži dovodeći do periferne granulocitoze i potiče proliferaciju i diferencijaciju limfocita B i limfocita T zajedno sa stimulacijom produkcije imunoglobulina.^{35–37} Otkrila ga je 1973. godine istraživačka skupina sa Sveučilišta u Osaki pod vodstvom japanskog imunologa Tadimitsu Kishimota.³⁸ Iako je primarno identificiran kao protein koji stimulira limfocite B na proizvodnju protutijela (engl. *B cell stimulatory factor 2*, BSF-2), desetljeće kasnije su otkriveni njegovi pleotropni učinci te je 1988. godine službeno preimenovan u IL-6.^{34,39} Klinički se primjenjuje kao nespecifični biljeg upale koji karakterizira povoljnija kinetika i korelacija s intenzitetom organske disfunkcije, zbog čega se pokazao kao koristan rani pokazatelj upalnog stanja i težine bolesti.^{35,40}

IL-6, kao glavni induktor sinteze proteina akutne faze, snažno pozitivno korelira s CRP-om.³⁵ Sukladno tomu, promjene u cirkulirajućim razinama IL-6 odražavaju naknadne promjene u cirkulirajućim razinama CRP-a. Međutim, određivanje serumskih koncentracija IL-6 ne nalazi se u širokoj rutinskoj upotrebi kao određivanje CRP-a te se stoga CRP često koristi kao surogat marker IL-6 kod različitih kliničkih entiteta.²⁵

Normalne vrijednosti IL-6 u krvi zdravih pojedina izrazito su niske i kreću se ispod razine od 7 pg/mL.³⁷ Tijekom upalne stimulacije izlučuju ga različite vrste stanica među kojima su aktivirane imunokompetentne stanice, stromalne stanice i hepatociti.⁴¹ Brzina i visina porasta cirkulirajućih razina IL-6 razmjerno prati ozbiljnost bolesti i opseg oštećenja tkiva, a time upućuje i na lošiji konačni ishod bolesnika.¹ Poluvrijeme života IL-6 iznosi 15 sati pa je u odnosu na druge upalne ci-

tokine, koji imaju daleko kraće poluvrijeme, prikladniji kao parametar za praćenje upalne aktivnosti i ima bolji prognostički potencijal.⁴² Kao granične vrijednosti za dijagnozu sindroma sustavnoga upalnog odgovora i sepse, predložene su koncentracije IL-6 od 40 pg/mL odnosno 100 pg/mL.¹ U slučaju infekcije, povišene serumske razine mogu se pratiti već unutar dva sata od njenog početka, a ako nastupi pad vrijednosti tijekom sljedećih 48 – 72 sata, takav nalaz govori u prilog uspješno primijenjene terapije.^{30,37} U kontekstu elektivne kirurgije, vrijednosti IL-6 počinju rasti dva sata nakon incizije, vršne koncentracije dostižu unutar 12 – 24 sata, a nakon 48 – 72 sata počinju opadati kod operacijskih zahvata nekomplikiranog tijeka oporavka.¹⁰ Vrlo visoke vrijednosti IL-6 prvoga poslijeoperacijskog dana, kao i visoke vrijednosti CRP-a trećega poslijeoperacijskog dana, prediktivne su za nastanak poslijeoperacijskih komplikacija.⁴³ Iz svega navedenog može se zaključiti da je IL-6 superiorniji u prepoznavanju poslijeoperacijskih komplikacija od CRP-a.

Prokalcitonin

PCT je funkcionalni protein, sastavljen od 116 aminokiselina, koji se primarno sintetizira u C-stanicama štitnjače kao prekursor kalcitonina, hormona uključenog u regulaciju kalcija.⁴⁴ Povijesno, prvi put se spominje 1975. godine u studiji koju su originalno objavili španjolski istraživači na čelu s Fernandom Moyom.⁴⁵ Naime, oni su prilikom istraživanja biosinteze kalcitonina u ultimobranhijalnim žlijezdama kokoši otkrili postojanje prekursora kalcitonina kojeg su nazvali prokalcitonin.⁴⁶ Tek su 1993. godine Marcel Assicot i njegovi suradnici prvi dokazali da su serumske razine PCT-a povišene u bolesnika s bakterijskom infekcijom i sepsom.^{45,47} Od tada je PCT ušao u kliničku laboratorijsku primjenu kao biljeg za dijagnostiku i praćenje infekcija.

Fiziološki se gotovo u cijelosti konvertira u kalcitonin te se u cirkulaciji zdravih ljudi nalazi u vrlo niskim koncentracijama ($\leq 0,1$ ng/mL).^{48,49} U patološkim uvjetima, bilo zbog izravne stimulacije bakterijskim endotoksinima ili neizravne stimulacije upalnim medijatorima poput IL-6, TNF- α i IL-1 β , uslijed upalnog odgovora na infekciju, dolazi do njegovog povećanog stvaranja u ekstratiroidnim tkivima i leukocitima.^{1,48,50} Ekstratiroidno sintetiziran PCT nema mogućnost pretvorbe u kalcitonin zbog čega su njegove serumske razine višestruko povišene kod bolesnika s bakterijskom infekcijom.^{31,44} Isto tako, iako u znatno manjoj mjeri, razine PCT-a mogu biti povećane i zbog neinfektivnih uzroka kao što su neki maligni neuroendokrini tumori (npr. sitnostanični karcinom pluća, medularni karcinom štitnjače, neuroendokrini tumori gastrointestinalnog trakta), akutna klinička stanja (nr. srčani arrest, pankreatitis, rabdomioliza, teška trauma)

i poslijeoperacijski, posebno kod kirurških zahvata na crijevima.³¹

PCT se u svakodnevnoj kliničkoj praksi koristi kao indikator bakterijske infekcije i rani dijagnostički biomarker sepse. Osim što pomaže u razlučivanju bakterijske infekcije od upalnih stanja druge etiologije, dobro korelira s težinom bolesti te je koristan za prilagodavanje antimikrobne terapije sa svrhom kvalitetnijega terapijskog zbrinjavanja bolesnika i racionalne primjene antibiotika.⁴⁴ Prema algoritmu za kritično oboljele bolesnike u JIM-u, koji objedinjuje kliničku evaluaciju i koncentracije PCT-a, započinjanje antibiotskom terapijom preporučuje se u bolesnika s razinama PCT-a $\geq 0,5$ ng/mL, a prekidanje kad se razine PCT normaliziraju ili dođe do njihova smanjenja za 80%.⁵¹

Vrijeme indukcije PCT-a dulje je od citokina, ali kraće od CRP-a pa se u plazmi detektira već nakon 3 – 4 sata od početka infekcije, dok vršne koncentracije postiže u razdoblju od 6 – 12 sati i ostaje povišen sve dok traje upalni proces.⁵⁰ Ovisno o izmjerenim koncentracijama, vrijednosti PCT-a $< 0,5$ ng/mL isključuju vjerojatnost sustavne infekcije, vrijednosti između 2 – 10 ng/mL indikativne su za sepsu, a vrijednosti ≥ 10 ng/mL povezane su sa septičnim šokom i razvojem komplikacija.^{1,50} Za razliku od visokih vrijednosti PCT-a kod bolesnika sa sustavnim upalnom reakcijom na bakterijsku infekciju, kod bolesnika s virusnom bolesti, upalom neinfektivne etiologije ili lokalnom infekcijom, koncentracije PCT-a su blago povišene (< 2 ng/mL).^{1,49,50} Poluvrijeme života PCT-a je dugo, u prosjeku oko 24 sata.⁵² Stoga, ako nakon primjene antibiotske terapije dođe do smanjenja plazmatskih razina PCT-a za 50% tijekom 24 sata, to bi značilo učinkovito antimikrobno liječenje.⁴⁴ U kontekstu elektivne kirurgije, zanimljiva je vrijednost PCT-a kao prediktivnog biljega infektivnih komplikacija. Njegove povišene koncentracije trećega poslijeoperacijskog dana, osim što dobro koreliraju s pojavom poslijeoperacijskih infekcija, u abdominalnoj kirurgiji ukazuju na popuštanje anastomoza.³¹

Širina distribucije monocita

MDW je novi hematološki parametar s obećavajućim rezultatima kao rani biomarker infekcije i sepse. Predstavlja kvantitativnu mjeru promjena volumena cirkulirajućih monocita koje se događaju tijekom rane faze infekcije kao rezultat njihove aktivacije izazvane patogenima.^{53,54} Na proupalni infektivni podražaj monociti reagiraju određenim morfološkim i funkcionalnim promjenama, zbog čega se u sepsi može identificirati nekoliko različitih monocitnih subpopulacija.⁵⁵ Stoga, što je veća morfološka heterogenost monocita, to je veća i vrijednost MDW-a. Optimalna granična vrijednost MDW-a određena za detekciju sepse je

TABLICA 1. USPOREDBA BIOMARKERA UPALE^{30,37,50,59,65,70}TABLE 1. COMPARISON OF INFLAMMATORY BIOMARKERS^{30,37,50,59,65,70}

Upalni biomarker / Inflammatory biomarker	Osjetljivost za utvrđivanje infekcije / Sensitivity to detect infection	Specifičnost za utvrđivanje infekcije / Specificity to detect infection	Prognostički čimbenik / Prognostic factor	Detektabilnost nakon infektivnog podražaja / Detectability after infective stimulus
CRP	++++	+	+	4 – 6 h
IL-6	++++	++	+++	< 2 h
PCT	++++	+++	++	3 – 4 h
Presepsin	++++	+++	++++	2 h
PSP	++++	++++	++++	Rano tijekom infekcije – točno vrijeme nije određeno / Early during infection – exact time not determined

CRP – C-reaktivni protein / C-reactive protein; IL-6 – interleukin 6 / interleukin-6; PCT – prokalcitonin / procalcitonin; PSP – protein pankreasnog kamenca / pancreatic stone protein

>21,5, ako su uzroci venske krvi prikupljeni u spremniku s trikalij etilendiamintetraoctenom kiselinom (engl. *tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid*, K₃EDTA), odnosno >20,0 ako su korišteni K₂EDTA spremnici.⁵⁶

MDW je jednostavan klinički test koji se određuje iz rutinske pretrage kompletne krvne slike s diferencijalnom krvnom slikom na specijaliziranom automatskom hematološkom analizatoru. Riječ je o brzo i lako dostupnom parametru, čije rezultate ne treba dugo čekati s obzirom na to da su nalazi krvne slike gotovi ranije od biokemijskih pretraga. Od 2019. godine odobren je od strane US FDA kao rani indikator sepse u odraslih bolesnika zaprimljenih na odjel hitne medicinske službe.^{54,57} Do sada se dijagnostička točnost MDW-a pokazala usporedivom s konvencionalno dostupnim markerima sepse, štoviše posebno učinkovitim se pokazao dijagnostički model koji obuhvaća kombinaciju MDW-a kao ranog indikatora u prepoznavanju sepse te CRP-a i PCT-a kao potvrdnih indikatora.^{54,58}

Presepsin

Kad govorimo o presepsinu, onda govorimo o biljegu koji reflektira aktivaciju monocita i makrofaga kao posljedicu infektivnog podražaja.⁵⁹ Presepsin je fragment topivog oblika biljega CD14 (engl. *soluble CD14 subtype*, sCD14-ST). Biljeg CD14 je glikoproteinski receptor smješten na površini membrana mononuklearnih stanica (monocita i makrofaga) koji ima visoki kapacitet za vezanje lipopolisaharida.⁶⁰ Može postojati u dva oblika, od kojih je jedan vezan za membranu (engl. *membrane bound CD14*, mCD14), a drugi je prisutan u plazmi kao topivi oblik (engl. *soluble form CD14*, sCD14).⁶¹ U plazmi sCD14 podliježe proteolizi katepsinom D te time nastaje polipeptidni fragment veličine 13 kDa, poznatiji kao presepsin.^{59,61} Otkriven

je 2004. godine, kad je znanstvena skupina japanskih istraživača pod vodstvom Yasunorija Yaegashija sa Sveučilišta Iwate u Morioki pronašla do tada nepoznati oblik sCD14, čije su razine povišene u bolesnika sa sepsom u usporedbi s bolesnicima sa sindromom sustavnoga upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) i zdravim kontrolama.^{60,62} Pokazalo se da je visoko specifičan za bakterijske infekcije, a njegovo povećanje se detektira vrlo rano tijekom septičnog stanja te se danas smatra vrijednim markerom u ranoj dijagnozi, procjeni težine bolesti i prognozi sepse.^{62,63} Slično prethodno opisanim biljezima, povećanje njegovih koncentracija, osim kod bakterijskih infekcija, može se naći i u kritičnim bolestima neinfektivnog podrijetla, ali uz osnovnu razliku da to povećanje nije značajno.⁶⁴

Presepsin odlikuje brza kinetika tako da se porast njegovih plazmatskih razina bilježi već unutar dva sata od infekcije, vršne koncentracije postiže nakon tri sata i ima vrlo kratko poluvrijeme života koje iznosi između četiri i pet sati.⁶⁵ Spomenute karakteristike čine ga superiornim u odnosu na uobičajeno korištene biljege upale u smislu ranije detekcije infektivnog zbivanja i adekvatnije prilagodbe terapije. U serumu zdravih ljudi nalazi se u vrlo niskim koncentracijama, a granične vrijednosti presepsina relevantne za interpretaciju u kontekstu sepse su <200 pg/mL za isključenje te interval između 400 – 600 pg/mL za potvrdnu dijagnozu.^{65,66}

Protein pankreasnog kamenca

PSP, također poznat i kao litostatin ili regeneracijski protein 1 alfa, jest glikoprotein sastavljen od 144 aminokiseline koji se najvećim dijelom sintetizira u acinusnim stanicama gušterače, zatim beta-stanicama Langerhansovih otočića, intestinalnim Panethovim stani-

cama te stanicama fundusa želuca.^{67,68} Za njegovo otkriće zaslužno je nekoliko neovisnih istraživačkih skupina koje su se bavile istraživanjima patologije pankreatitisa i dijabetesa u razdoblju 1970-ih godina.^{69,70} Iako se još uvijek istražuje, utvrđen je kao indikator stresa i sve se više koristi kao biomarker za ranu dijagnozu sepse prije pojave kliničkih simptoma.^{1,67}

U vrijeme otkrića, vjerovalo se da je funkcija PSP-a povezana s inhibicijom stvaranja kamenaca u gušterači. Danas je poznato da je povezan s upalnim promjenama gušterače i da su njegove razine umjereno povišene u bolesnika s dijabetesom tipa II i pratećim kroničnim komplikacijama, ali njegova funkcija još uvijek nije do kraja razjašnjena.^{67,71,72} Novija istraživanja pokazala su da se pojačano izlučuje tijekom upalnih stanja ekstrapankreatičnog podrijetla i u uvjetima stresa te da djeluje kao reaktant akutne faze.^{71,72} Recentno objavljeni podatci ističu da PSP, u kontekstu sepse, ima podjednaku dijagnostičku osjetljivost kao CRP, IL-6 i PCT i veću dijagnostičku specifičnost od PCT-a.⁷⁰ Usporedba između biomarkera prikazana je u tablici 1. U zdrave populacije granice referentnog intervala se kreću između 10 i 15 ng/mL, a za kliničku upotrebu u dijagnozi infekcije hospitaliziranih bolesnika određena je granična vrijednost od 44,18 ng/mL.^{1,71}

Zaključak

Upalna stanja se smatraju ozbiljnim problemom i rano prepoznavanje infektivne etiologije velik je izazov u intenzivnoj medicini. Postavljanje pravovremene dijagnoze i liječenje sepse, kao životno ugrožavajućeg stanja s visokom stopom pobola i smrtnosti, od iznimnog je značenja za poboljšanje ishoda. Strategija korištenja biomarkera upale i njihove interpretacije u sklopu kliničkih pokazatelja omogućuju dobivanje ključnih informacija za postizanje tog cilja i čine temelj personaliziranog pristupa svakom kritično oboljelom bolesniku. Iako istraživanja na području biljega upale bilježe kontinuirani napredak, još uvijek ne postoji samostalni biomarker koji je validiran za definitivnu dijagnozu sepse.

Kratice

BSF-2	čimbenik stimulacije B-stanica 2, engl. <i>B cell stimulatory factor 2</i>
CD	površinski membranski biljezi za razlikovanje leukocita, engl. <i>cluster of differentiation</i>
CRP	C-reaktivni protein
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove, engl. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>
ICU	engl. <i>intensive care unit</i>
IL-6	interleukin 6
JIM	jedinica intenzivne medicine
K ₃ EDTA	trikalij etilendiamintetraoctena kiselina, engl. <i>tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid</i>
mCD14	biljeg CD14 vezan za membranu, engl. <i>membrane bound CD14</i>

mCRP	„modificirani“ oblik C-reaktivnog proteina, engl. <i>modified C-reactive protein</i>
MDW	širina distribucije monocita, engl. <i>monocyte distribution width</i>
nCRP	„nativni“ oblik C-reaktivnog proteina, engl. <i>native C-reactive protein</i>
NIH	Nacionalni institut za zdravlje, engl. <i>National Institutes of Health</i>
NLR	neutrofilno/limfocitni omjer, engl. <i>neutrophil to lymphocyte ratio</i>
PCT	prokalcitonin, engl. <i>procalcitonin</i>
PSP	protein pankreasnog kamenca, engl. <i>pancreatic stone protein</i>
sCD14	topljivi oblik biljega CD14, engl. <i>soluble form CD14</i>
sCD14-ST	podtip topljivog oblika biljega CD14, engl. <i>soluble CD14 subtype</i>
SIRS	sindrom sustavnoga upalnog odgovora, engl. <i>systemic inflammatory response syndrome</i>
TNF-α	tumor-nekrotizirajući čimbenik alfa, engl. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: HO, JP

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: HO, BŠ

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: HO, BŠ

KRITIČKA REVIZIJA: JP

LITERATURA

- Méndez Hernández R, Ramasco Rueda F. Biomarkers as prognostic predictors and therapeutic guide in critically ill patients: clinical evidence. *J Pers Med.* 2023;13(2):333.
- Xu C, Li S, Wang Y, Zhang M, Zhou M. Biomarkers in intensive care unit infections, friend or foe? *J Emerg Crit Care Med.* 2019;3:27.
- Shah A, Grimberg DC, Inman BA. Classification of molecular biomarkers. *Soc Int Urol J.* 2020;1(1):8-15.
- Neves CS, Moura LCRV, Da Costa Lima JL, Maciel MAV. Clinical outcomes of intensive care unit patients infected with multidrug-resistant gram-negative bacteria treated with ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam. *Braz J Microbiol.* 2024;55(1):333-41.
- Heffernan AJ, Denny KJ. Host diagnostic biomarkers of infection in the ICU: where are we and where are we going? *Curr Infect Dis Rep.* 2021;23(4):4.
- Póvoa P, Coelho L. Which biomarkers can be used as diagnostic tools for infection in suspected sepsis? *Semin Respir Crit Care Med.* 2021;42(5):662-71.
- Torres A, Artigas A, Ferrer R. Biomarkers in the ICU: less is more? *No. Intens Care Med.* 2021;47(1):97-100.

8. Chen K, Sun H, Geng Y, Yang C, Shan C, Chen Y. Ferritin and procalcitonin serve as discriminative inflammatory biomarkers and can predict the prognosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome in its early stages. *Front Microbiol.* 2023;14:1168381.
9. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. *J Thorac Dis.* 2020;12(Suppl 1):S16-S21.
10. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery.* 2015;157(2):362-80.
11. Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. *Clin Chim Acta.* 2016;457:46-53.
12. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3636.
13. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Med J.* 2021;122(7):474-88.
14. Lemaire B, Frias MA, Golaz O, Magnin JL, Viette V, Vuilleumier N i sur. Ferritin: a biomarker requiring caution in clinical decision. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(4):386.
15. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1836(2):245-54.
16. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M i sur. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun.* 2022;126:102778.
17. Sheftel AD, Mason AB, Ponka P. The long history of iron in the universe and in health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820(3):161-87.
18. Ulvik RJ. Hereditary haemochromatosis through 150 years. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2016;136(23–24):2017-21.
19. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(8):760-9.
20. He L, Guo C, Su Y, Ding N. The relationship between serum ferritin level and clinical outcomes in sepsis based on a large public database. *Sci Rep.* 2023;13(1):8677.
21. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-54.
22. Lawrence HS. William Smith Tillett, 1892–1974. *J Infect Dis.* 1974;130(3):311-2.
23. Jimenez RV, Szalai AJ. Therapeutic lowering of C-reactive protein. *Front Immunol.* 2021;11:619564.
24. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:157-83.
25. Ali SB, Cecchin A, Lucchesi C, Putty T, Edwards S, Petrou T i sur. Can C-reactive protein be used as a surrogate marker of IL-6 in a broad array of clinical entities? *Biomark Med.* 2023;17(24):1001-10.
26. Ali S, Zehra A, Khalid MU, Hassan M, Shah SIA. Role of C-reactive protein in disease progression, diagnosis and management. *Discoveries.* 2023;11(4):e179.
27. Mouliou DS. C-reactive protein: pathophysiology, diagnosis, false test results and a novel diagnostic algorithm for clinicians. *Diseases.* 2023;11(4):132.
28. Olson ME, Hornick MG, Stefanski A, Albanna HR, Gjoni A, Hall GD i sur. A biofunctional review of C-reactive protein (CRP) as a mediator of inflammatory and immune responses: differentiating pentameric and modified CRP isoform effects. *Front Immunol.* 2023;14:1264383.
29. Mužina Mišić D, Zovak M, Kopljar M, Čiček S, Bilić Z. Comparison of C-reactive protein levels in serum and peritoneal fluid in early diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Acta Clin Croat.* 2023;62(1):11-8.
30. Weidhase L, Wellhöfer D, Schulze G, Kaiser T, Drogies T, Wurst U i sur. Is interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):150.
31. Binnie A, Lage J, Dos Santos CC. How can biomarkers be used to differentiate between infection and non-infectious causes of inflammation? U: Deutschman CS, Neligan PJ, ur. Evidence-based practice of critical care. 3 izd. Philadelphia: Elsevier; 2020, str. 319-24.
32. Alhayan AM, McSorley ST, Kearns RJ, Horgan PG, Roxburgh CSD, McMillan DC. The relationship between anaesthetic technique, clinicopathological characteristics and the magnitude of the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing elective surgery for colon cancer. *PLoS One.* 2020;15(4):e0228580.
33. Brábek J, Jakubek M, Vellieux F, Novotný J, Kolář M, Lacina L i sur. Interleukin-6: molecule in the intersection of cancer, ageing and COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7937.
34. Trovato M, Sciacchitano S, Facciola A, Valenti A, Visalli G, Di Pietro A. Interleukin-6 signalling as a valuable cornerstone for molecular medicine (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(6):107.
35. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med.* 2011;26(2):73-87.
36. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg.* 2016;264(1):73-80.
37. Yu B, Chen M, Zhang Y, Cao Y, Yang J, Wei B i sur. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 in emergency department sepsis patients. *Infect Drug Resist.* 2022;15:5557-66.
38. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):335-45.
39. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med.* 2020;217(5):e20190347.
40. Vivas MC, Villamarin Guerrero HF, Tascon AJ, Valderrama-Aguirre A. Plasma interleukin-6 levels correlate with survival in patients with bacterial sepsis and septic shock. *Interv Med Appl Sci.* 2021;11(4):224-30.
41. Choy E, Rose-John S. Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation, immune response, and fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017;2(Suppl 2):S1-S5.
42. Weber B, Sturm R, Henrich D, Lupu L, Rottluff K, Marzi I i sur. Diagnostic and prognostic potential of exosomal cytokines IL-6 and IL-10 in polytrauma patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11830.
43. Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG. Postoperative interleukin-6 level and

- early detection of complications after elective major abdominal surgery. *Ann Surg.* 2016;263(6):1207-12.
44. Xu HG, Tian M, Pan SY. Clinical utility of procalcitonin and its association with pathogenic microorganisms. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022;59(2):93-111.
 45. Lippi G. The origin of some laboratory medicine milestones. *J Lab Precis Med.* 2019;4:14.
 46. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem.* 1975;55(2):407-13.
 47. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515-8.
 48. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R i sur. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 2017;5:51.
 49. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: where are we now? *Crit Care Clin.* 2020;36(1):23-40.
 50. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. *Clin Biochem Rev.* 2017;38(2):59-68.
 51. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH i sur. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(9):1308-18.
 52. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4(3):195-9.
 53. Kralovcova M, Müller J, Hajsmanova Z, Sigutova P, Bultasova L, Palatova J i sur. Understanding the value of monocyte distribution width (MDW) in acutely ill medical patients presenting to the emergency department: a prospective single center evaluation. *Sci Rep.* 2024;14(1):15255.
 54. Malinowska A, Hernried B, Lin A, Badaki-Makun O, Fenstermacher K, Ervin AM i sur. Monocyte distribution width as a diagnostic marker for infection: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2023;164(1):101-13.
 55. Agnello L, Lo Sasso B, Bivona G, Gambino CM, Giglio RV, Iacolino G i sur. Reference interval of monocyte distribution width (MDW) in healthy blood donors. *Clin Chim Acta.* 2020;510:272-7.
 56. Hausfater P, Robert Boter N, Morales Indiano C, Cancellata de Abreu M, Marin AM, Pernet J i sur. Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study. *Crit Care.* 2021;25(1):227.
 57. Meraj F, Shaikh S, Maqsood S, Kanani F, Khan H, Jamal S. Monocyte distribution width, a novel biomarker for early sepsis screening and comparison with procalcitonin and C-reactive protein. *J Lab Physicians.* 2023;15(2):294-9.
 58. Jo SJ, Kim SW, Choi JH, Choi SP, Lee J, Lim J. Monocyte distribution width (MDW) as a useful indicator for early screening of sepsis and discriminating false positive blood cultures. *PLoS One.* 2022;17(12):e0279374.
 59. Formenti P, Gotti M, Palmieri F, Pastori S, Roccaforte V, Menozzi A i sur. Presepsin in critical illness: current knowledge and future perspectives. *Diagnostics.* 2024;14(12):1311.
 60. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S i sur. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother.* 2005;11(5):234-8.
 61. Galliera E, Massacesi L, de Vecchi E, Banfi G, Romanelli MMC. Clinical application of presepsin as diagnostic biomarker of infection: overview and updates. *Clin Chem Lab Med.* 2019;58(1):11-7.
 62. Zou Q, Wen W, Zhang XC. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med.* 2014;5(1):16-9.
 63. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: a promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:649-56.
 64. Lee S, Song J, Park DW, Seok H, Ahn S, Kim J i sur. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):8.
 65. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, Chiuțu LC, Florescu DN, Gheonea IA i sur. Presepsin as a potential prognostic marker for sepsis according to actual practice guidelines. *J Pers Med.* 2021;11(1):2.
 66. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I i sur. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis. *Cureus.* 2021;13(5):e15019.
 67. de Hond TAP, Oosterheert JJ, van Hemert-Glaubitz SJM, Mussion REA, Kaasjager KAH. Pancreatic stone protein as a biomarker for sepsis at the emergency department of a large tertiary hospital. *Pathogens.* 2022;11(5):559.
 68. Bottari G, Caruso M, Paionni E, De Luca M, Romani L, Pisani M i sur. Accuracy of pancreatic stone protein for diagnosis of sepsis in children admitted to pediatric intensive care or high-dependency care: a pilot study. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):134.
 69. Ventura F, Eggimann P, Daix T, François B, Pugin J. Pancreatic stone protein measurement to screen and diagnose sepsis in the context of the surviving sepsis campaign recommendations. *Med Res Arch.* 2023;11(12):1-19.
 70. Eggimann P, Que YA, Rebeaud F. Measurement of pancreatic stone protein in the identification and management of sepsis. *Biomark Med.* 2019;13(2):135-45.
 71. Li L, Jia D, Graf R, Yang J. Elevated serum level of pancreatic stone protein/regenerating protein (PSP/reg) is observed in diabetic kidney disease. *Oncotarget.* 2017;8(24):38145-51.
 72. Fidalgo P, Nora D, Coelho L, Povoia P. Pancreatic stone protein: review of a new biomarker in sepsis. *J Clin Med.* 2022;11(4):1085.