



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**



Биљана Д. Поповска Јовичић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА ЗНАЧАЈНИХ У
ДИФЕРЕНЦИЈАЛНОЈ ДИЈАГНОЗИ УЗРОЧНИКА
ФЕБРИЛНИХ СТАЊА НЕПОЗНАТЕ ЕТИОЛОГИЈЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: проф. др Предраг Чановић

Крагујевац, 2016. године

Мојим родитељима

Гордани и Драгану

На несебичној помоћи и подрици приликом израде тезе неизмерну захвалност дугујем ментору, проф. др Предрагу Чановићу, колегама са Катедре за инфективне болести Факултета медицинских наука у Крагујевцу, колегама из Центра за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија. Посебну захвалност на драгоценим саветима дугујем проф. др Миодрагу Лукићу, проф. др Небојши Арсенијевићу и проф. Др Миодрагу Павловићу.

На подрици, љубави и стрпљењу хвала Тари, Немањи и мојој породици.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. ПОВИШЕНА ТЕЛЕСНА ТЕМПЕРАТУРА	1
1.1.1. Патогенеза настанка повишене телесне температуре.....	2
1.2. ТИПОВИ ТЕМПЕРАТУРНИХ КРИВУЉА.....	5
1.3. ФЕБРИЛНО СТАЊЕ НЕПОЗНАТОГ ПОРЕКЛА	7
1.3.1. Инфективне болести и инфекције.....	8
1.3.2. Ревматолошке болести	9
1.3.3. Малигне болести.....	10
1.3.4. Група других болести.....	11
1.3.5. Недијагностиковани случајеви.....	11
1.4. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИСТУП FUO	11
1.4.1. Основне хематолошке анализе.....	13
1.4.2. Основне биохемијске анализе	17
1.4.3. Циљане лабораторијске анализе.....	21
1.4.4. Визуализирајуће процедуре	22
1.4.5. Цитокини.....	24
2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ	30
2.1. РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ ИСПИТИВАЊА:	30
3. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА	32
3.1. КРИТЕРИЈУМИ ЗА УКЉУЧИВАЊЕ У ИСТРАЖИВАЊЕ	32
3.2. КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИСКЉУЧИВАЊЕ ИЗ ИСТРАЖИВАЊА	32
3.3. ОПШТИ ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА	33
3.3.1. Циљани лабораторијски прегледи	35
3.3.2. Визуализирајуће процедуре	36
3.4. ПРОТОКОЛ ИСПИТИВАЊА ЦИТОКИНСКОГ ПРОФИЛА КОД FUO БОЛЕСНИКА	37
3.4.1. Одређивање концентрације цитокина и серуму	38
3.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	39

4. РЕЗУЛТАТИ.....	41
4.1. ТРАЈАЊЕ ПОВИШЕНЕ ТЕМПЕРАТУРЕ.....	41
4.2. СРЕДЊЕ ВРЕДНОСТИ ТЕМПЕРАТУРЕ.....	42
4.3. ЕТИОЛОШКИ УЗРОЧНИЦИ ПОВИШЕНЕ ТЕМПЕРАТУРЕ.....	44
4.3.1. Група инфективних болести	47
4.3.2. Група реуматолошких болести.....	48
4.3.3. Група малигних болести	49
4.3.4. Група других болести.....	49
4.3.5. Група недијагностикованих болести	49
4.4. ЗАСТУПЉЕНОСТ РАЗЛИЧИТИХ УЗРОЧНИКА FUO ПРЕМА ПОЛОВИМА.....	50
4.5. ЗАСТУПЉЕНОСТ РАЗЛИЧИТИХ УЗРОЧНИКА FUO ПРЕМА ЖИВОТНОЈ ДОБИ ..	51
4.6. КЛИНИЧКИ СИМПТОМИ И ЗНАЦИ КОД FUO БОЛЕСНИКА.....	52
4.6.1. Општи симптоми код FUO болесника	52
4.6.1.1. Малаксалост	52
4.6.1.2. Дрхтавица	53
4.6.1.3. Губитак апетита и губитак у телесној тежини.....	53
4.6.1.4. Ноћно презнојавање	53
4.6.1.5. Главобоља.....	54
4.6.2. Усна дупља и врат.....	54
4.6.3. Кардиоваскуларни и респираторни систем	56
4.6.4. Гастроинтестинални систем	58
4.6.4.1. Мучнина.....	58
4.6.4.2. Повраћање	59
4.6.4.3. Ретке столице	60
4.6.5. Органи ретикулоендотелног система (RES).....	60
4.6.5.1. Хепатомегалија	60
4.6.5.2. Спленомегалија	61
4.6.5.3. Лимфаденопатија	62
4.6.6. Локомоторни систем	63
4.6.6.1. Оток зглобова.....	64
4.6.7. Кожа.....	65
4.6.7.1. Оспа.....	65
4.6.7.2. Иктерус	66

4.7.	ХЕМАТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ.....	67
4.7.1.	Еритроцити (<i>Er</i>).....	67
4.7.2.	Леукоцити (<i>Le</i>).....	68
4.7.3.	Хемоглобин (<i>Hgb</i>).....	70
4.7.4.	Тромбоцити (<i>Tr</i>).....	70
4.7.5.	Леукоцитарна формула.....	71
4.7.5.1.	Гранулоцити (<i>Gr</i>).....	71
4.7.5.2.	Лимфоцити (<i>Ly</i>).....	73
4.7.5.3.	Моноцити (<i>Mo</i>).....	74
4.7.5.4.	Базофили (<i>Ba</i>).....	75
4.7.5.5.	Еозинофили (<i>Eo</i>).....	76
4.7.6.	Седиментација (<i>SE</i>).....	77
4.7.7.	Ц - реактивни протеин (<i>CRP</i>).....	78
4.7.7.1.	Ц - реактивни протеин - на пријему.....	78
4.7.7.2.	Ц- реактивни протеин - четрнаести дан хоспитализације.....	79
4.7.8.	Фибриноген.....	81
4.7.9.	Аспартат- аминотрансфераза (<i>AST</i>).....	82
4.7.10.	Аланин- амино- трансфераза (<i>ALT</i>).....	82
4.7.11.	Алкална фосфатаза (<i>AF</i>).....	83
4.7.12.	Гама- глутамил- транспептидаза (<i>gamaGT</i>).....	84
4.7.13.	Лактат- дехидрогеназа (<i>LDH</i>).....	85
4.7.14.	Креатин- киназа (<i>CK</i>).....	86
4.7.15.	Феритин.....	87
4.7.16.	Прокалцитонин (<i>PCT</i>).....	89
4.8.	ЦИЉАНИ ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИСТУП У ТОКУ ЕВАЛУАЦИЈЕ FUO.....	91
4.8.1.	Циљане лабораторијске анализе.....	91
4.8.1.1.	Бактериолошке анализе.....	91
4.8.2.	Серолошке дијагностичке методе.....	93
4.8.3.	Имунолошке анализе.....	93
4.8.4.	Туморски маркери.....	94
4.8.5.	Тиреоидни хормони.....	96
4.8.6.	Визуализирајуће дијагностичке процедуре.....	96
4.8.6.1.	Радиографски прегледи.....	96
4.8.6.2.	Ехосонографски прегледи.....	97

4.8.6.3. Компјутеризована томографија (СТ)	98
4.8.6.4. Нуклеарна магнетна резонанца (NMR)	99
4.8.6.5. Позитронска емисиона томографија са флуорордеоскиглукозом (PET FDG)	99
4.8.7. <i>Инвазивне дијагностичке процедуре</i>	99
4.8.7.1. Ендоскопски прегледи.....	99
4.8.7.2. Биопсија	100
4.8.7.3. Лапаротомија.....	100
4.9. Цитокински профил код FUO БОЛЕСНИКА	101
4.9.1. <i>Интерлеукин-1 β (IL-1β)</i>	101
4.9.2. <i>Фактор некрозе тумора (TNFα)</i>	102
4.9.3. <i>Интерлеукин- 6 (IL-6)</i>	104
4.9.4. <i>Интерферон γ (IFN-γ)</i>	104
4.9.5. <i>Интерлеукин-33 (IL-33)</i>	104
4.9.6. <i>Солубилни ST-2 молекула (sST-2)</i>	105
4.9.7. <i>Корелација ST-2/IL-33</i>	107
5. ДИСКУСИЈА.....	109
5.1. ЗНАЧАЈ НЕСПЕЦИФИЧНИХ ЛАБОРАТОРИЈСКИХ АНАЛИЗА У ЕВАЛУАЦИЈИ FUO БОЛЕСНИКА	116
5.1.1. <i>Улога феритина у диференцијалној дијагнози FUO болесника</i>	116
5.1.2. <i>Значај Ц-реактивног протеина у евалуацији FUO болесника</i>	117
5.1.3. <i>Улога прокалцитонина у евалуацији FUO болесника</i>	118
5.2. ЗНАЧАЈ ЦИЉАНИХ ДИЈАГНОСТИЧКИХ ПРОЦЕДУРА У ЕВАЛУАЦИЈИ FUO БОЛЕСНИКА	120
5.3. ЗНАЧАЈ ЦИТОКИНСКОГ ПРОФИЛА У ЕВАЛУАЦИЈИ FUO БОЛЕСНИКА	121
5.3.1. <i>Значај фактора некрозе тумора у евалуацији FUO болесника</i>	122
5.3.2. <i>Улога IL-33 и ST-2 молекула у диференцијалној дијагнози FUO болесника</i>	123
6. ЗАКЉУЧЦИ	129
6.1. СКРАЋЕНИЦЕ	131
7. ЛИТЕРАТУРА	136
8. ПРИЛОГ	162

8.1. КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА	162
8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION	166
8.3. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА	170
8.4. СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА	171
8.5. THE LIST OF PUBLISHED PAPERS	174
8.6. ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ	177

1. УВОД

1.1. Повишена телесна температура

Нормална телесна температура одржава се упркос променама у спољашњој средини захваљујући терморегулационом центру. Терморегулациони центар регулише процесе стварања топлоте, која настаје као последица метаболичке активности у јетри и мишићима, са процесима одавања топлоте са коже и плућа. Налази се у хипоталамусу и обухвата медијалну и латералну страну преоптичке регије, предњи хипоталамус и септум. Бројне студије последњих 60 година су показале да се баш у овој регији налази синаптичка мрежа неурона која је одговорна за терморегулацију. Нормалну телесну температуру одржавају четири групе неурона: *warm-sensitive*, *temperature-intensive*, *heat loss*, *heat production effector neurons* [1]. У стањима повишене температуре терморегулациони центар је повишен на виши ниво. С друге стране, код стања које се назива *хипертермија*, телесна температура је виша од оне на коју је подешен терморегулациони центар, а последица је неспособности тела да одаје топлоту [2].

Према студијама које су урађене на популацији здравих особа између 18. и 40. године живота, средње вредности орално мерене температуре износе $36,8^{\circ}\pm 0,4^{\circ}\text{C}$. Максималне нормалне вредности орално измерене температуре у 6 часова ујутру износе $37,2^{\circ}\text{C}$, док максималне вредности измерене у 16 часова износе $37,7^{\circ}\text{C}$ [2]. Према овим ауторима температура која је виша од $37,2^{\circ}\text{C}$ у 6 часова ујутру и од $37,7^{\circ}\text{C}$ у поподневним часовима дефинише се као повишена температура. Постоји више начина мерења температуре, па поред оралног, постоји аксиларно, као и ректално мерење. Температура ректално мерена је виша за $0,4^{\circ}\text{C}$ у односу на орално измерену температуру. Треба поменути и тимпанично мерење температуре које рефлектује температуру бубне опне и ушног канала. Сва наведена места за мерење температуре нису довољно прецизна и дају релативне вредности. Десна преткомора представља идеално место које рефлектује температуру тела због сливања венске крви из читавог региона [1].

Код популације здравих особа постоје физиолошке варијације у односу на пол, животно доба и ментално стање особе. Тако је још 1948. године објављено у часопису

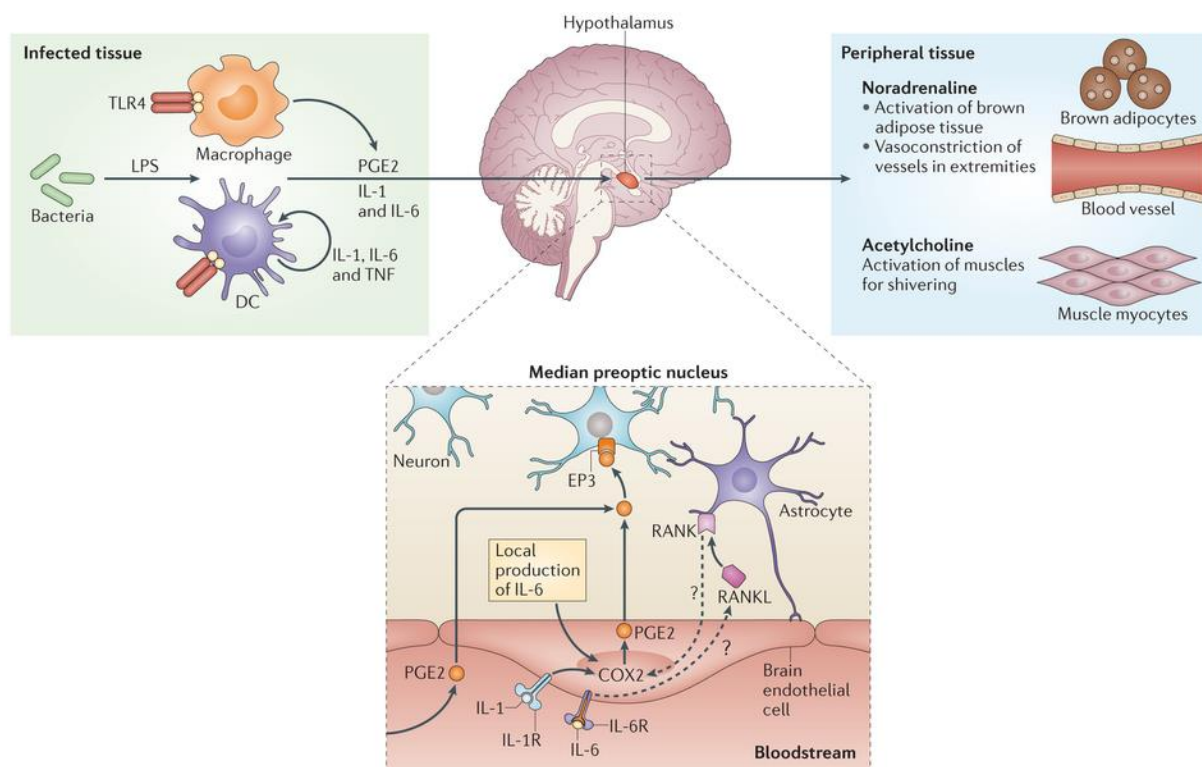
„*Lancet*” да популација старијих особа има нижу телесну температуру у односу на млађу популацију [1]. С друге стране деца због интензивнијег базалног метаболизма за време акутних инфективних болести имају вишу температуру него одрасли [3]. Жене од периода овулације, па све до почетка менструалног циклуса имају вишу температуру за 0,6 С° [2]. Важно је размотрити и ментално стање особе, јер је утврђено да неуропсихијатријски поремећаји, као што је хронична депресија, могу утицати на поремећај у терморегулацији [4].

1.1.1. Патогенеза настанка повишене телесне температуре

Повишена температура настаје као резултат каскаде догађаја и често може да представља системски одговор на инфекцију, због чега је највећи број истраживања вршен управо на том моделу. Испитивањем повишене температуре и липополисахарида грам негативних бактерија, откривени су инфламаторни цитокини, након чега је настала и нова грана медицине [5]. Још 1955. године, *Atkins E.* и *Wood WB.* су открили супстанцу која настаје као одговор организма на егзотоксин и назвали су је ендогени пироген. Прва хипотеза патогенезе температуре, постављена је 1958. године, јер је утврђено да ослобађање ендогеног пирогена утиче на терморегулациони центар у хипоталамусу и као последица настаје повишена телесна температура. Данас се зна да је ендогени пироген уствари интерлеукин 1 (енгл. *Interleukin 1*, IL-1) [6-8].

Највећи део разумевања молекуларних механизма повишене температуре данас знамо захваљујући бројним студијама на мишевима које су рађене уз помоћ липополисахарида (енгл. *Lipopolysaccharide*, LPS). Поред LPS, који је највише испитиван, неспецифични имунски одговор препознаје и друге PAMPs (енгл. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs), као што су теихоична киселина грам позитивних бактерија, вирусну RNA (енгл. *ribonucleic acid*, RNA) итд. [9, 10] Неспецифичан имунски одговор препознаје LPS и друге микробиолошке продукте највише уз помоћ *Toll-like* рецептора (енгл. *Toll-like receptors*, TLRs) који се налазе експримирани на многим ћелијама имунског система, али и на ендозомалним мембранама у ћелијама. Активирањем сигналних путева, настаје активација транскрипционих фактора, а посебно важан је нуклеарни фактор карпа В (енгл. *nuclear factor-κB*, NF-κB) који је одговоран за експресију гена многих цитокина [9, 11]. Најважније место у патогенези повишене температуре имају проинфламаторни цитокини IL-1, IL-6 и TNF (енгл. *tumor necrosis factor-α*, TNF-α), који циркулацијом са места инфекције одлазе до крвно моздане

баријере у хипоталамусу. Откривено је да поред синтезе цитокина на месту инфекције, њихова синтеза постоји и у ЦНС- у [12]. На ендотелним ћелијама преоптичког региона хипоталамуса налазе се рецептори проинфламаторних цитокина. Након везивања за своје рецепторе, уз помоћ два интрацелуларна протеина, MyD88 (енгл. *myeloid differentiation primary-response protein 88*, MyD88) и IRAK (енгл. *IL-1R-associated kinase*, IRAK), проинфламаторни цитокини индукују синтезу циклооксигеназе 2 (енгл. *Cyclooxygenase 2*, COX2), који је одговоран за оксидацију арахидонске киселине и продукцију простагландина E2 (енгл. *Prostaglandin E2*, PGE2). Сматра се да је PGE2, главни пирогени медијатор у настанку повишене телесне температуре. Простагландин E2 се везује са сопствене рецепторе на ћелијама хипоталамичног терморегулационог центра од којих је најважнији EP3 и на тај начин индукује стварање цикличног аденозина монофосфата (енгл. *Cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) и других неуротрансмитера [13]. Циклични аденозин монофосфат делује на термосензитивне неуроне у хипоталамусу и повећава терморегулациони центар на виши ниво. Као последица промена у терморегулационом центру активирају се механизми који су одговорни за чување топлоте [14]. Неурони који експримирају PGE2 рецептор (EP3) активирају симпатикусни нервни систем да ослободи норадреналин који индукује процес термогенезе у браон масном ткиву и вазоконстрикцију периферних крвних судова, чиме се спречава губитак топлоте. Ацетилхолин доприноси повећању телесне температуре стимулацијом миоцита, што индукује настанак дрхтавице. Наведени механизми се одржавају све док се не достигне одговарајућа телесна температура претходно задата у терморегулационом центру [15]. (Слика 1.1.)



Слика 1.1 Индуковање повишене телесне температуре током инфекције (Кориговано према: Sharon S. Evans, Elizabeth A. Repasky & Daniel T. Fisher, *Nature Reviews Immunology*, 2015; 15:335–349)

Toll-like рецептори су одговорни за препознавање великог броја молекулских образаца микроорганизама (PAMPs), тако да играју кључну улогу у неспецифичном имунском одговору. Налазе се на површини, али и у цитоплазми ћелије, што омогућава препознавање делова микроорганизама (нпр. липополисахарида или нуклеинских киселина). Везивањем лиганда за *Toll* рецептор долази до активације сигналних путева унутар макрофага и дендритских ћелија (енгл. *dendritic cells*, DCs) и активације транскрипције, што резултује експресијом гена који су значајни за неспецифични имунитет. На тај начин ове ћелије ослобађају простагландин E2 (PGE2) и пирогене цитокине, као што су: интерлеукин-1 (IL-1), интерлеукин- 6 (IL-6) и фактор некрозе тумора (TNF). Посебно је значајан IL-6 који у медијалном преоптичком региону хипоталамуса индукује синтезу циклооксигеназе 2 (COX2) и који представља ензим који је одговоран за продукцију главног пирогеног медијатора температуре PGE2. Активатор рецептора за NF- κ B, односно, RANK (енгл. *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B*, RANK) који је експримиран на астроцитима, такође, учествује у активацији COX2–PGE2 пута, мада није познатан тачан механизам. Активација симпатикусног нервног система и ослобађање норадреналина врши се помоћу PGE2 рецептора 3 (EP3) [16].

Температура тела расте помоћу појачаног процеса термогенезе као и вазоконстрикцијом. Порасту телесне температуре доприноси и ацетилхолин стимулацијом миоцита, чиме настаје дрхтавица.

1.2. Типови температурних кривуља

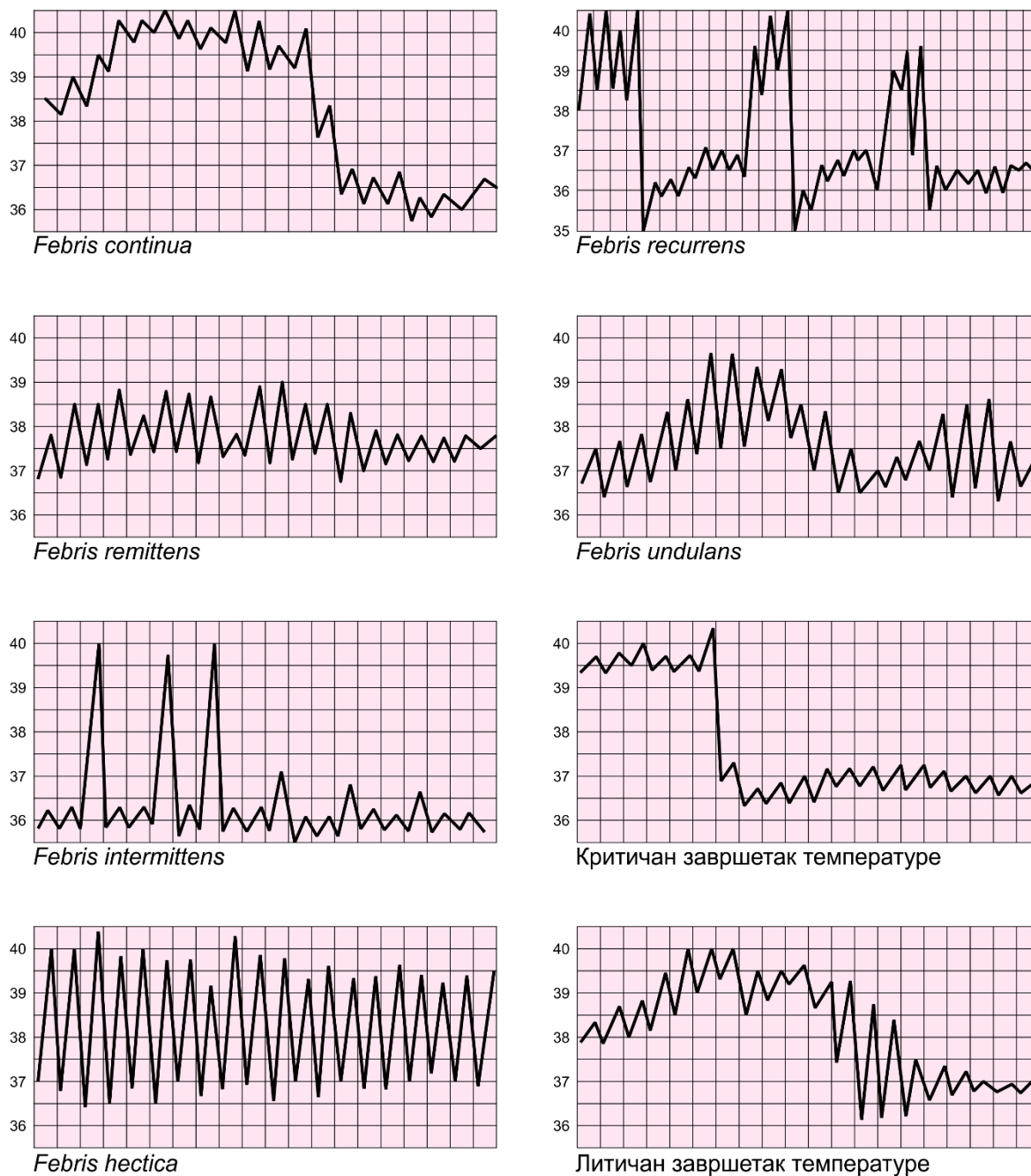
Према дневном кретању температуре разликујемо три типа температурних кривуља: *febris continua*, *febris remittens*, *febris intermittens* (Слика 1.2).

Febris continua означава повишену температуру чија дневна колебања не прелазе 1 °C. *Febris remittens* је телесна температура чија су дневна колебања већа од 1 °C, али температура не пада на нормалу. *Febris intermittens* представља повишену телесну температуру чије су дневне осцилације веће од 2 °C и бар једном у току дана пада на нормалне вредности.

Кретање температуре током болести има своје дијагностичко значење. На температуре током болести, разликујемо неколико типова температурних кривуља [17]:

1. Монофазна температурна кривуља одликује се постепеним почетком, континуом на висини болести и постепеним падом температуре. Најчешће се јавља код трбушног тифуса.
2. Бифазна температурна кривуља означава две фазе температуре и виђа се код већине инфективних болести. Код вирусних болести, прва фаза означава генерализацију вируса, а друга болест захваћеног органа. Сличан ток има и лептоспироза. Код осипних грозница, друга фаза представља стадијум ерупције, односно, стадијум егзантема.
3. Рекурирајућа температурна кривуља представља смењивање фебрилних и афебрилних периода, а размаци између ових периода могу да буду правилни и неправилни. Постоје три подтипа рекурирајуће температуре [18] (Слика 1. 2.):
 - а) *Febris intermittens* код маларије терцијане и кварталне.
 - б) *Febris recurrens* када се фебрилни и афебрилни периоди смењују на 5- 7 дана.

в) *Febris undulans* одликује температура неправилног трајања, која може да буде интермитентна и ремитентна, а после неког времена се постепено спушта на нормалне вредности, па опет постепено расте. Јавља се код бруцелозе. Код Хочкиновог лимфома, такође се јавља се овакав вид фебрилности [19].



Слика 1.2 Типови температурних кривуља

1.3. Фебрилно стање непознатог порекла

Фебрилна стања непознатог порекла представљају велики изазов за клиничаре, јер диференцијална дијагноза обухвата више поремећаја, него било које друго медицинско стање. *Keefe* је био први клиничар који је 1955. године описао стања која су удружена са дуготрајном температуром непознатог узрока [20], док су прву дефиницију FUO (енгл. *Fever of unknown origin*, FUO), први пут предложили *Petersdorf* и *Besson* 1961. године. Њихова дефиниција нејасног фебрилног стања се односи на температуру која траје дуже од три недеље, у више наврата прелази 38,3°C и чији узрок остаје неоткривен након једне недеље хоспиталног испитивања [21]. Напретком савремене медицине постојала је потреба за неколико модификација првобитне дефиниције. Тридесет година касније *Durack* и *Street* предлажу две измене, које су и данас прихваћене као златни стандард у дефинисању FUO [22]. Прва се односила на краће трајање хоспиталног испитивања, па је тако предложено да уместо седам, траје три дана. Друга измена се односила на разлику између класичног FUO и фебрилних стања која су удружена са неутропенијом, вирусом хумане имунодефицијенције (*HIV*, енгл. *Human immunodeficiency virus*) и нозокомијалним инфекцијама.

Нозокомијална нејасна фебрилна стања подразумевају повишену телесну температуру преко 38,3 °C, која је регистрована у више наврата код хоспитализованог болесника, а да дијагноза није била позната у време пријема на лечење. Фебрилност је непозната након три дана интензивног испитивања, укључујући и два дана инкубирања, без позитивног налаза узетих микробиолошких анализа [23].

Неутропенична нејасна фебрилна стања подразумевају фебрилност преко 38,3 °C, регистровану у више махова, код болесника који имају мање од 500 неутрофила/mm³ а дијагноза остаје непозната након три дана интензивног испитивања укључујући и два дана инкубирања, без позитивног налаза узетих микробиолошких анализа [23].

Нејасно фебрилно стање у току HIV инфекције обухвата фебрилност преко 38,3 °C регистровану у више махова, потврђену HIV позитивност, уз трајање температуре дуже од четири недеље амбулантног испитивања, односно дуже од три дана хоспиталног испитивања. Потребно је да дијагноза остаје непозната након три дана интензивног испитивања, укључујући и два дана инкубирања, без позитивног налаза микробиолошких анализа [23].

До сада је откривено преко 200 различитих узрочника FUO којима припадају веома ретки, али и релативно чести клинички ентитети [24]. *Petersdorf* и *Besson* су описали четири групе обољења које су поделили према етиолошким узрочницима. Подела је актуелна и данас и обухвата: инфективне, малигне, реуматолошке и друге болести које укључују грануломатозне болести, субакутни тиреоидитис, инфламаторне болести црева, температуру изазвану лековима и вештачки изазвану температуру [25-27]. Још тада је уочено да код једног дела болесника дијагноза остаје непозната, због тога су такви болесници увек чинили посебну групу недијагностикованих болесника.

Удео ових етиолошких група се од 1960. године па до данас стално мења. У време када су *Petersdorf* и *Besson* објавили прве податке, 1961. године, инфективне болести су биле најчешћи узрочник FUO [21]. Деценију касније, *Petersdorf* је објавио да се дистрибуција између четири групе FUO изменила. Током осамдесетих година прошлог века број инфективних и реуматолошких болести је био у опадању, док је била повећана учесталост малигну болести [28]. Према подацима истраживања из 2011. године, највеће учешће и даље имају инфективне болести [29]. Иако су и даље водећи узрок обољевања, у последњих двадесет година примећен је мањи број оболелих од инфективних и малигну болести, а пораст фреквенце реуматолошких обољења [25, 30, 31]. Сматра се да је увођење визуализирајућих дијагностичких процедура, као што су ехосонографски прегледи, компјутеризована томографија и магнетна резонанца допринели убрзој дијагностици солидних тумора и апсцеса [32, 33].

С обзиром на веома велики број могућих узрочника, пут до постављања дијагнозе обично подразумева дуг временски период и неселективно коришћење бројних дијагностичких процедура. Упркос развоју брзих лабораторијских тестова и моћних дијагностичких уређаја, број недијагностикованих случајева FUO је у недавно објављеним студијама већи и креће се у распону од 10%-30% [32]. Овако висок број недијагностикованих болесника може бити разлог фаталног исхода, посебно за оне који имају малигну болест.

1.3.1. Инфективне болести и инфекције

Према подацима већине аутора група инфективних болести заузима важно место код болесника који испуњавају критеријуме за нејасна фебрилна стања. Поред инфективних болести, значајно место имају и инфекције, које представљају много шири

појам од инфективних болести. Већина инфективних болести и инфекција су акутне, дају карактеристичне клиничке манифестације, због чега, ипак, ретко испуњавају дијагностичке критеријуме за FUO и поред тога што чине једну од најбројнијих група овог клиничког ентитета [34]. Ипак, фебрилна стања нејасног порекла се традиционално везују за инфективне болести и инфекције и новија истраживања указују да су и даље водећи узрок FUO [32].

Учесталост инфективних болести се разликује у зависности од географских карактеристика и социо- економског развоја одређеног подручја [35].

Важно место имају бактеријске инфекције, посебно туберкулоза и бруцелоза, али значајно место имају и вирусне инфекције изазване: CMV, EBV, HHV-6 и HIV- ом. Фактори који утичу на учесталост етиолошких узрочника су бројни и разликују се у зависности од географске средине, економске развијености и доступних дијагностичких тестова [36].

1.3.2. Реуматолошке болести

Petersdorf и *Besson* су први аутори који су одмах иза инфективних и малигних болести навели реуматолошке болести као узрок фебрилности. Од 1961. године, па до данас, пронађени су многи серолошки тестови који су доста помогли при постављању дијагнозе реуматолошких болести. Захваљујући њима, болести као што су системски еритематозни лупус и реуматоидни артритис, представљају ретке узрочнике у нејасним фебрилним стањима [37]. С друге стране, реуматолошке болести за које не постоје специфични дијагностички тестови, представљају честе ентитете код нејасних фебрилних стања. Посебно се истичу: реуматска полимијалгија, темпорални артеритис и Стилова болест [38].

Реуматска полимијалгија се манифестује фебрилношћу, малаксалошћу, боловима, уз карактеристичну укоченост мишића врата, раменог и карличног појаса, без постојања њихове слабости. Темпорални артеритис представља грануломатозни артеритис кранијалних артерија, а могу бити захваћене гране каротидне артерије од лука аорте са предилекциом на екстракранијалне гране. Између ова два клиничка синдрома постоји блиска веза, тако да се могу испољити истовремено код истог болесника или се могу јавити изоловано [39].

Васкулитиси представљају групу клиничких синдрома, који се одликују инфламацијом крвних судова, што може довести до некрозе и оклузије са последичном исхемијом органа [40]. Најважнији механизми који учествују у оштећењу крвних судова су имунски механизми. Депоноване циркулишућих имунских комплекса и активација комплемента представља основни механизам настанка васкуларних лезија [41].

Нодозни полиартеритис је најчешћи ентитет који узрокује дуготрајну фебрилност, захвата средње и мале артерије различитих органа, а посебно бубрега, гастроинтестиналног тракта, коже, мишића и зглобова [42].

Стилова болест одраслих је познат ентитет у групи реуматолошких болести. Представља системску инфламаторну болест непознате етиологије мада се сматра да инфекција може бити окидач у настанку болести [43]. Клиничке манифестације се одликују високом фебрилношћу, транзиторном оспом, артритисом, артралгијама уз захватање органа ретикулоендотелног система [44].

1.3.3. Малигне болести

Малигне болести представљају важан узрочник FUO. Још 1961. године је *Petersdorf* објавио да се малигне болести налазе на другом месту, одмах иза инфективних болести. Према новијим истраживањима из 2011. и 2014. године, малигне болести се и даље налазе на другом месту у укупном узорку FUO [11]. Сматра се да малигне болести могу изазвати температуру директно и индиректно [45]. Директно настаје путем продукције цитокина, док цитокински профил може бити другачији од цитокинског профила који настаје у инфекцији. У малигним болестима највероватније доминира фактор некрозе тумора (TNF). Такође, у скопу малигнитета, температура може настати индиректним путем, као последица компресије на шупље органе и настанка инфекције или њихове перфорације. Високо фебрилне температуре, по типу *Pel-Epstein* температурне кривуље, одлика су Хочкиновог и Нехочкинског лимфома, и често имитирају инфекције [46]. С друге стране, субфебрилне температуре могу бити удружене са карциномом и метастазама јетре, карциномом дојке, прелеукозама, мијелопролиферативним болестима, акутном мијелоидном и лимфоцитном леукемијом итд. [47].

1.3.4. Група других болести

У циљу лакше дијагностичке евалуације нејасна фебрилна стања су најпре била подељена на инфективне, реуматолошке и малигне болести, а све оне болести које нису припадале некој од наведених група, сврстане су у групу других или осталих болести. Група других болести представља хетерогену групу која обухвата: грануломатозне болести, субакутни тиреоидитис, инфламаторне болести дигестивног тракта, температуру изазвану лековима, измишљену температуру и хабитуалну хипертермију [22]. Грануломатозни хепатитис није класификована као засебна болест, јер представља хистолошку реакцију на инфективно, малигно или друго обољење [24].

У клиничкој пракси се ретко размишља о лековима као узрочницима температуре, али је чињеница да медикаментозна температура често испуњава критеријуме за нејасна фебрилна стања. Болеснике са медикаментозном температуром одликују негативне хемокултуре, одсуство клиничких знакова, уз релативну брадикардију и генерално добро опште стање у поређењу са степеном фебрилности [26].

Инфламаторне болести црева, Кронова болест и улцерозни колитис, могу испуњавати критеријуме за FUO, посебно када се манифестују атипично, односно без интестиналних манифестација, нпр. са еписклеритисом [48, 49].

1.3.5. Недијагностиковани случајеви

Недијагностиковано фебрилно стање, према подацима у литератури чини око 10-30% у укупном узорку FUO. Болесници са дуготрајном температуром углавном имају бенигни ток болести, посебно уколико није праћен губитком у телесној тежини или другим озбиљним манифестацијама. Температура која траје више од годину дана, у већини случајева није узрокована инфекцијом или малигном болешћу. Код фебрилности дуготрајног бенигног тока, најчешћи узрок су грануломатозне болести [32].

1.4. Дијагностички приступ FUO

Оно што представља основу за свако дијагностичко испитивање је анамнеза и физикални преглед. Клинички симптоми и знаци који се региструју код болесника са дуготрајном температуром, могу бити од значаја приликом одређивања правца дијагностичког испитивања.

Први корак у испитивању сваког болесника је најпре евалуација температуре, што подразумева одређивање типа температурне кривуље, присуство или одсуство језе и дрхтавице. У скоку телесне температуре болесник може да има субјективни осећај хладноће, који настаје као последица снажне вазоконстрикције крвних судова, због појачане стимулације симпатичког нервног система. [18]. Тако настаје смањено одавање топлоте, а у моменту када телесна температура достиже задату вредност, болесник престаје да осећа хладоћу. У случају када је велика разлика између температуре тела и температуре задате у хипоталамусу, у циљу постизања жељене температуре, настаје интензивна језа и дрхтавица [3]. Презнојавање се углавном јавља при паду фебрилности и то најчешће током ноћи или у раним јутарњим часовима. Израженије је код великих осцилација температуре [17]. Честа су код бројних инфективних болести, али и код малигних болести, посебно Хочкинове болести.

Код болесника са повишеном температуром уобичајено настаје повећање базалног метаболизма које је праћено хиперциркулацијом, а физикалним прегледом се манифестује у виду тахикардије. Уобичајено је да је сваки степен повишене температуре праћен убрзањем пулса од осам откуцаја у минути, што се назива релативна тахикардија. Ипак код неких инфективних болести се развија релативна брадикардија код којих фреквенца заостаје за повишеном температуром, као што је случај код: трбушног тифуса, инфлуенце, хепатитиса и других [50]. Такође, болесници који имају „ лажно повишену температуру “ имају брадикардију у фебрилности [50]. Ипак, ноћно презнојавање и релативна брадикардија се поред инфекција могу јавити и код болести неинфективне патологије. Кашаљ као сложен физиолошки рефлекс може настати због механичког, хемијског или инфламаторног процеса. Продуктивни кашаљ обично указује на инфламацијски процес, често на инфекцију, док непродуктивни кашаљ упућује на механички или иритативни стимулус [51]. Хепатоспленомегалија често је део физикалног налаза код болесника са FУО. Може се јавити код бројних болести или стања, а с обзиром да припадају органима ретикулоендотелног система (енгл. *reticuloendothelial system*, RES), узроци могу бити имунолошко-инфламацијска обољења, хематолошки поремећаји, метаболичко-инфилтративна обољења и друго [52]. Део физикалног прегледа увек треба да буде детаљан преглед коже, јер су ове промене део клиничке слике инфективних, реуматолошких, малигних, али групе других болести као што је саркоидоза.

Инфективне болести могу бити удружене са општим симптомима, као што су: језа, дрхтавица, ноћно презнојавање, губитак у телесној тежини, али без губитка апетита [26]. С друге стране, код малигних болести поред ноћног презнојавања и губитка у телесној тежини, имамо изражен губитак апетита [53]. Код болесника који имају у основи реуматолошку болест, доминирају промене на локомоторном систему. Три основна симптома који указују на реуматолошка обољења су бол у зглобу (артралгија), оток (увећање зглоба) и поремећај функције зглоба [54]. Мијалгије и артралгије уз малаксалост, али без губитка у телесној тежини и апетита, уобичајени су симптом у групи реуматолошких болести [34].

Поред анамнезе и физикалног прегледа од значаја су основне хематолошке и биохемијске анализе, односно неспецифичне анализе. Утврђено је да различите узрочнике фебрилности чешће прате патолошке вредности одређених лабораторијских параметара. Међутим, основне лабораторијске анализе се у диференцијалној дијагнози фебрилних стања недовољно користе, тако да њихов значај нема адекватно место. Нека истраживања, последњих година аутора, *Cunha A. Burke* и *Stamatis P. Efsthathiou*, указала су на значај клиничких карактеристика и неспецифичних лабораторијских анализа у диференцирању инфективних и неинфективних узрочника [25, 205]. Неколико аутора издваја феритин, као параметар који може бити значајан у диференцијацији инфективних и неинфективних болести [26, 30, 55].

1.4.1. Основне хематолошке анализе

Еритроцити су ћелије без једра, митохондрија и рибозома. Основна улога еритроцита је пренос кисеоника уз помоћ хемоглобина од плућа до ткива и угљен-диоксида од ткива до плућа. У еритроцитима одраслих особа хемоглобин А (β_2) чини 97% укупног хемоглобина, док остатак чини 3% хемоглобин А2 [56]. Еритропоезну активност костне сржи регулише хормон еритропоетин који се у 90% синтетише у бубрезима. Хронична инфламација или инфекција обично је праћена анемијом благог или умереног степена и директно је пропорционална тежини и дужини запаљенског процеса [57]. Анемија у овим хроничним стањима настаје због смањене продукције и скраћеног века еритроцита. У еритробластима се налази недовољна количина гвожђа, иако се у макрофагима задржава велика количина гвожђа, што указује на поремећај његовог транспорта. Сматра се да проинфламаторни цитокини повећавају везивање

гвожђа за феритин у макрофагима, чиме спречавају његово ослобађање и везивање за трансферин [17].

Леукоцити или бела крвна зрнца представљају ћелије имунског система а основна улога им је заштита од различитих микроорганизама и страних тела, која прођу природне баријере организма. Разликујемо пет основних врста леукоцита који чине леукоцитарну формулу и изражавају се у виду апсолутног броја или процената.

Неутрофили чине око две трећине свих леукоцита у периферној крви, због чега промене у броју неутрофила знатно утичу на број леукоцита [58].

Поремећај броја неутрофила може се поделити на неутрофилије и неутропеније. Најчешћи узрок неутрофилије су локализоване и генерализоване инфекције. Поред инфекција, узрочници неутрофилије могу бити и неинфективног порекла. Пораст броја неутрофила описује се код некрозе ткива која прати акутни инфаркт миокарда, опекотине, као и код Стилове болести. Познато је да малигни тумори могу да изазову неутрофилију, посебно тумори панкреаса, желуца, јетре, малигни меланом и мијелопролиферативне болести. Постоји више лекова, токсина и хормона који, када се унесу, могу да изазову пораст броја неутрофила, због чега се она региструје у многим ендокринолошким и метаболичким болестима [58].

Узрочници неутропеније могу бити различити. Вируси и рикетије представљају добро познат узрок неутропеније, мада и други инфективни узрочници, као што су тешке бактеријске инфекције, могу бити узрок смањеног броја неутрофила [59]. Познате су и неутропеније аутоимунског порекла код реуматоидног артеритиса и системског еритематозног лупуса, а последица су стварања аутоантитела на неутрофиле [60]. Велики број неутропенија је изазван лековима и то различитим механизмима, од оштећења матичне ћелије, костне сржи, до идиосинкразије и других механизмима [61]. Не треба заборавити ни утицај етил-алкохола на гранулоцитопоезу, чиме се објашњава склоност алкохоличара ка бактеријским инфекцијама.

Еозинофиле карактерише присуство еозинофилних гранула у цитоплазми и имају посебан афинитет за респираторни, гастроинтестинални систем и кожу.

Еозинофилија се уобичајено јавља у алергијским реакцијама, паразитарним и кожним обољењима. Еозинофилија може бити реактивни феномен који прати многе

болести и стања у оквиру FУO, а последица је повећане продукције цитокина, и то најчешће IL-5 и IL-3 [62]. Може бити удружена са малигним болестима, као што су: карцином мокраћне бешике, желуца, дебелог црева, Хочкинов лимфом, као и са болестима везивног ткива, као што су: васкулитис, реуматоидни артритис и *Churg-Strauss*-ов синдром [63].

Еозинопенија се јавља код акутних бактеријских инфекција и после примене адреналина и гликокортикоида. Кортикостероиди доводе до еозинопеније, тако што инхибирају ослобађање зрелих еозинофила из костне сржи у циркулацију или стимулишу миграцију из крви у периферна ткива [64].

Базофиле карактерише присуство базофилних гранула које садрже хистамин, серотонин и друге медијаторе, а због постојања рецептора за Fc-фрагмент IgE на мембрани, имају улогу у реакцијама преосетљивости. Повећане вредности базофила могу да се јаве код вирусних болести и код туберкулозе. Посебно је важан пораст броја базофила у мијелопролиферативним болестима, где има и прогностички значај. Такође, примећен је њихов пораст код болесника са реуматоидним артритисом, улцерозним колитисом и у хипотиреози [65].

Базопенија се региструје након анафилактичких реакција преосетљивости, у току инфекција и запаљења која су праћена неутрофилијом, малигним болестима и после крварења. Клинички значај смањеног броја базофила није познат [66].

Одавно се зна да се лимфоцитоза може јавити у оквиру EBV, CMV, HAV као и у многим другим вирусним инфекцијама. Такође, региструје се и у неким бактеријским инфекцијама, као што су: велики кашаљ, сифилис, бруцелоза и туберкулоза [25]. Лимфоцитоза се јавља и у болестима неинфективне природе, као што су реакције преосетљивости и инсуфицијенција надбубрега [67].

Лимфопеније настају као последица смањеног стварања, повећане разградње и повећаног губљења лимфоцита. Честа је код акутних бактеријских инфекција, посебно септичних стања. Лимфоцитопенија се виђа код хроничних инфекција бруцелом, хистоплазмозом и туберкулозом и удружена је са неутрофилијом, што је највероватније последица хиперкортизолемије [68].

Моноцитоза се може јавити у фази опоравка од инфекције, а најчешће након субакутних и хроничних инфекција. Поред инфективних болести, уобичајено се јавља код неинфективних болести, као што су: хематолошки малигнитети, аутоимунске болести дигестивног система и неке реуматолошке болести [69].

Тромбоцити су најмањи ћелијски елементи крви са изузетно сложенем грађом, због веома активног метаболизма. Имају велики број функција које су неопходне за хомеостазу [70]. Њихова улога је значајна у настанку васкуларног инфламаторног одговора, као и артеротромбозе, јер ослобађају инфламаторне материје које оштећују тромборезистентну површину ендотелне ћелије [71].

Код болесника са дуготрајном температуром, тромбоцитопенија може да се јави код вирусних инфекција, неоплазми или може бити изазвана лековима. Тромбоцитопенија у одсуству дисеминоване интраваскуларне коагулације (ДИК) се испољава у 65% болесника са бактеријемјом, а од тога њих 35% има број тромбоцита који је мањи од $50 \times 10^9 / l$ [72]. У инфекцији, у одсуству ДИК-а, може настати различитим механизмима, као што су повећана потрошња, смањено стварање, повећано везивање за оштећени ендотел, имунски механизми и стварање агрегата под дејством ендотоксина [73]. Тромбоцитоза се јавља код хроничне инфламације, али и код мијелодисплазног синдрома и малигнитета [57]. Познато је да се региструје код реуматолошких болести, као што су: темпорални артеритис, Кавасакијева болест код деце, Стилова болест и сл. Што се тиче инфекција, уобичајена је код постојања апсцеса, субакутног бактеријског ендокардитиса, туберкулозе, остеомијелитиса и опоравка од инфективне болести [74].

Брзина седиментације еритроцита (SE/h) зависи од плазматских фактора протеина, фибриногена и гликопротеина, јер ремете површински набој еритроцита. Смањивањем јачине одбојних сила између еритроцита долази до њиховог накупљања у виду „фишека“ (франц. *rouleaux*) и убрзаног таложења. Протеини плазме као што су: фибриноген, алфа и гама глобулини, смањују одбојне силе и доводе до убрзане седиментације еритроцита. Споро повлачење брзине седиментације, уз дуго одржавање и после инфламације, настаје због дугог полуживота фибриногена. Многи клинички ентитети који припадају нејасним фебрилним стањима удружени су са убрзаном седиментацијом еритроцита. То се односи на клиничке ентитете који припадају инфективним, као и на оне који припадају неинфективним болестима [57]. Многе инфекције и инфективне болести, пре свега бактеријске етиологије, удружене су са

убрзаном седиментацијом, а међу ентитетима који припадају неинфективним болестима доминирају мијелопролиферативне и реуматолошке болести.

1.4.2. Основне биохемијске анализе

Фибриноген је протеин плазме чије се количине у току запаљенских процеса брзо повећавају, а због дугог полуживота, његове вредности се одржавају и по неколико недеља након престанка запаљенског процеса. Вредности седиментације и фибриногена добро корелирају, изузев код постојања срчане декомпензације и инсуфицијенције јетре. [19]

Ц-реактивни протеин (енгл. *C-reactive protein*, CRP) је негликолизовани протеин који везује оштећене ћелије домаћина и започиње њихову елиминацију преко својих лиганата као што су фосфохолини и полисахариди који садрже галактозу итд. У ћелијском зиду многих бактерија налази се фосфохолин, преко којих CRP реагује са тим деловима бактерија. Синтетише се у јетри, али и у зиду ендотелних ћелија, глатким мишићним ћелијама и масном ткиву [75, 76].

CRP је добар показатељ одговора акутне фазе запаљења, захваљујући својој осетљивости и наглом повећању већ у току првих 6-10 часова од почетка инфламације. Највећу концентрацију достиже за 48 до 72 часа, а због кратког полуживота од 18 часова, опада нагло након смањења интензитета инфламације.

Аспартат-аминотрансфераза (енгл. *aspartate transaminase*, AST) и аланин-аминотрансфераза (енгл. *alanine aminotransferase*, ALT) или трансминазе, су најбитнији показатељи оштећења хепатоцита. ALT се налази највише у јетри, док AST постоји и у другим ткивима као што су: срце, бубрег и мозак. Повећање вредности ових ензима у серуму указује на различити степен некрозе хепатоцита који може бити узрокован: вирусима, алкохолем, као последица срчане декомпензације или метастазама [77].

Алкална фосфатаза је ензим који постоји у серуму у неколико форми. У јетри се налази у склопу каналикуларне мембране хепатоцита и епитела жучних каналића. Поред јетре, алкална фосфатаза се налази у остеобластима, епителу танког црева, плаценти, проксималним тубулима бубрега и леукоцитима. Нехепатични узроци повишених вредности алкалне фосфатазе могу бити последица болести костију као што су: хиперпаратиреодизам, метастазе у костима, Паџетова болест или ектопична секреција

алкалне фосфатазе. Хепатични узроци повишених вредности алкалне фосфатазе са постојањем дилатације дуктуса су: холедохолитијаза, карцином панкреаса, холангиокарцином и други. У случају када не постоји билијарна опструкција, узроци повишених вредности алкалне фосфатазе могу бити и примарни или метастатски карцином јетре или хепатитис, вирусног или алкохолног порекла [78].

Гама-глутамил- транспептидаза (*gamma GT*), представља ензим који је локализован у хепатобилијарном тракту, али и у другим ткивима. Основна улога му је да катализује пренос гама-глутамил група са пептида на друге аминокиселине. Заједно са повишеним вредностима алкалне фосфатазе, указује на обољења хепатобилијарног тракта, али може имати повишене вредности и код неких реуматолошких болести, болести панкреаса, уремији и инфаркту миокарда. [77]

Креатин киназа (енгл. *Creatine Kinase*, СК) је глобуларни протеин који у цитоплазми постоји у виду три изоензимске форме: СК-ММ, СК-МВ, СК-ВВ [79]. СК-ММ се налази на миофибрилама које су богате АТФ- ом, због чега представља маркер скелетног оштећења [80], док је СК-МВ изоензим који представља доминантно маркер миокардне некрозе [81]. Болесници са полимиозитисом увек имају повишене вредности укупног СК. Полимиозитис представља идиопатску инфламаторну миопатију, која погађа одрасле особе, а манифестује се проксималном слабошћу мишића и субакутним током [82]. Повишене вредности СК могу се видети у склопу ендокринолошких миопатија које су честе код хипотиреодизма. Миопатија у скопу хипотиреозе се типично манифестује у виду синдрома, који је сличан полимиозитису, а манифестује се проксималним мишићним слабостима и повишеним вредностима креатин киназе [83]. Рамбдомиолиза инфективног порекла је добро познат узрок повишених вредности СК. Број вируса који изазивају оштећење мишића је велики, а међу њима доминира: *Influenza* тип А и В, затим, *HIV*, *Coxsackie virusi*, *Epstein- Barr virus*, *Echovirusi*, *Cytomegalovirus*, *Adenovirusi* и други. Иако прецизан патофизиолошки механизам мишићног општећења није познат сматра се да пресудну улогу има директно дејство вируса и токсично оштећење [84]. Међу бактеријским узрочницима највише се истичу: *Legionella species*, *Francisella tularensis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella species* и *Staphylococcus aureus* и то највише у оквиру септичних стања, сличним механизмима, као и вирусне инфекције. Не треба заборавити паразитарне инфекције, посебно оне изазване хелминтима, као што је *Trichinella spiralis*, изазивач трихинозе.

Лактат дехидрогеназа (енгл. *Lactate dehydrogenase*, LDH) је ензим који учествује у конверзији пирувата у лактат у оквиру анаеробне гликолизе, укључујући и оксидацију NADH у NAD⁺ (Слика 1.3.) [85]. Свако оштећење ћелија са губитком цитоплазме праћено је порастом LDH у серуму, јер свака здрава ћелија садржи одређену количину LDH [86].

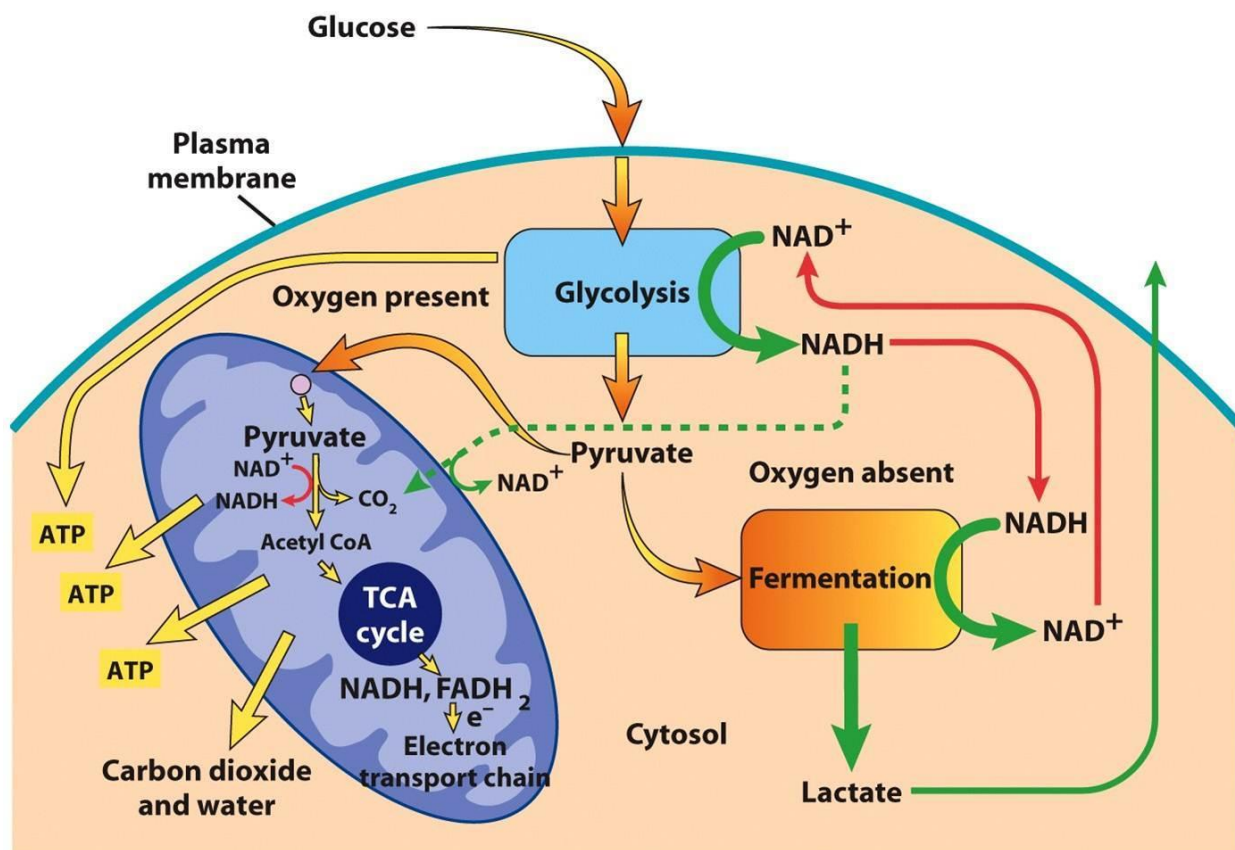


Figure 5-5 Cell and Molecular Biology, 5/e (© 2008 John Wiley & Sons)

Слика 1.3.- Оксидација пирувата у лактат током анаеробне гликолизе (Кориговано према: Cell and molecular biology, 5/e, John Wiley and Sons, 2008)

У случају повреде ткива, некрозе, хипоксије, хемоллизе или миокардног инфаркта долази до брзог повећања LDH. Анаеробна гликолиза у којој учествује LDH је посебно заступљена код малигнућ ћелија. У метаболизму малигнућ ћелија долази до промене, па тако уместо уобичајене оксидативне фосфорилације, у условима хипоксије доминира анаеробна гликолизација. Ова промена у метаболизму малигнућ ћелија назива се *Warburgov* ефекат, а настаје због брзе пролиферације малигнућ ћелија [87]. Последица појачане гликолизације је и могућност да се малигне ћелије визуализују уз помоћ PET- а (енгл. *Positron emission tomography*, PET) користећи глукозу као свој аналог [88]. Високе вредности LDH се могу видети код: микроцелуларног карцинома плућа, мултиплом мијелома, лимфома, карцинома простате, саркома и других [89].

Прокалцитонин (engl. *Procalcitonin*, PCT) представља специфични и рани маркер бактеријемје и сепсе [90]. PCT је по хемијској структури пептидни прекурсор хормона калцинонина и укључује се у калцијум хомеостазу [91]. Физиолошки га продукују С ћелије штитасте жлезде, а у мањој мери и неуроендокрине ћелије ГИТ- а и плућа. Као одговор на бактеријске и гљивичне продукте, вредности PCT расту већ након три сата, а повратак на нормалне вредности очекује се током наредних 2- 3 дана, јер му полуживот у серуму износи 25- 30 сати [92]. Познато је да вредности PCT-а могу бити повишене и код системског инфламаторног одговора (енгл. *Systemic inflammatory response syndrome*, SIRS- а) неинфективне етиологије [93]. Због тога се резултати морају пажљиво интерпретирати у складу са анамнезом, физикалним прегледом и микробиолошким анализама [94]. У сепси настаје повећана експресија Calc-1 гена, што узрокује повећање PCT- а. Calc- 1 ген је одговоран и за калцитонин, тако да се повишене вредности PCT-а и калцитонина користе као дијагностички маркери за медуларни карцином штитасте жлезде [95].

Феритин је најважнији депо гвожђа у свим ткивима. У серуму га је први открио 1937. године француски научник *Laufberger* помоћу радиоимуноесеј методе [96]. Налази се у већини ткива као цитосолни протеин, а недавно је описан и митохондријални облик [97, 98].

Представља глобуларни протеин који се састоји из 24 субјединице назване Н и L [99]. Субјединица Н (heavy, 21 kDa), представља тежу субјединицу, док је L (light, 19 kDa) лакша субјединица. Интрацелуларни феритин није гликолизован, док је 60-80% серумског феритина гликолизовано [100, 101]. Само мала количина L феритина је гликолизована. Код здравих болесника висок проценат серумског феритина је гликолизован 50-80% [101]. Поређењем вредности гликолизираног феритина здравих особа (50-80%) и особа код којих је дијагностикована Стилова болест, забележене су ниске вредности од свега 20%, што се користи као специфичан маркер за ову болест [102, 103].

С обзиром да су утврђене високе вредности феритина код хематолошких малигнитета код којих је оштећен целуларни имунски одговор, вршена су испитивања у смислу постојања везе између имунског одговора и вредности феритина [104]. Утврђено је да феритин Н има мијелосупресивну улогу, за разлику од феритина L који нема утицаја на мијелопоезу [105-107].

Иако још нису познати прецизни механизми, сматра се да феритин Н супримира имунски одговор, тако што индукује продукцију ИЛ-10 у лимфоцитима [108]. ИЛ-10 инхибира продукцију ИЛ-2 а што уједно инхибира и лимфоцитну пролиферацију. [106]

Серумски феритин је повишен у многим малигним болестима, а у неким случајевима може бити последица секреције самих туморских ћелија, као што је неуробластом [109]. Такође, поред повишених концентрација серумског феритина код неких малигних болести (малигна хистиоцитоза), може се јавити измена у односу Н и L феритина у корист Н феритина [110, 111]. Механизам ове измене је непознат.

Иако се феритин користи за процену депоа гвожђа познато је да представља позитиван реактант акутне фазе. Многи фактори, као што су: инфламација, инфекција или малигнитет, могу утицати на повећане вредности серумског феритина [112]. Повећане вредности феритина у овим стањима указују на повећане депое гвожђа, ипак парадоксално је што депои нису доступни за процес хематопоезе и то доприноси развоју анемије у инфламацији [113]. Претпоставља се да овај релативни недостатак гвожђа у инфламацији и малигнитетима представља механизам одбране који онемогућава његово коришћење од стране патогена и тумора [114-116].

Иако се феритин дуго година користи у клиничкој пракси и даље нису познати сви његови биолошки аспекти. Показано је да у секрецији феритина учествују хепатоцити, макрофази и Купферове ћелије, тако да је доминатно локализован у ретикулоендотелним ћелијама [117].

Хиперферитинемија је уобичајена код болесника на хемодијализи и већина њих има феритин већих вредности од 500 ng/ml, мада не представља гвожђе које је доступно еритропоези [118]. Сматра се да је инфламација одговорна за високе вредности феритина код једне трећине болесника на хемодијализи [119, 120].

Хепатитис С је често удружен са повишеним параметрима метаболизма гвожђа, а феритин представља важан лабораторијски параметар који може да корелира са оштећењем јетре и прогресијом у цирозу јетре [121].

1.4.3. Циљане лабораторијске анализе

Бактериолошке анализе представљају један од рутинских прегледа у савременој инфектологији, који се уобичајено изводе код фебрилних болесника. Поред директне

микроскопије, врши се и засејавање на посебне врсте селективних подлога у циљу култивисања бактерија. Услови култивисања могу бити различити и обухватају аеробне, микроаерофилне или анаеробне услове [122]. У случају култивисања микробиолошког агенса, неопходно је познавати резистенцију ради примене адекватне антибиотске терапије. Код сумње на постојање ацидорезистентних бацила, врши се бојење по *Ziehl-Neelsen-у*.

Најчешће примењивани серолошки тестови код испитаника су били имуноензимски тестови на микротитрационој плочи ELISA (енгл. *Enzyme- Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) која подразумева основни имунолошки концепт везивања антигена за специфично антитело [123]. ELISA је биохемијски есеј, која уз помоћ антитела и промене интензитета боје, посредоване одговарајућим ензимом, детекује врло мале количине антигена као што су протеини, пептиди, хормони и друго [124]. Поред одређивања вирусних и неких бактеријских узрочника, овај метод је коришћен при одређивању појединих туморских маркера и имунолошких анализа [125]. Тест може да се користи за истовремено доказивање присуства специфичних антитела како IgM, тако и IgG класе. Такође, примењивани су и тестови авидитета специфичних антитела за диференцијацију примарних инфекција од реинфекција. Испитивање авидитета обухватало је IgG класу, а означава број привлачних и одбојних сила између једног епитопа и одговарајућег *Fab* места на антителу [126].

1.4.4. Визуализирајуће процедуре

Радиографске методе представљају један од основних и најстаријих дијагностичких метода дисајног система, због чега је радиографија плућа учињена код највећег броја болесника са FUO. Заснивају се на регистровању фотохемијског утицаја X зрака на сребрну емулзију на филмској плочи [127]. Стандардна радиографија плућа представља важну методу за дијагностиковање плућних и медијастиналних инфилтрација, али се не виде лезије мање од 6 mm, као и интерстицијумске промене у раној фази [128].

Поред стандардне ренгенграфије грудног коша, радиографске методе представљају један од основних прегледа при испитивању коштаног система.

Код највећег броја болесника у истраживању су у оквиру допунских процедура извођени ехосонографски прегледи абдомена, мале карлице и срца. Ултразвук

представља звучне таласе високе фреквенције, преко 20 kHz, које производи пиезоелектрична сонда [129]. Сонда може да претвара електричне сигнале у ултразвучне таласе. Основни принцип рада се заснива на емитовању ултразвучних таласа и детекцији рефлектованих одјека. Одједи различитих ткива се другачије рефлектују, што се може реконструисати у дводимензионалну мапу свих ткива која су била у снопу [130].

Компјутеризованом томографијом (енгл. *computed tomography*, СТ) уз помоћ X зрака се добија дигитализована слика трансверзалних пресека ткива дебљине 1 cm, а код постојања високе резолуције, могу настати пресеци од 1 до 2 mm, који могу одговарати макроскопском изгледу ткива [131].

СТ мери густину ткива, чиме омогућава диференцијацију, односно раздвајање различитих структура ткива. Већа прецизност се добија пласирањем интравенског контраста уз опасност од алергијских реакција. Представља супериорну методу код дијагностиковања промена на костима, крварења и калцификата [132].

Нуклеарна магнетна резонанца (енгл. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) представља веома корисну методу за брзо и прецизно дијагностиковање, посебно у случају прегледа меких ткива [133]. MRI сигнале емитује атом водоника, захваљујући сигналима из његовог језгра. Ткива која садрже више протона имају јачи сигнал и дају светлију слику и обратно. Протони ткива пролазе кроз два времена релаксације, T1 и T2, тако да различита ткива имају различито трајање времена [134]. Комбинацијом T1 и T2 ставара се слика различитих интензитета ткива, као и емитовање сигнала који је другачији код постојања патолошког процеса у односу на здраво ткиво [135].

Развој хибрида PET са СТ (PET/СТ) представља једну од најзначајнијих прекретница у медицинском имицињу. Скрининг целог тела помоћу PET-а обезбеђује детаљне метаболичке и функционалне информације, док СТ даје прецизне анатомске и морфолошке податке [136, 137].

Код инфекције и инфламације коришћење само структурних имицинг техника, као што су: магнетна резонанца, компјутеризована томографија или радиографија, може представљати ограничење у случајевима када не постоје анатомске промене или када се оне не могу разликовати од неинфективних лезија [138].

Скрининг читавог тела помоћу комбинације PET/CT може дати потпуну информацију метаболичких и анатомских промена у телу [139]. Због тога PET/CT са F-18 FDG свакако има своје место у дијагностици FUO, на шта су указали бројни аутори у протеклој деценији [140].

Иако неинвазивне дијагностичке методе имају предност, инвазивне процедуре су извођене када је била неопходна даља дијагностичка евалуација. Инвазивне дијагностичке процедуре су подразумевале биопсију ткива ради узимања узорака ткива за хистопатолошка испитивања. У циљу узимање узорака, вршене су аспирационе биопсије, пункције, ендоскопске процедуре и лапароскопија [141].

1.4.5. Цитокини

Цитокини су солубилни протеини које секретују ћелије неспецифичне и специфичне имуности, а посредују у многим функцијама ових ћелија. Продукују се у одговору на микроорганизме и друге антигене, а могу да изазивају различите одговоре током инфекције и инфламације [142].

Откривено је да неки од проинфламаторних цитокина имају улогу ендогених пирогена, док са друге стране, неки цитокини могу да имају антипиретичко дејство. Неки од ових циркулишућих протеина посредују у интрацелуларној комуникацији између имунског и нервног система, што резултује настаком фебрилности, због чега је цитокински профил предмет испитивања у овој студији [143]. Мерена је концентрација Th1 цитокина (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ), Th2 цитокина (IL-13), регулаторних (IL-10), као и IL-33 и секретоване форме ST-2.

Интерлеукини-1алфа и 1-бета (IL-1 β) спадају у групу најважнијих ендогених пирогена. Апликација IL-1 у експерименталом животињском моделу има снажан пирогени ефекат, док с друге стране, апликација интерлеукин-1 рецептор антагонисте (IL-1Ra) може да превенира температуру [144]. IL-1 изазива биолошке ефекте преко тип I IL-1 рецептора који спроводи сигналне путеве активирајући NF-K β и AP транскрипционе факторе. Биолошке функције IL-1 су сличне са функцијом TNF и зависе од количине продукованих цитокина. Уколико је секретована концентрација ниска, IL-1 функционише као медијатор у локалној инфекцији, што се односи на експресију адхезивних молекула [145].

Када се секретују велике количине ИЛ-1, цитокини доспевају у крвоток, где испољавају ендокрино дејство у смислу индуковања повишене температуре, синтезе плазма протеина акутне фазе, продукције неутрофила и тромбоцита у костној сржи [146].

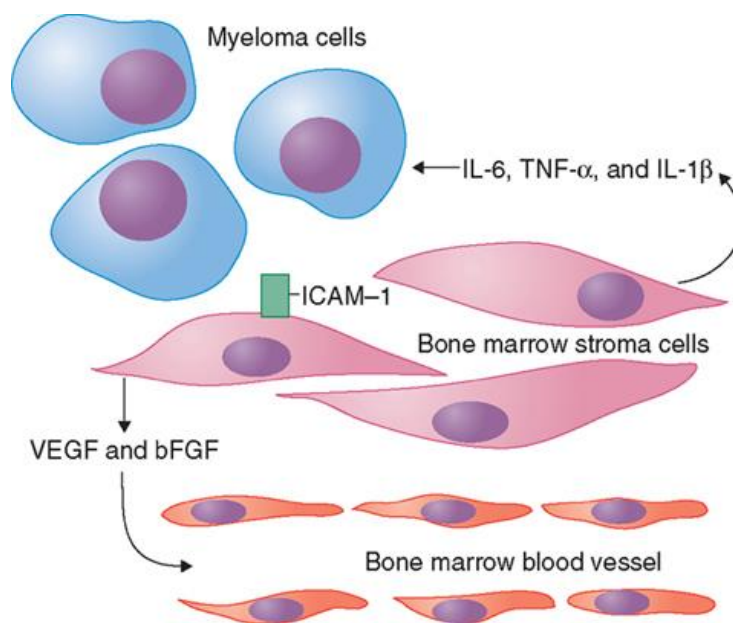
Фактор некрозе тумора (TNF) је проинфламаторни цитокин који дели многе биолошке сличности са ИЛ-1, што је последица активације истих транскрипционих фактора, поред постојања структурних и рецепторских разлика [147]. Представља медијатор акутног инфламаторног одговора и одговоран је за многе системске компликације током инфекције [148].

Овај цитокин је идентификован као фактор који изазива некрозу у тумору, па је тако добио име. Основна физиолошка функција TNF је стимулација рекрутмана неутрофила и моноцита на место инфекције и активација ових ћелија у елиминацији микроорганизама [149].

TNF у случају велике продукције може имати бројне системске ефекте, па тако изазива губитак контрактилности миокарда и инхибиције тонуса крвних судова, што има удела у развоју шока [150]. Стимулише ендотелне ћелије да експримирају активаторе коагулације и да инхибишу експресију тромбомодулина инхибитора коагулације, што као последицу има настанак интраваскуларних тромбоза [151]. Такође, високе концентрације TNF могу изазвати дизбаланс у метаболизму, као што је пад концентрације гликемије у крви на вредности које су инкомпабилне са животом [152]. Сматра се да TNF α посредује у онкогенези, тако што активира транскрипцију проинфламаторног транскрипционог фактора NF- κ B, што омогућава експресију гена повезаних са туморским преживљавањем, пролиферацијом, инвазијом, ангиогенезом и метастазирањем [153].

Интерлеукин- 6 (ИЛ-6) је цитокин који је иницијално описан као индуктор протеина акутне фазе. Откривено је да ИЛ-6 представља нискоходни регулатор ИЛ-1 и TNF α код индуковања температуре, јер у случају експерименталног модела ИЛ-6 дефицијентног миша, температура не може бити изазвана помоћу LPS, TNF или ИЛ-1 све док се не апликује ИЛ-6 [154].

ИЛ-6 заједно са факторима који стимулишу колонију, индукује продукцију неутрофила из прекурсора у коштаног сржи, а у специфичном имунском одговору стимулише раст В лимфоцита [155].



Слика 1.4. - Учесће IL-6 у развоју и прогресији мултиплог мијелома (Кориговано према: *Vaz Rachid, Brian Bolwell, Multiple Myeloma, 2009. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hematology-oncology/multiple-myeloma/>*)

С обзиром да има улогу у стимулацији раста В лимфоцита, IL- 6 представља најважнији цитокин који је одговоран за развој и прогресију мултиплог мијелома [156]. Откривено је да има антиапоптотско деловање, што омогућава продужено преживљавање малигних плазмоцита путем активације транскрипционог фактора STAT3 (енгл. *Signal transducer and activator of transcription 3*, STAT3) и експресије антиапоптотских гена *mcl- 1*, *bclIX1* и *pim-1* [157].

Интрелеукин-10 (IL-10) је инхибитор активираних макрофага и дендритских ћелија због чега учествује у контроли неспецифичног и адаптивног имунског одговора [158].

Биолошка функција IL-10 има способност да инхибира многе функције активираних макрофага, а једна од њих је инхибиција продукције IL-12 који представља кључан фактор у секрецији IFN- γ (енгл. *Interferon- γ* , IFN- γ), важног секреторног протеина у борби против интрацелуларних микроорганизама [159].

С обзиром да IL-10 инхибише експресију костимулатора и МНС II молекула на макрофазима и дендритским ћелијама, представља један од инхибитора активације Т лимфоцита и терминације ћелијски посредованог имунског одговора [160].

Интерлеукин 13 (IL-13) је функционално и структурално сличан IL-4 и има кључну улогу у борби против хелминта и у алергијским болестима [161].

IL-13 секретују углавном CD4 Т лимфоцити Th2 подтипа, али и CD8 и NK Т лимфоцити [162].

Поред учешћа у алергијској инфламацији, IL-13 има улогу у настанку фиброзе код хроничне инфламације, тако што стимулише фибробласте и макрофаге да синтетише колаген индуковањем експресије аргиназе-1 и стимулацијом макрофага да продукују TGF- β (трансформишући фактор раста- β , енгл. *transforming growth factor- β* , TGF- β) [163].

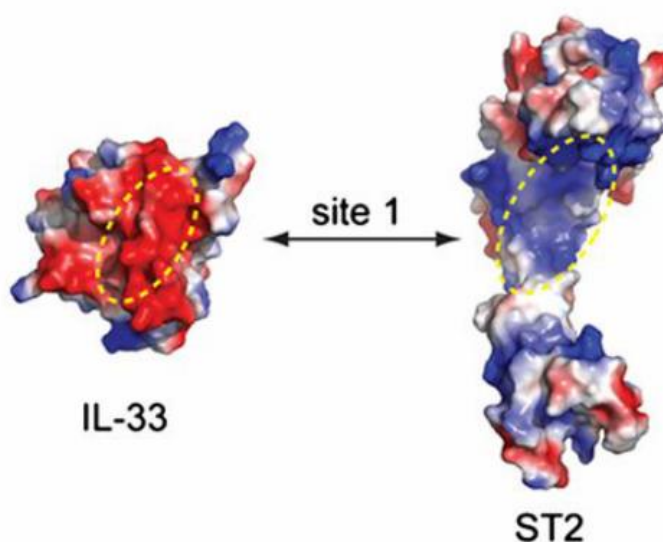
Интерферон γ (IFN- γ) је активатор макрофага и игра важну улогу у неспецифичном и специфичном имунском систему против интрацелуларних микроорганизама, тако што активира макрофаге да елиминишу фагоцитоване микроорганизме [164]. IFN- γ је хомодимерни протеин који продукују NK ћелије, CD4 Th1 лимфоцити и CD8 Т лимфоцити. Рецептори IFN- γ су асоцирани са JAK1 и JAK2 (енгл. *Janus kinase*, JAK) киназама. Активацијом ових ензима долази до фосфорилације STAT1, а касније и до транскрипције IFN- γ гена. IFN- γ утиче на диференцијацију наивних CD4 Т у Th1 подтип и инхибира настанак Th2 лимфоцита. Такође, стимулише продукцију транскрипционог фактора T-bet (енгл. *T-box transcription factor*, T-bet) који директно утиче на Th1 диференцијацију.

Интерлеукин 33 (IL-33) је члан IL-1 фамилије цитокина, који је активан у својој проформи, за разлику од других цитокина ове групе који постају активни активацијом каспаза [165]. Представља протеин са двоструком улогом, јер може да делује као нуклеарни фактор и као проинфламаторни цитокин [166]. Уз помоћ N-терминалног домена и везе са хетерохроматином, IL-33 има улогу транскрипционог регулатора p65 подјединице NF- K β комплекса [167]. C- терминални домен IL-33 је важан, јер има улогу у везивању за ST-2 рецептор, што омогућава продукцију Th2 цитокина, као што су IL-5 и IL-13 [168]. IL-33 је експримиран у многим ћелијама укључујући фибробласте, епителне и ендотелне ћелије, али и на ћелијама хематопоетског система, укључујући макрофаге и дендритске ћелије [169]. IL-33 има улогу у регулисању неспецифичног и

специфичног имунског одговора везивањем за мембрански ST-2 молекул (ST-2L) и формирањем комплекса IL-33R који је експримиран на Th2 лимфоцитима, мастоцитима, природним ћелијама убицама (енгл. *Natural killer cells*, NK) и дендритским ћелијама [170]. Припада групи молекула који се називају „алармини”, јер се ослобађа у великој количини након некротичне смрти ћелије [171]. „Алармини” представљају класу структурно различитих протеина, који се брзо секретују из мртвих или умирућих ћелија током трауме или инфекције [172].

IL-33 учествује у многим имунским процесима, где има проинфламаторну или антиинфламаторну улогу [173].

Новија истраживања показују да IL-33 има значајну улогу у борби против примарних тумора, али се она губи код метастазирања избегавањем имунског одговора.



Слика 1.5 - Структура IL-33 и sST-2 молекула (Кориговано према: Xi Liu, Michal Hammel, Yanfeng He, John A. Tainer, U-Ser Jeng, Linqi Zhang, Shuying Wang, and Xinquan Wang, *PNAS* 2013 110 (37) 14918-14923)

ST-2 (енгл. *Suppression of tumorigenicity 2*, ST-2) је такође члан IL-1 фамилије цитокина и постоје најмање три његове изоформе које обухватају солубилну форму (sST-2), мембрански ST-2 молекул (ST-2L), а код људи и варијантни ST-2 (ST-2V) [174]. Солубилна форма (sST-2), разликује се од мембранског ST-2L у девет аминокиселина које су локализоване на његовом C-терминусу [175].

Откривено је да лиганд за ST-2L рецептор представља IL- 33 и да је експримиран на различитим ћелијама имунског система, као што су дендритске ћелије, макрофаги, гранулоцити, NK и NKT ћелије, Th2 лимфоцити [176]. Сматра се да солубилна форма sST- 2 има имуносупресивну улогу, јер функционише као рецептор „мамац“ (енгл. *decoy*) који везује IL-33 и блокира његово дејство (Слика 1.5.) [169].

2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

1. Утврдити учесталост болесника који испуњавају критеријуме за нејасна фебрилна стања у групи инфективних и појединим групама неинфективних болести.
2. Анализирати заступљеност фебрилних стања непознате етиологије према полу и животној доби.
3. Испитати да ли постоји разлика у испољавању клиничких симптома и знакова у појединим групама инфективних и неинфективних болести које се презентују фебрилним стањем непознатог порекла.
4. Утврдити да ли постоји разлика у основним хематолошким и биохемијским анализама између групе инфективних и појединих група неинфективних узрочника фебрилних стања непознате етиологије.
5. Испитати да ли постоји статистички значајна разлика у вредностима цитокина (IL- 1, TNF α , IL-10, IL-6, IFN- γ , IL-13, IL-33, ST-2) у групи инфективних и групи неинфективних узрочника FUO.
6. Анализирати која од циљаних лабораторијских процедура је имала највише удела у постављању дијагнозе код болесника са нејасним фебрилним стањем.
7. Утврдити која је визуализирајућа процедура имала највише удела у постављању дијагнозе код болесника са нејасним фебрилним стањем.

2.1. Радне хипотезе испитивања:

1. Највећа учесталост болесника са FUO очекује се у групи инфективних болести,
2. Постоји разлика у клиничком испољавању између појединих инфективних и неинфективних стања која се презентују као FUO,
3. Вредности феритина ће бити веће у групи неинфективних болести, а вредности CRP и PCT у групи инфективних болести,

4. Вредности проинфламаторних цитокина (IL-1, IL-6, IL-33) биће веће у групи инфективних болести у односу на друге групе које се презентују као FUO, док ће вредности TNF α бити највеће у групи малигних болести,
5. У оквиру визуализирајућих процедура, ехосонографски преглед и компјутеризована томографија има највећи значај у постављању дијагнозе код FUO болесника.

3. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

У истраживање је укључен 121 болесник, који је испитиван на Клиници за инфективне болести, Клиничког Центра (КЦ) Крагујевац. Истраживање је спроведено у периоду од јуна 2008. године до новембра 2015. године. Укључени болесници су испуњавали ревидиране критеријуме за нејасна фебрилна стања, *Durak-a* и *Street-a*, из 1991. године [22]. Према наведеним ауторима, критеријуми за нејасна фебрилна стања, су на основу имунског система класификована у четири групе и обухватају: класично, неутропенично, нозокомијално и FUO у оквиру HIV инфекције. Укључени су само болесници који су испуњавали критеријуме за класично нејасно фебрилно стање. У истраживање су били укључени болесници код којих је у оквиру испитивања дуготрајне фебрилности дијагностикована HIV инфекција. Истраживање представља клиничку-опсервациону студију-серије случајева. Подаци су проспективно прикупљани и забележени су у електронској бази података.

3.1. Критеријуми за укључивање у истраживање

Болесници који су укључени у студију испуњавали су критеријуме за класично нејасно фебрилно стање, што подразумева вишекратно појављивање повишене телесне температуре преко 38,3°C, у периоду од најмање три недеље, а које је остало неразјашњено након три посете лекару амбулантне службе, односно три дана болничког испитивања. Укључени су само они болесници код којих је коначна дијагноза у довољној мери проверена.

3.2. Критеријуми за искључивање из истраживања

С обзиром да критеријуми за укључивање подразумевају класично нејасно фебрилно стање, у истраживање нису били укључени болесници који припадају нозокомијалном, неутропеничном и нејасном фебрилном стању у оквиру HIV инфекције. Из студије су искључени болесници који су током трајања фебрилности лечени кортикостероидном терапијом и лековима из групе НСАИЛ (нестероидни антиинфламаторни лекови). Болесници који су имали мање од 15. година нису испитивани на нашој клиници јер припадају педијатријском FUO.

3.3. Општи протокол истраживања

По пријему на Инфективну клинику КЦ Крагујевац, бележени су демографски подаци, као и клинички симптоми и знаци, а подаци су добијени путем анамнезе и физикалног прегледа. Демографске карактеристике болесника су подразумевале године живота и пол. За све болеснике коришћен је стандардизован упитник у коме је убележено постојање одређених клиничких знакова и симптома. У циљу лакше систематизације формиране су групе знакова и симптома који су везани за одређене органске системе (Табела 3.1.). Током хоспитализације нотирани су и новонастале клиничке манифестације.

Табела 3.1. Клинички симптоми и знаци који су анализирани код FУO болесника.

Клинички симптоми и знаци	
Општи симптоми	Малаксалост; Дрхтавица; Ноћно презнојавање, Губитак апетита; Губитак у телесној тежини; Главобоља
Усна дупља и врат	Гушобоља; Болна осетљивост тироидеје,
Кардиоваскуларни и респираторни систем	Кашаљ; Измењен дисајни шум, Шум на срцу (познат од раније); Шум на срцу (<i>de novo</i>),
Дигестивни систем	Мучнина: Повраћање; Ретке столице,
Органи РЕС	Хепатомегалија; Спленомегалија; Лимфаденопатија,
Локомоторни систем	Болови у мишићима и зглобовима; Оток зглобова,
Кожа	Жута пребојеност; Оспа.

Првог дана хоспитализације узети су узорци пуне крви, код свих болесника, у циљу одређивања вредности неспецифичних анализа. Неспецифичне анализе су обухватале основне хематолошке и биохемијске анализе. Комплетна крвна слика са леукоцитарном формулом и вредности CRP мерене су код свих болесника првог, седмог и четрнаестог дана хоспитализације. Неспецифичне лабораторијске анализе одређиване су у Служби за лабораторијску дијагностику КЦ Крагујевац (*према Правилнику о номенклатури лабораторијских здравствених услуга на примарном секундарном и терцијарном нивоу здравствене заштите (објављен у "Службеном гласнику РС " број 59/12 од 15.06.2012))*).

Неспецифичне лабораторијске анализе су приказане су табелерно. (Табела 3.2. и 3.3.)

Табела 3.2. Основне хематолошке анализе испитиване код FUO болесника.

Основне хематолошке анализе			
Варијабле	Референтни опсег	Јединице мере	Метод
Еритроцити (Er)	4.34-5,72	10 ¹² /L	Бројање елемената хематолошким анализатором
Леукоцити (Le)	3.7-10.0	10 ⁹ /L	Бројање елемената хематолошким анализатором
Леукоцитарна формула (гранулоцити, лимфоцити, моноцити, еозинофили и базофили)	44.0-72.0% gr 20.0-46.0% ly 2.0-12.0% mo 0.0-1.0% ba 0.0-7.0% eo	%	Бројање елемената флуоресцентном проточном цитометријом
Хемоглобин (Hgb)	138-175	g/L	Спектрофотометријска метода
Тромбоцити (Tr)	135-450	10 ⁹ /L	Бројање елемената хематолошким анализатором
Седиментација (SE/)	0-15 мушкарци 0-20 жене	mm/h	Метода по <i>Westergreen</i> -y

Табела 3.3 Основне биохемијске анализе испитиване код FUO болесника.

Основне биохемијске анализе			
Варијабле	Референтни опсег	Јединице мере	Метод
Фибриноген	2.000-5.000	g/L	Одређивање у коагулометру или спектрофотометријски
С-реактивни протеин (CRP)	0.0-5.0	mg/L	Имунотурбидиметријском методом
Аспартат аминотрансфераза (AST)	0-40	IU/L	Спектрофотометријско одређивање-РОСТ кинетичким поступком
Аланин аминотрансфераза (ALT)	0-40	IU/L	Спектрофотометријско одређивање-IFCC методом

Алкална фосфатаза (АФ)	44-147	IU/L	Спектрофотометријско одређивање-IFCC методом
Гама глутамин трансфераза (gammaGT)	7-50	IU/L	Спектрофотометријско одређивање-IFCC методом
Лактат дехидрогеназа (LDH)	220-450	U/L	Спектрофотометријско одређивање
Креатин киназа (СК)	0-171	U/L	Спектрофотометријско одређивање-РОСТ кинетичким поступком
Феритин	20-300	ug/L	Имунотурбидиметријском методом
Прокалцитонин (РСТ)	0.5-2.0 граничне вредности	ng/mL	TRACE метода или хемилуминисцентним одређивањем СМИА

Након забележених клиничких манифестација и добијених неспецифичних анализа, примењиване су циљане лабораторијске анализе и визуализирајуће процедуре. Циљане дијагностичке процедуре су обухватале серолошке анализе, микробиолошке анализе, хормонске анализе и имунолошке анализе. Визуализирајуће процедуре су подразумевале ехосонографске прегледе, радиографске прегледе, компијутеризовану томографију, магнетну резонанцу и сцинтиграфске прегледе. Код једног дела болесника након изведених прегледа постојале су индикације за извођење инвазивних дијагностичких процедура које су обухватале ендоскопске прегледе, пункције, биопсије и лапараскопске прегледе.

3.3.1. Циљани лабораторијски прегледи

Од циљаних лабораторијских прегледа код дела болесника са FUO рађене су:

1. Микробиолошке анализе (хемокултуре, копрокултуре, уринокултуре).
2. Серолошке анализе - антитела на *Cytomegalovirus* у IgM и IgG класи (CMV IgM и CMV IgG), антитела на *Epstein-Barr* вирус у IgM и IgG класи (EBV IgM и EBV IgG), антитела на *Epstein-Barr* нуклеарни антиген у IgG класи (EBNA IgG), антитела на вирус хумане имунодефицијенције (antiHIV), антитела на Hepatitis C virus (antiHCV), Hepatitis B површински антиген (HBsAg), антитела на *Borrelia burgdorferi* у IgM и IgG (B.B IgM, B.B.IgG), антитела на *M. pneumoniae* у IgM класи.

3. Имунолошке анализе (антинуклеусна антитела-ANA, антимиохондријална антитела- AMA, реума фактор-RF, компоненте комплемента-C3, C4, антитела у IgM, IgG, IgA класи, антистрептолизински тест-AST-O, антинеутрофилна антитела која дају цитоплазматски тип имунофлуоресценције -cANCA и антинеутрофилна антитела која дају перинуклеусни тип флуоресценције -pANCA).
4. Туморски маркери- карциноембрионални антиген (CEA), алфа-фетопротеин (AFP), канцер антиген 19-9 (CA 19-9), канцер антиген (CA 125), специфични антиген простате (PSA).
5. Хормони штитасте жлезде (тиреостимулишући хормон-TSH, тријодтиронин-fT3, тироксин-fT4).

3.3.2. Визуализирајуће процедуре

Од визуализирајућих процедура код дела болесника са FUO рађене су:

1. Ехосонографски прегледи (трбуха и мале карлице, ехосонографски преглед срца),
2. Радиографски прегледи (параназалне шупљине, плућа, кичма),
3. Компјутеризована томографија (трбух, мала карлица, грудни кош),
4. Нуклеарна магнетна резонанца (према индикацијама),
5. Сцинтиграфски прегледи (сцинтиграфски преглед Ga-цитратом, PET-FDG).

Највећи део дијагностичких процедура је изведен у КЦ Крагујевац, изузев трансзофагеалног ехосонографског прегледа срца, медијастиноскопије и PET са FDG који су изведени у референтним установама ван Крагујевца.

Након постављања дијагнозе, болесници су према етиологији подељени у четири групе а то су: група инфективних болести, малигну болести, група реуматолошких болести и група других болести. У групу других болести сврстани су клинички ентитети који не припадају ни једном од три наведена клиничка ентитета (инфективне, реуматолошке, малигне болести). У нашем истраживању у ову групу су укључене грануломатозне болести, субакутни тиреоидитис, инфламаторне болести дигестивног

тракта, вештачки изазвана температура, температура изазвана лековима и друга стања, по угледу друге истраживаче као што је *Cunha A. Burke* објавио 2007. године.

Болесници код којих након исцрпљивања свих дијагностичких процедура није откривен узрок фебрилности, сачињавали су посебну групу неоткривених болесника. Код дела болесника је настављено њихово даље амбулантно праћење у Инфективној клиници КЦ Крагујевац. Поред поделе болесника са нејасним фебрилним стањем на пет група, након постављања етиолошке дијагнозе резултати клиничких карактеристика и неспецифичних лабораторијских анализа су анализиране између групе инфективних и групе неинфективних болести. Групу неинфективних болести чине реуматолошке, малигне и друге болести. Сви подаци су забележени у електронској бази података.

3.4. Протокол испитивања цитокинског профила код FUO болесника

Испитивање цитокинског профила рађено је у Имунолошкој лабораторији Центра за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Крв за анализу узета је од пацијената лечених на Клиници за инфективне болести, Клиничког Центра Крагујевац, у периоду од јуна 2013. године до маја месеца 2016. године. У испитивању су учествовала 84 болесника који су хоспитално испитивани и лечени. Група FUO болесника, обухватала је 47 болесника који су испуњавали критеријуме за фебрилна стања непознате етиологије [22] што подразумева:

- Вишекратно појављивање телесне температуре преко 38,3°C, у току три недеље,
- Порекло температуре остаје неразјашњено након три посете лекару амбулантне службе, односно три дана болничког испитивања.

У моменту узорковања крви, дијагноза није била позната и фебрилност је трајала најмање 21 дан. Болесници код којих је пре узорковања крви започето лечење каузалном, кортикостероидном или НСАИЛ терапијом били су искључени из истраживања.

Контролна група укључивала је хоспиталне болеснике код којих је већ дијагностикована нека од акутних инфективних болести, вирусне или бактеријске етиологије. У истраживање је укључено 37 болесника. Узорковање крви вршено је у првих седам дана болести, током трајања фебрилности.

Болесници код којих је пре узорковања крви започето лечење каузалном, кортикостероидном или НСАИЛ терапијом били су искључени из истраживања.

Након постављања дијагнозе, FUO болесници су према етиологији класификовани на групу инфективних и неинфективних болести. Код 13 болесника је дијагностикована нека од инфективних болести, док је код 30 FUO болесника дијагностикована неинфективна болест. У оквиру неинфективних болести откривено је 12 болесника код којих је дијагностикована реуматолошка болест, 12 болесника са неком малигном болешћу и шест болесника који су припадали другим болестима. Код четири болесника након исцрпљивања свих дијагностичких процедура није откривен узрок фебрилности, и они су припадали групи недијагностикованих болесника

Мерене су концентрације Th1 цитокина (IL-1, IL-1R, TNF- α , IFN- γ), Th2 цитокина (IL-13), Th17 цитокина (IL-17), регулаторних (IL-10, TGF- β), као и IL-33/ST-2.

3.4.1. Одређивање концентрације цитокина и серуму

Узорци крви, количине 10 ml, узети су пре започињања терапије. Узорак крви је центрифугуран на 2000 обртаја у трајању од 5 минута. Након центрифугирања издвојен је серум и расподељен у 3-5 епрувета. Епрувете су обележене и узорак серума је чуван на температури од -20°C.

За одређивање серумског нивоа цитокина, IL-1 β , IFN- γ , IL-33, IL-6, TNF α и нивоа sST-2 молекула, коришћени су комерцијални ELISA китови (*R&D Systems, Minneapolis, MN, USA*).

За извођење ELISA теста коришћено је упутство произвођача. Према упутству, стандарди су растворени у PBS-у (енгл. *Phosphate Buffered Saline*) (pH=7,2). При том је почетна концентрација стандарда била 1000 pg/ml за TNF- α и IFN- γ , 2000 pg/ml за sST-2, 600 pg/ml за IL-6, 1500 pg/ml за IL-33, 250 pg/ml за IL-1 β . Затим су у комерцијалном растварачу (енгл. *Reagent Diluent*, PBS са 1% BSA (енгл. *Bovine Serum Albumin*, BSA)) од стандарда највеће концентрације направљена двоструко растућа разблажења у 8 тачака.

У сваки бунарчић микротитар плоче (енгл. *Microtiter plate*) са 96 места са равним дном (*Sarsted, Germany*) сипано је по 100 μ l радне концентрације везујућег антитела (енгл. *Capture Antibody*). Микротитар плоче су након додавања везујећег антитела прекривене адхезивном фолијом (енгл. *ELISA Plate Sealers*) и инкубиране преко ноћи на собној температури. Након инкубације бунарчићи микротитар плоче су испрани

пуфером за испирање (енгл. *Wash buffer*). Након тога је додат блокирајући пуфер (енгл. *Block Buffer, PBS са 1%-тним BSA*) укупног волумена 300 μl и плоче су инкубирани један сат на собној температури. Плоче су по завршетку инкубације опране пуфером за испирање.

Узорци серума су претходно разблажени 10 пута у дејонизованој води. Припремљени узорци и стандарди су сипани у микротитар, прекривени адхезивном фолијом и инкубирани два сата на собној температури. Након двочасовне инкубације бунарчићи су испрани и у њих је додато по 100 μl радне концентрације антитела за детекцију (енгл. *Detection Antibody*). Плоче су поново обложене заштитном адхезивном фолијом, а затим су инкубирани на собној температури у трајању од два часа. Након инкубације, и испирања у бунарчиће је сипано по 100 μl радне концентрације *Streptavidin-HRP* (енгл. *Streptavidin horseradish peroxidase*). Плоче су непропустном фолијом заштићене од излагања сунчевој светлости и инкубирани на собној температури 20 минута. Након инкубације је уследило испирање, а затим је у бунарчиће додато по 100 μl раствореног супстрата (енгл. *Substrate solution: Color reagent A + Color reagent B*) у размери 1:1. Након 20 минута инкубације, додато је по 50 μl раствора за заустављање реакције (енгл. *Stop solution: 2N H₂SO₄*). Оптичка густина је прочитана на читачу микроплоча (*Zenith 3100 Multi-Mode-Detektor, Anthos, Austria*) на таласној дужини од 450nm.

Измерене вредности апсорбанце су пре анализе умањене за вредности апсорбанце слепе пробе (дејонизована вода). Очитане вредности стандарда су искоришћене за конструкцију стандардне криве, а затим је одређена једначина праве према којој су израчунате концентрације испитиваних цитокина.

3.5. Статистичка обрада података

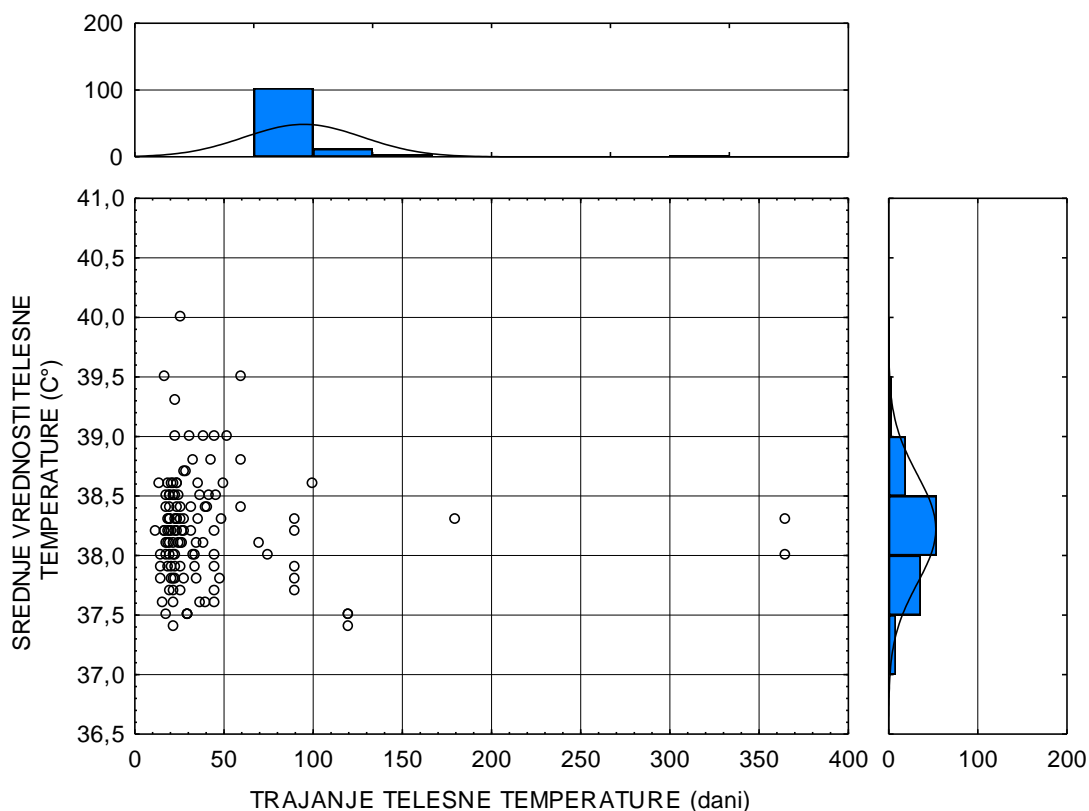
Подаци су анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 22. Пре статистичке обраде података испитана је правилност расподеле добијених вредности. Ако је број вредности био мањи од 50 за проверу смо користили *Shapiro-Wilk* тест, а за узорак већи од 50 користили смо *Kolmogorov-Smirnov* тест. Уколико су вредности имале нормалну расподелу користили смо параметарски *Student*-ов *t* тест, док смо у случају када расподела није нормална користили непараметарски *Mann-Whitney*-ев тест. За описивање линеарне везе између две променљиве коришћен је коефицијент r Пирсонове

линеарне корелације или коефицијент ρ Спирманове корелације ранга. Резултати студије и експеримената су изражени као средња вредност +/- стандардна грешка (енгл. *Standard error*, SE) или стандардна девијација (енгл. *Standard deviation*, SD) . За статистички значајну разлику у добијеним вредностима између група користили смо два нивоа статистичке значајности: статистички значајна разлика $p < 0.05$ и високо статистички значајна разлика $p < 0.01$. Добијени резултати су приказани табеларно и графички.

4. РЕЗУЛТАТИ

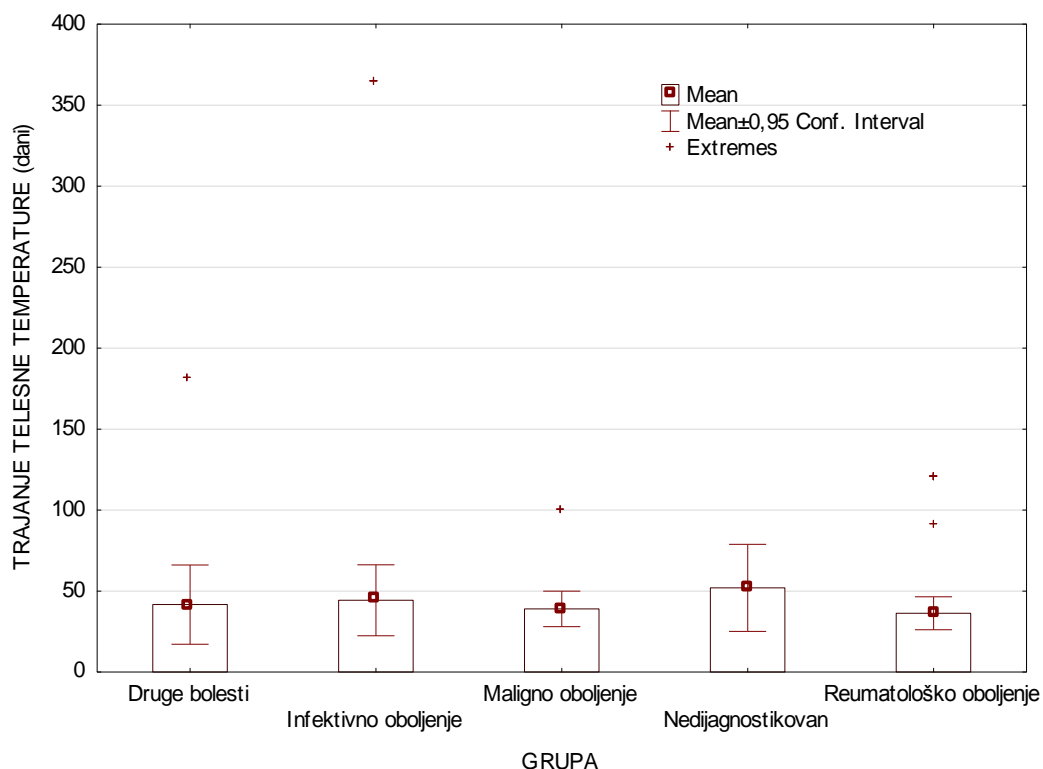
4.1. Трајање повишене температуре

У истраживању је учествовао 121 болесник који је испуњавао критеријуме за фебрилна стања нејасне етиологије. Болесници су у просеку имали повишену температуру која је трајала 41,41 дан. На слици 4.1. је приказана расподела повишене телесне температуре према данима, која показује да је највише болесника имало температуру која је трајала краће од 50 дана, с тим што се код највећег броја кретала у интервалу од 20 до 25 дана. Код три болесника, из групе реуматолошких болести, температура је трајала 120 дана, док је најдуже трајање температуре од 365 дана, регистровано код два болесника из групе инфективних болести. Просечно трајање хоспитализације износило је 19 дана.



Слика 4.1 - Приказ трајања повишене температуре код болесника са FУО

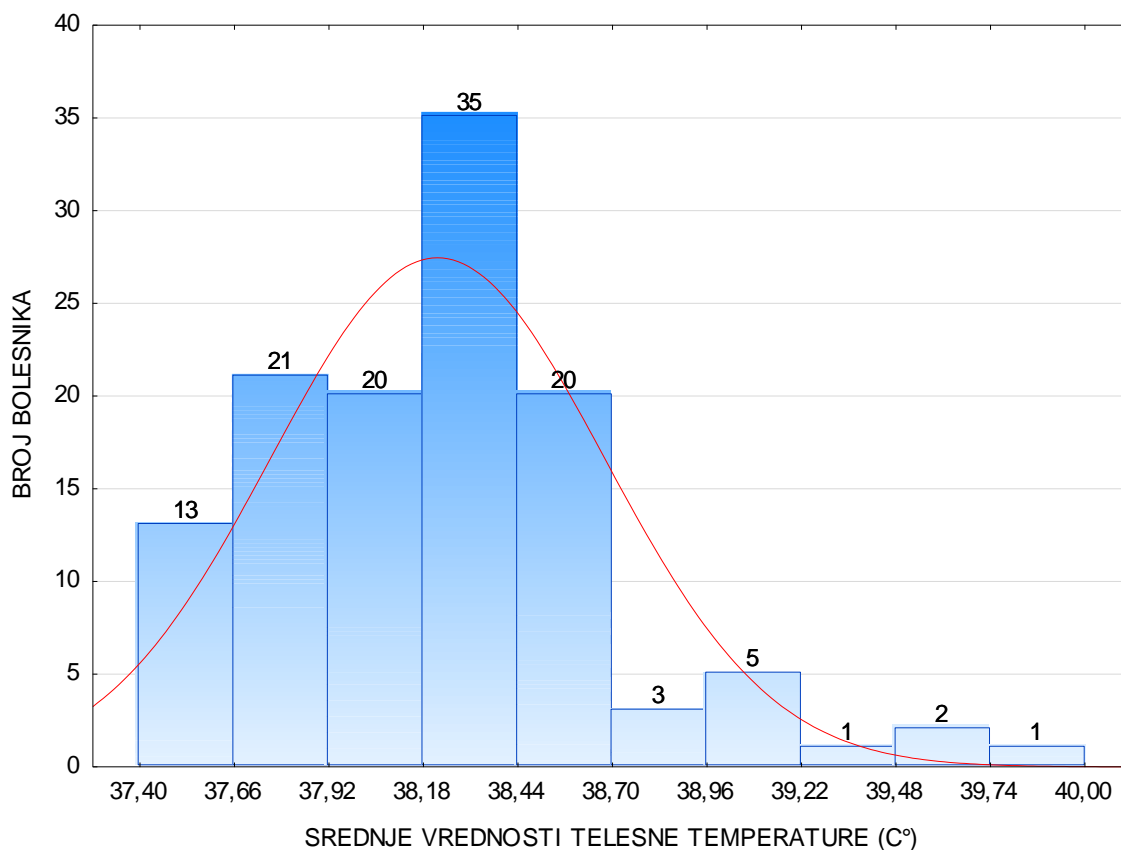
Најдуже одржавање фебрилности забележено је у групи недијагностикованих болесника и износило је 52 дана, затим у групи инфективних болести 44,88 дана, док се температура најкраће одржавала код реуматолошких болесника (36,34 дана) (Слика 4.2).



Слика 4.2 - Графички приказ трајања повишене температуре код пет група FUO болесника.

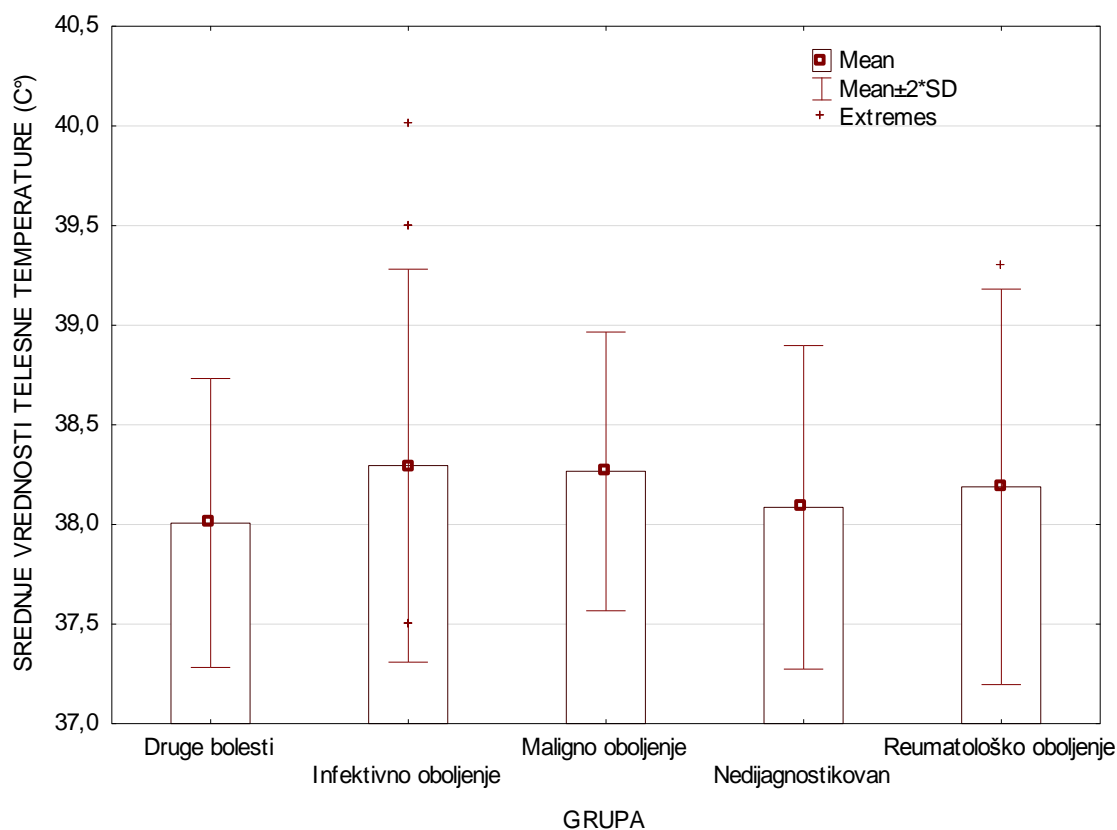
4.2. Средње вредности температуре

Средње вредности повишене телесне температуре у овом истраживању износиле су 38,21 °C. Максималне вредности температуре су измерене код болесника из групе инфективних болести (40,0 °C), код кога је дијагностикована бруцелоза, док минималне код два болесника са реуматском полимијалгијом и темпоралним артеритисом из групе реуматолошких болести (37,4 °C). На слици 4.3 приказана је расподела средњих вредности повишене телесне температуре. Код близу 50% болесника, регистроване су средње вредности температуре у интервалу од 38,0 °C до 38,5 °C.



Слика 4.3 - Расподела средњих вредности повишене температуре код болесника са FUO

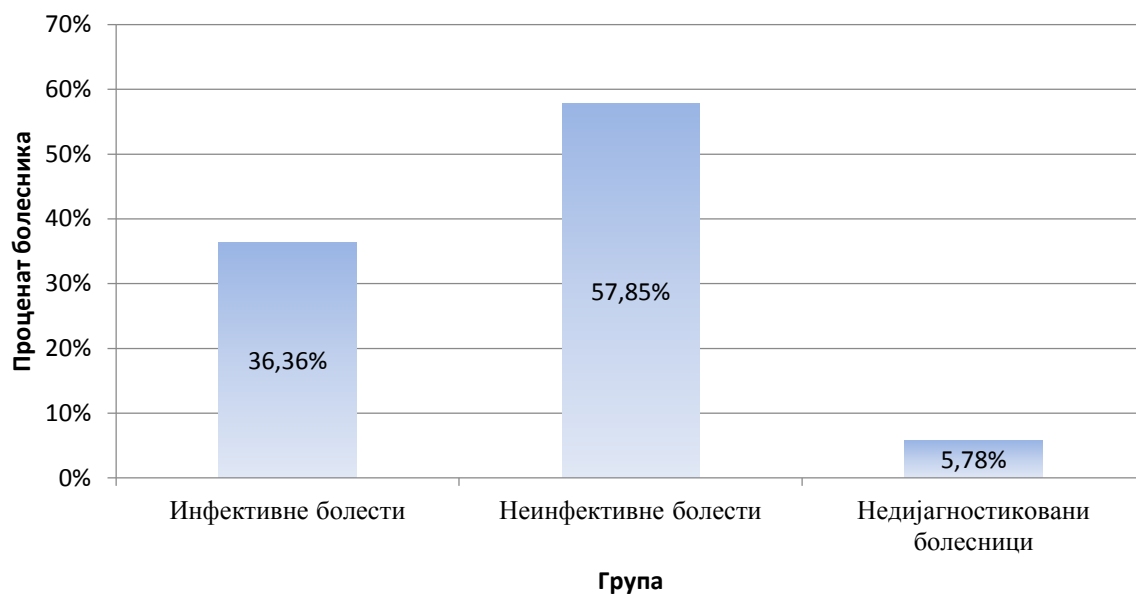
Највише просечне вредности повишене температуре забележене су у групи инфективних болести $38,30^{\circ}\text{C}$, као и у групи малигних болести $38,27^{\circ}\text{C}$, док су најниже температуре измерене у групи других болести $38,09^{\circ}\text{C}$. (Слика 4.4)



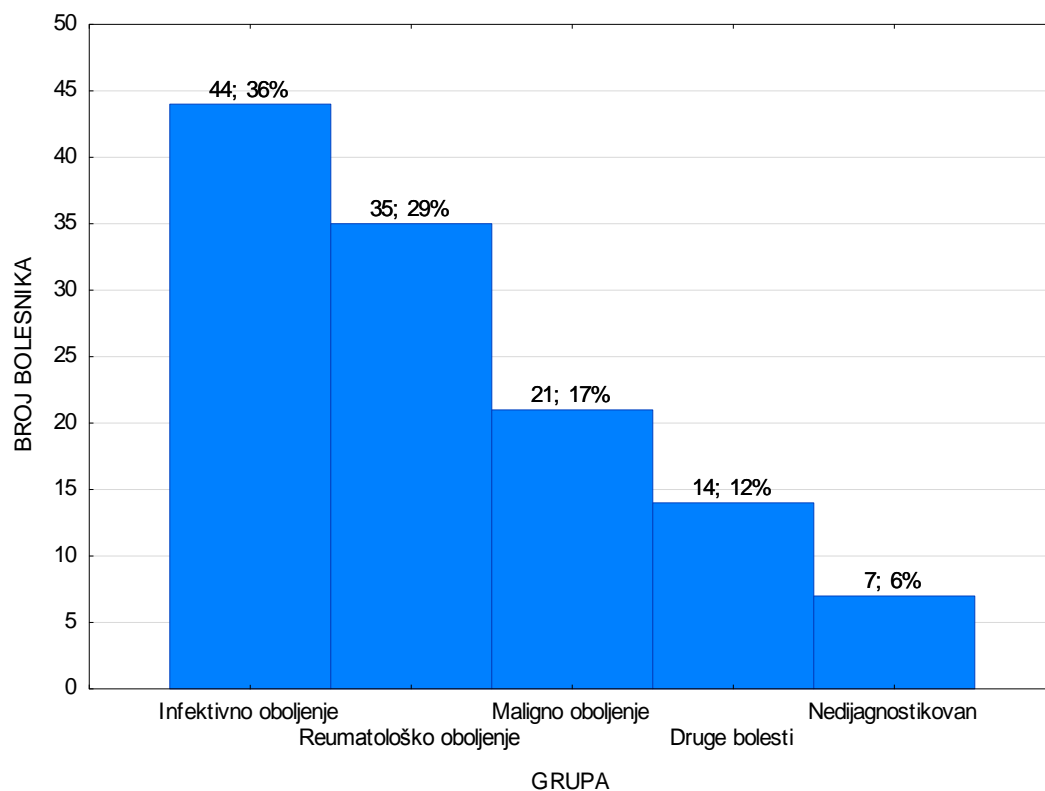
Слика 4.4 - Средње вредности повишене температуре код пет група болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD.

4.3. Етиолошки узрочници повишене температуре

Резултати седмогодишњег истраживања, у коме је учествовао 121 болесник, показују је да међу FUO болесницима највећи број имао неинфективну болест, њих 70 (57,85%). (Слика 4.5.). Инфективне болести и инфекције су дијагностиковане код 44 болесника (36,36%), док код седам (5,78%) болесника није дијагностикован узрок фебрилности и они припадају групи недијагностикованих болесника.



Слика 4.5 - Приказ процентуалног односа болесника у појединим групама



Слика 4.6 - Графички приказ пет група FUO болесника

На основу опште прихваћене поделе према етиолошким узрочницима, највећи број оболелих је имао инфективну болест- њих 44 (36,36%), затим реуматолошку 35 болесника (28,9%), малигну болест 20 (16,52%), а на четвртм месту другу болест 15

болесника (12,39%). Пету групу су чиниле недијагностиковане болести седам болесника (5,78%). (Слика 4.6.)

У табели 4.3.1. наведене су болести које су дијагностиковане код 121 болесника у току седмогодишњег истраживања на Инфективној клиници. Болести које су се издвојиле као најчешћи узроци фебрилности су цитомегаловирусна инфекција, Стилова болест, субакутни тиреоидитис, апсцеси различитих локализација, реуматска полимиалгија и субакутни тироидитис. Шест клиничких ентитета који су се издвојили чине 55 болесника (45,45%) од укупног броја болесника са дијагнозом FUO.

Табела 4.3.1. Приказ етиолошких узрочника код 121 FUO болесника

Дијагноза	Број пацијената	Дијагноза	Број пацијената
Инфективне болести	(44)	Малигне болести	(15)
Cytomegalovirus infection	(6)	Colonic Neoplasm	
HIV infection	(2)	Breast cancer with pleural metastases	(1)
Epstein–Barr virus infection	(1)	Renal cancer with hepatic and pulmonary metastases	(1)
Sepsis	(6)	Lung cancer with thoracic spine metastases	(1)
Leptospirosis	(1)	Prostatic neoplasm	(2)
Brucellosis	(1)	Pancreatic neoplasm	(2)
ITU	(3)	Pulmonary neoplasms	(2)
Bronchopneumonia	(1)	Ovarii neoplasm	(1)
TBC pulmonum	(1)	Hepatocellular carcinoma	(1)
<i>Localized Infections:</i>		Hematologic diseases	
subacute endocarditis	(8)	• Acute myeloid leukemia	(2)
acute cholecystitis cum empyema	(2)	• Hodgkin's disease	(1)
tubo-ovarian abscess	(2)	• NHL	(1)
perinephric abscess	(1)	Друге болести	(15)
Pyonefrosis	(2)	Subacute thyroiditis	(10)

Diverticulitis	(1)	Chron's disease	(1)
iliopsoas abscesses	(2)	Sarcoidosis	(1)
pulmonary abscess	(2)	Löfgren syndrome	(1)
Abscess regio femoralis	(1)	Granulomatous hepatitis	(1)
Abscess abdominalis	(2)	Artificially induced fever	(1)
Реуматске болести	(35)	Drug-induced fever	(1)
Still's disease in adults	(9)	Непознати узрочници FUO	(7)
Systemic lupus erythematosus	(6)		
Polymyalgia rheumatica	(9)		
Temporal arteritis	(2)		
Reiter's syndrome	(5)		
Vasculitis	(2)		
RA	(2)		

4.3.1. Група инфективних болести

У групи инфективних болести дијагностиковано је 44 болесника, односно 36,36%. У циљу боље систематизације група је подељена на четири подгрупе. (Табела 4.3.2.) Вирусне инфекције дијагностиковане су код осам болесника, а међу њима су били најбројнији болесници са цитомегаловирусном инфекцијом која је откривена код шест болесника. Код два фебрилна болесника као узрок фебрилности дијагностикована је HIV инфекција.

Табела 4.3.2. Приказ инфективних болести и инфекција код FUO болесника

Инфективне болести и инфекције		Број болесника
Вирусне инфекције	Cytomegalovirus	(6)
	Ebstein-barr virusna infekcija	(1)
	HIV infectio	(2)
Генерализоване инфективне болести	Sepsis	(6)
	Leptospirosis	(1)
	Brucellosis	(1)

Локализоване инфекције	Endocarditis subacuta	(8)
	Acute cholecystitis cum empyema	(2)
	Tubo-ovarian abscess	(2)
	Perinephric abscess	(1)
	Pyonefrosis	(2)
	Diverticulitis	(1)
	Iliopsoas abscesses	(2)
	Pulmonary abscess	(2)
	Abscess regio femoralis	(1)
	Abscess abdominalis	(2)
Остале инфекције	Bronchopneumonia	(1)
	TBC pulmonum	(1)
	Infectio tractus urinarii	(3)

Генерализоване инфекције су дијагностиковане, такође, код осам болесника, међу којима највише са клиничком сликом: бактеријемije, септикемије и сепсе. Хемокултурама су изоловани грам позитивни и грам негативни микроорганизми: *Staphylococcus aureus* (3), *Staphylococcus koagulaa negativan* (1), *Escherichia colli* (1), *Klebsiella spp.* (1). Бруцелоза је, серолошким методама, дијагностикована код болесника који је упућен из Косовске Митровице због фебрилности у трајању од 20 дана. Епидемиолошка анкета је била од значаја због податка да болесник долази из ендемског подручја и због конзумирања термички необрађеног козјег млека. Поред бруцелозе, код једног болесника из околине Параћина, дијагностикована је лептоспироза.

Локализоване инфекције су у нашем узорку најчешће дијагностиковане као узрочници FUO. Субакутни ендокардитис дијагностикован је код осам болесника, док су апсцеси у регији грудног коша, абдомена и мале карлице, као узрок фебрилности, пронађени код 14 болесника. Туберкулоза плућа је верификована код једног болесника.

4.3.2. Група реуматолошких болести

Група реуматолошких болести је након инфективних болести најзастуљенија и дијагностикована је код 35 болесника. Најбројнији су били болесници са Стиловом

болешћу која је најчешће дијагностикована у популацији особа млађих од 65 година. У популацији старијих особа највећи број је имао реуматску полимијалгију без темпоралног артеритиса, док је код два болесника дијагностикован темпорални артеритис, као посебан клинички ентитет. Код значајног броја болесника, као узрок фебрилности, дијагностикован је системски еритемски лупус и Рајтеров синдром.

4.3.3. Група малигнух болести

Код 20 болесника (16,52%) је дијагностикована малигна болест. Као најчешћи узроци фебрилности међу малигним болестима издвојили су се аденокарцином дебелог црева и хематолошки малигнитети. Код четири болесника фебрилност се јавила као прва манифестација метастатске болести, које су верификоване у јетри, плућима као и у коштаном систему.

4.3.4. Група других болести

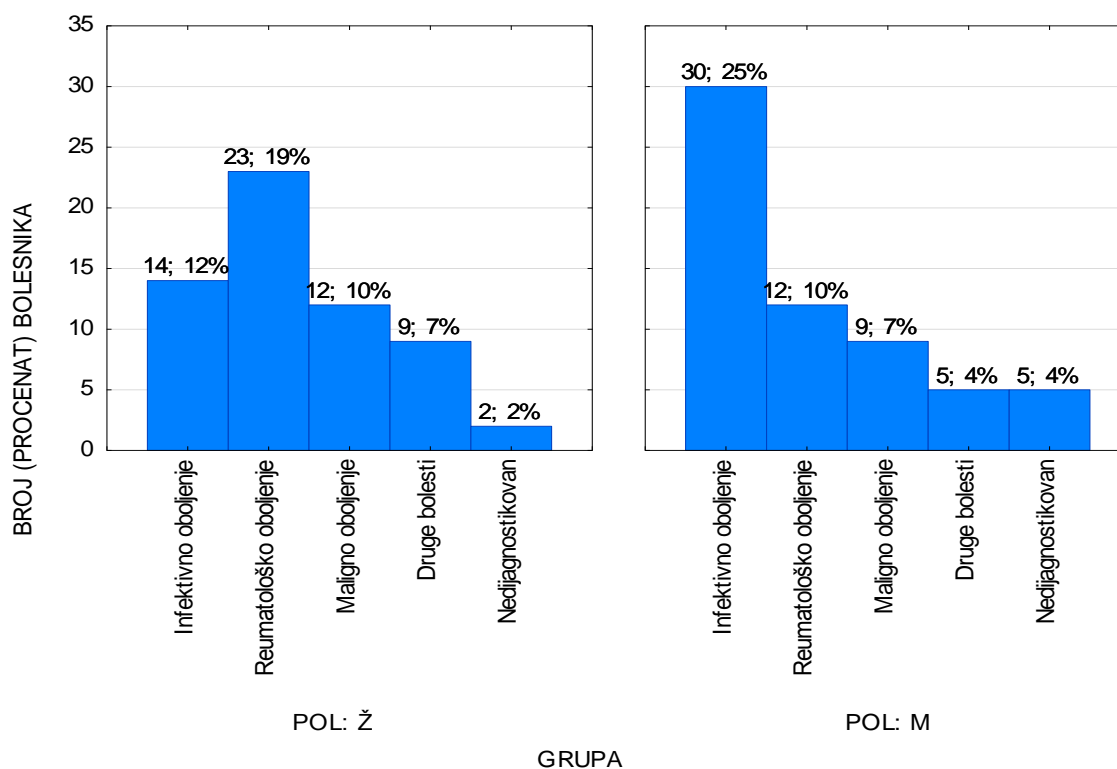
Група других болести представља хетерогену групу коју могу да чине разни клинички ентитети. У нашем узорку 15 болесника је припадало овој групи, па се по бројности налази на четвртном месту. Код 10 болесника дијагностикован је субакутни тироидитис. Саркоидоза је дијагностикована код две болеснице. Акутна саркоидоза, односно *Löfgren syndrome*, дијагностикована је код болеснице старости 23 године. Системски облик саркоидозе са еозинофилијом, дијагностикован је код болеснице старе 64 године, након шест месеци фебрилности и одржавања медијастиналне и абдоминалне лимфденпатије.

4.3.5. Група недијагностикованих болести

Групи неоткривених узрочника FUO припада седам болесника (5,78%). Након отпуста са Инфективне клинике код три болесника, долази до спонтаног пада фебрилности, уз одржавање доброг општег стања и током опсервације у амбулантним условима. Међутим, код једног недијагностикованог болесника, поред спонтаног пада фебрилности, долази до трајног губитка слуха. Смртни исход је наступио код три болесника. Обдукционим налазом је код једног откривена малигна болест, док је дијагноза остала непрепозната код друга два болесника упркос опсежним испитивањима.

4.4. Заступљеност различитих узрочника FUO према половима

У истраживању је учествовао 61 (50,41%) болесник мушког и 60 (49,58%) болесница женског пола. Код болесника мушког пола најзаступљеније су инфективне болести које су дијагностиковане код 30 (68,18%) од 44 болесника који припадају тој групи. У подједнаком броју биле су заступљене вирусне, генерализоване и локализоване инфекције. Међу недијагностикованим болесницима, већи број оболелих је био мушког пола- њих пет (71,4%), такође, сви болесници који су егзитуирали су били мушког пола (Слика 4.7).

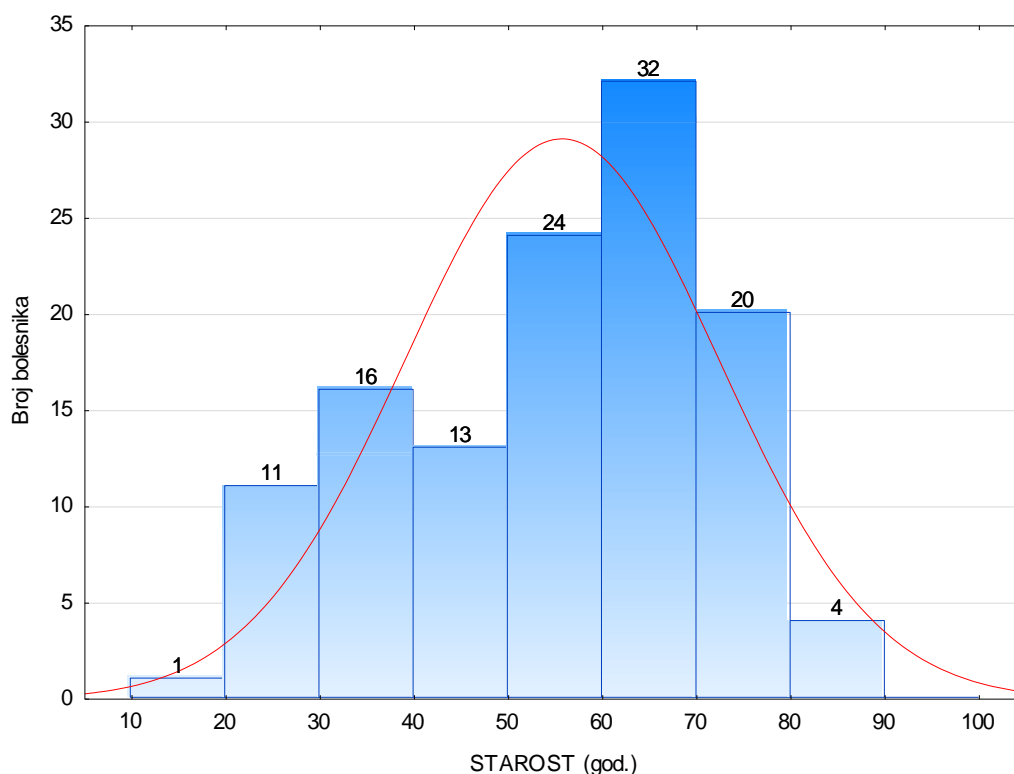


Слика 4.7 - Заступљеност према полу код пет етиолошких група

Код особа женског пола, било је највише оболелих из групе реуматолошких болести- њих 23 (65,71%) код којих је дијагностикована у великом броју Стилова болест, реуматска полимијалгија и системски еритемски лупус. У групи других болести, особе женског пола су доминирале и чиниле су 68,18% оболелих у тој групи. Ипак, интересантан је податак да је субакутни тироидитис био подједнако заступљен код оба пола. Код малигну болести је добијена приближно иста заступљеност код особа мушког и женског пола.

4.5. Заступљеност различитих узрочника FUO према животној доби

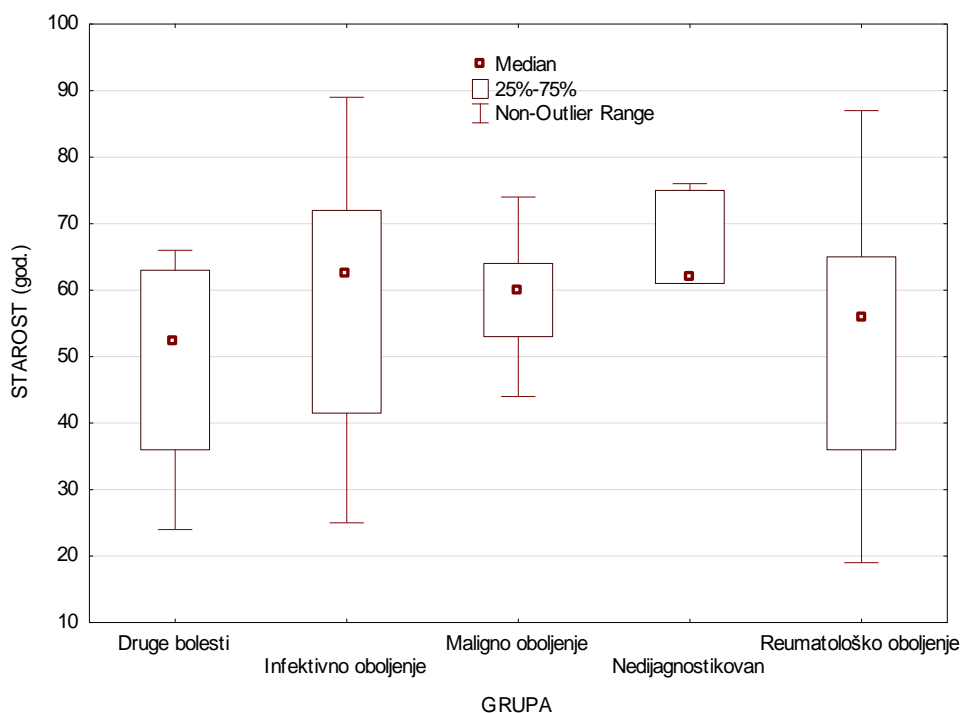
Највећи број болесника који је учествовао у седмогодишњем истраживању припадао је популацији млађој од 65 године живота, њих 93 (76,85%). Популацији старијих лица преко 65 године живота припадало је 28 (23,14%) болесника. (Слика 4.8.)



Слика 4.8 - Графички приказ расподеле према годинама живота код FUO болесника

Највећи проценат старијих особа је припадао групи инфективних болести- њих 15 (34,09%), код којих је у већем броју дијагностикован субакутни ендокардитис и генерализоване инфекције у виду септикемија. У осталим групама се проценат популације старије од 65 година креће око 20%. Сви болесници код којих је дијагностикована реуматска полимијалгија имали су више од 50 година живота.

С друге стране, у свим етиолошким групама је доминирала популација лица која су имали мање од 65 година живота. Сви болесници код којих је дијагностикована вирусна болест, као узрок фебрилности, као и Силова болест, имали су мање од 40 година живота.



Слика 4.9 - Графички приказ расподеле према годинама живота код пет група FUO

На слици 4.9. приказана је просечна старост болесника у свакој групи. Најстарији болесници припадали су групи недидјагностикованих болесника и групи инфективних болести, док су болесници најмлађе животне доби припадали групи других болести.

4.6. Клинички симптоми и знаци код FUO болесника

У току испитивања болесника, који су испуњавали критеријуме за фебрилна стања нејасне етиологије, анализирана је заступљеност клиничких симптома и знакова у пет етиолошких група. У циљу лакше систематизације, формиране су групе које су везане за одређене органске системе.

4.6.1. Општи симптоми код FUO болесника

У оквиру општих симптома испитивана је: малаксалост, дрхтавица, губитак апетита, губитак у телесној тежини, ноћно презнојавање и главобоља. (Табела 4.6.1.)

4.6.1.1. Малаксалост

С обзиром да највећи број болесника са температуром има малаксалост различитог степена, у циљу прецизнијег приказивања, формирана је градација у виду изражене, умерене и незнатне малаксалости. Резултати показују да је највећи број

болесника имао малаксалост умереног (47, 39%) и израженог степена (41, 34%). Малаксалост израженог и умереног степена је регистрована у групи инфективних и малигних болести, док је незнатна малаксалост регистрована у групи реуматолошких и групи других болести.

4.6.1.2. Дрхтавица

Повишена телесна температура са дрхтавицом регистрована је код 46 (38%) болесника, а највећи број болесника са дрхтавицом 65% је регистрован у групи инфективних болести. За разлику од инфективних болести, повишена температура са дрхтавицом је регистрована у далеко мањем проценту у другим групама: недијагностиковане болести (28%), реуматолошке болести (25%), малигне болести (20%) и друге болести (6%).

4.6.1.3. Губитак апетита и губитак у телесној тежини

Губитак апетита приказан је у виду градације, као: изражен, умерен и незнатан. Код 57% болесника од 121, који су испитивани под дијагнозом FUO, регистрован је губитак апетита. Изражен и умерен губитак апетита регистрован је у највећем проценту у групи малигних болести (85%) као и у групи недијагностикованих болесника (55%). Са друге стране, у групи инфективних болести код 77% болесника апетитит није био смањен или је био незнатно смањен. Слични резултати су забележени у групи реуматолошких иу групи других болести. И губитак у телесној тежини је приказан у виду градације. Регистрован је код 52% од 121 болесника који су испитивани на нашој клиници. Изразит и умерен губитак у телесној тежини забележен је у групи малигних болести (85%) и групи недијагностикованих (52%), док само 15% болесника из групе малигних болести није имало губитак у телесној тежини. Тај број знатно већи у групи инфективних болести (48%), затим реуматолошких болести (74%) и других болести (85%).

4.6.1.4. Ноћно презнојавање

Ноћно презнојавање је регистровано код 57% болесника који су учествовали у истраживању и било је карактеристично за групу малигних (40%) и недијагностикованих болести (42%). Регистровано је и у групи инфективних болести (23%), али у знатно мањем проценту. Овај симптом није регистрован у значајном проценту у групи реуматолошких и других болести.

4.6.1.5. Главобоља

Главобоља, као један од општих симптома, регистрована је код свега 19% (23 болесника) особа са FUO. Регистровани болесници су у највећем броју припадали групи других болести и код њих је током испитивања дијагностикован субакутни тироидитис. У групи реуматолошких болести главобоља је забележена код болесника са темпоралним артеритисом са полимијалгијом или без полимијалгије (15%).

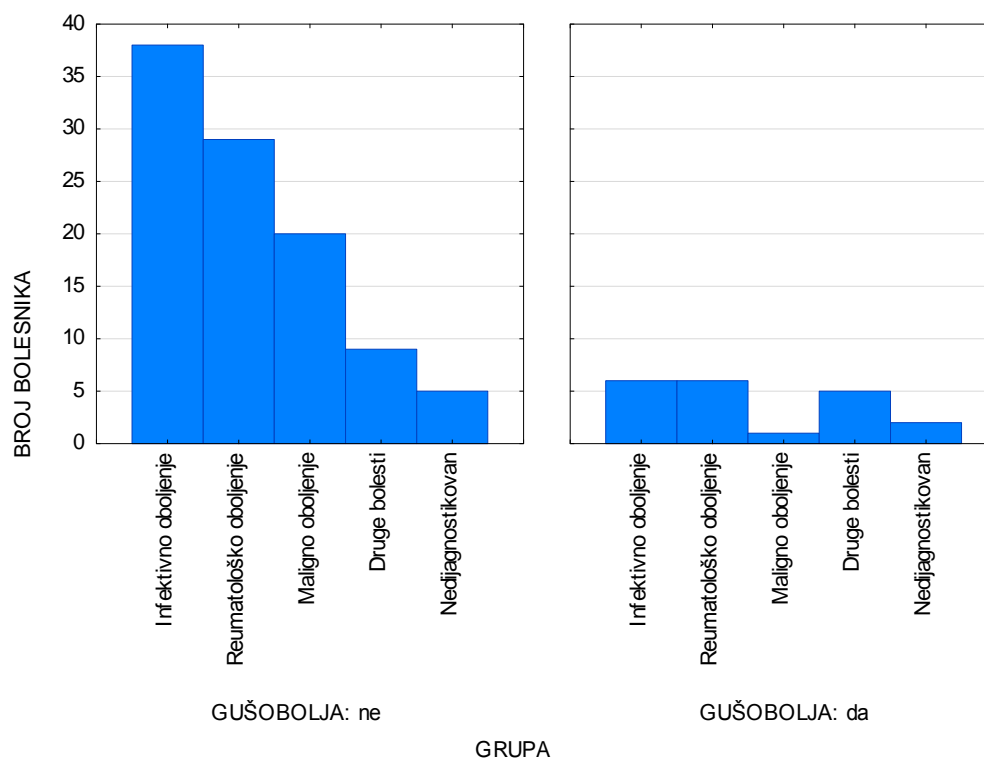
Табела 4.6.1. Приказ општих симптома између пет етиолошких болесника код 121 болесника.

Општи симптоми код 121 болесника					
	Инфективне болести	Реуматолошке болести	Малигне болести	Друге болести	Недијагностиковане болести
Малаксалост	++/+++	-/+	++/+++	-/+	++
Дрхтавица	+++	+	+	-	+
Губитак апетита	+	-/+	++/+++	-/+	++/+++
Губитак у телесној тежини	++	-/+	++/+++	-/+	++/+++
Ноћно презнојавање	+/>+++	-/+	++/+++	+/>+++	++/+++
Главобоља	-/+	+	-/+	++	-/+

Легенда: (+++) изражено; (++) умерено; (+) незнатно; (-) није регистровано

4.6.2. Усна дупља и врат

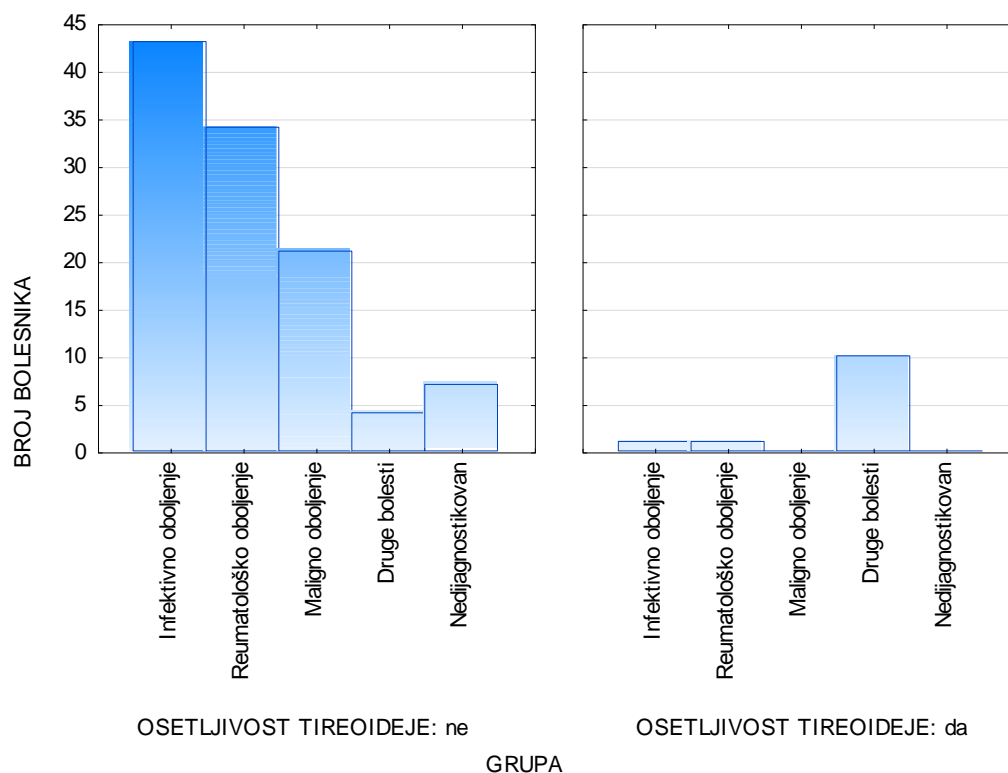
Код 15 болесника (17,35%) као један од симптома је регистрована гушобоља (Слика 4.6.1.).



Слика 4.6.1. Расподела симптома гушобоља код пет група болесника са FUO

Највећи број болесника припада групи других болести- њих пет (33,33%), код којих је дијагностикован субакутни тиреоидитис. Гушобољу је имало четири (11,4%) болесника из групе реуматолошких болести и код свих је дијагностикована Стилова болест. У групи инфективних болести, гушобоља је регистрована код шест (13,6%) болесника. Након дијагностичког испитивања код ових болесника су откривене CMV, EBV или HIV инфекција.

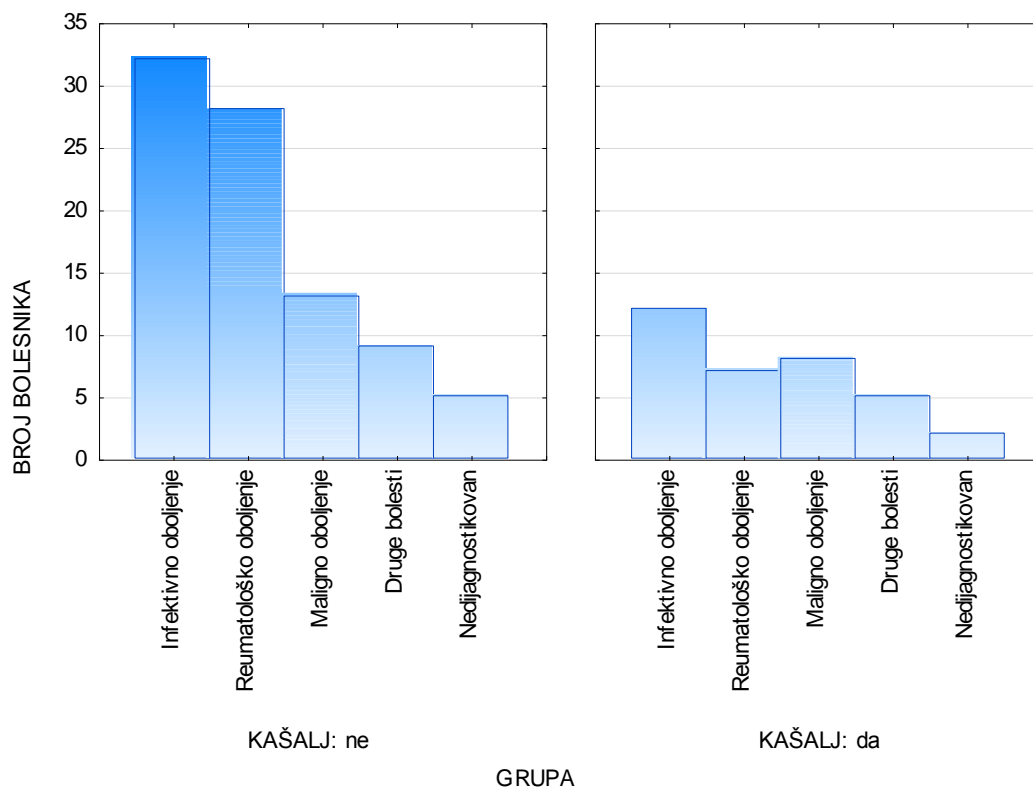
Болна осетљивост предње ложе врата је регистрована код девет болесника из групе других болести, код којих је дијагностикован субакутни тиреоидитис, као и код једног болесника из групе реуматолошких болести, код кога је откривена Стилова болест. (Слика 4.6.2.).



Слика 4.6.2. Графички приказ расподеле осетљивости предње ложе врата код пет група болесника са FУO

4.6.3. Кардиоваскуларни и респираторни систем

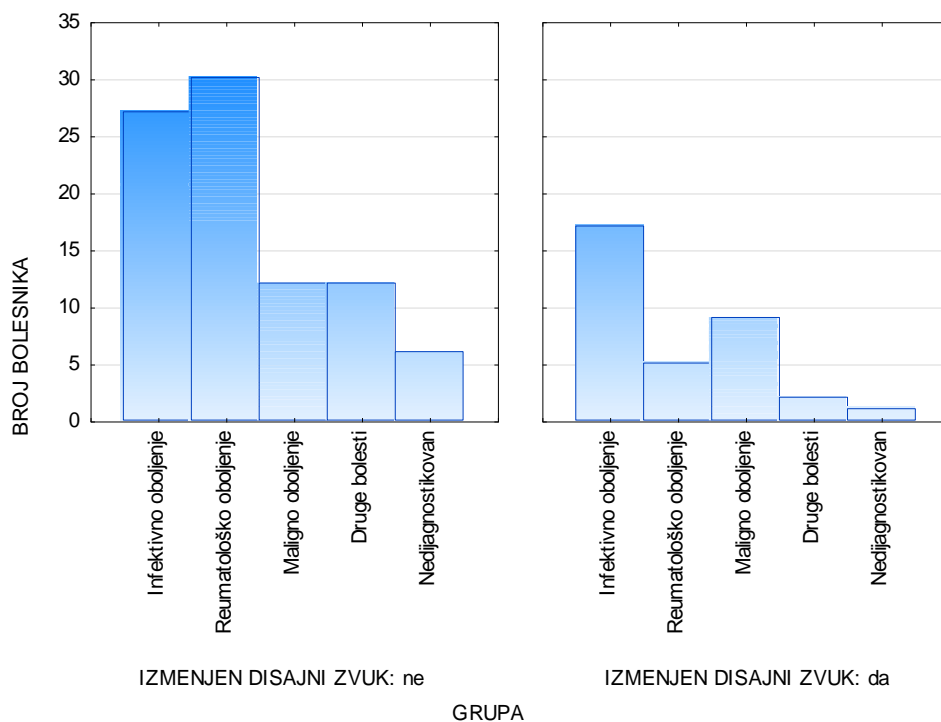
У току испитивања фебрилног стања нејасног порекла код 40 (33%) болесника је регистрован кашаљ, како непродуктивни или суви, тако и продуктивни или зрели. Код седам (46%) оболелих, из групе других болести, регистрован је непродуктивни кашаљ, који је представљао једну од манифестација субакутног тироидитиса код пет (50%) оболелих. У групи малигнух болести, регистрован је код девет (45%) болесника са примарним и секундарним процесима на плућима. Међу болесницима код којих је регистрована инфективна болест, 14 (31,81%) је имало кашаљ у оквиру септикемија, субакутног ендокардитиса и пнеумонија. У групи реуматолошких болести осам (22,85%) , кашаљ је био део клиничких симптома у оквиру Стилове болести (4), системског еритемског лупуса (2) и реуматске полимијалгије (2) (Слика 4.6.3.).



Слика 4.6.3. Приказ учесталости кашља, као клиничког симптома, код пет група болесника

Измењен дисајни шум са пропратним дисајним звуцима, регистрован је клиничким прегледом код 32 (26,44%) болесника који су испитивани под дијагнозом FУО. Највећи проценат од 45% (9) забележен у групи малигнух болести са постојањем примарних и секундарних процеса неопластичних процеса на плућима. Код инфективних болести измењен дисајни шум је регистрован код 17 (38,63%) болесника, док је у групи реуматолошких болести регистрован код три (8,57%) болесника. (Слика 4.6.4.)

Код свих болесника (8) са субакутним ендокардитисом регистрован је шум на срцу, с тим што је код два болесника регистрована промена у карактеру већ постојећег шума, а код шест болесника је регистрован шум „*de novo*”.



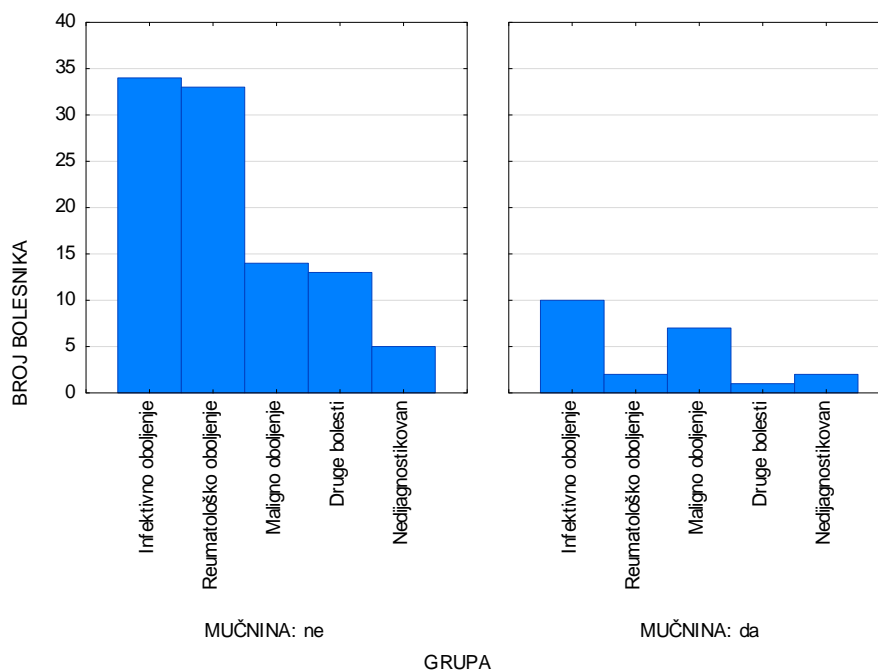
Слика 4.6.4. Приказ учесталости измењеног дисајног звука код пет група болесника

4.6.4. Гастроинтестинални систем

Болесници које смо испитивали, имали су симптоме гастроинтестиналног тракта у виду мучнине, повраћања и ретких столица. Мучнина је регистрована код 22 болесника (18%), повраћање код 15 (12%) а ретке столице је имало 17 (14%) болесника.

4.6.4.1. Мучнина

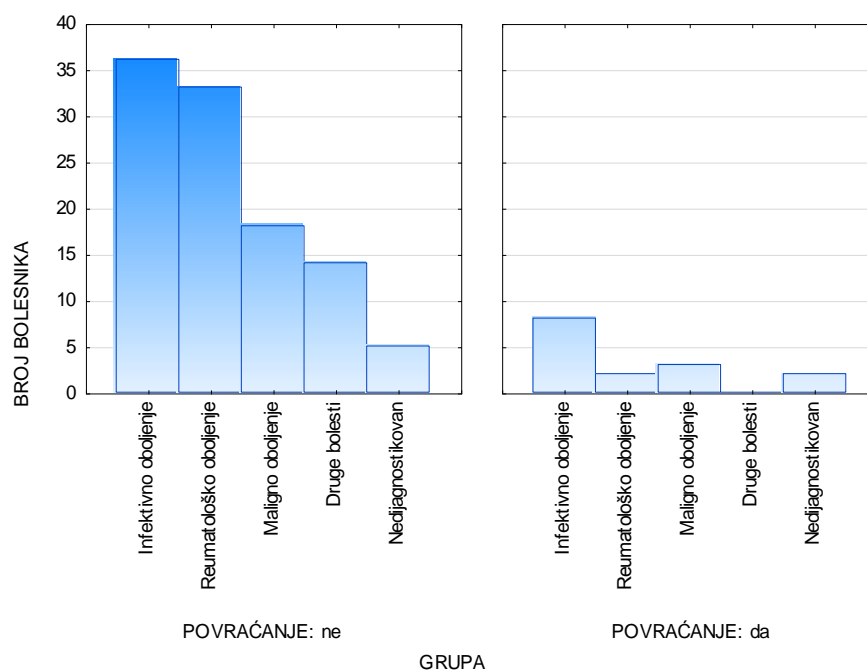
Мучнина је регистрована код 22 (18%) од укупног броја болесника. Када погледамо расподелу овог симптома у пет етиолошких група, добијени подаци указују да је у групи инфективних болести мучнину имало 10 (22,72%), малигних болести седам (35%), недидјagnostикованих два (28,57%), других болести два (13,33%) и реуматолошких болести два (5,71%). (Слика 4.6.5.)



Слика 4.6.5. Приказ расподеле симптома мучнине код пет група FUO

4.6.4.2. Повраћање

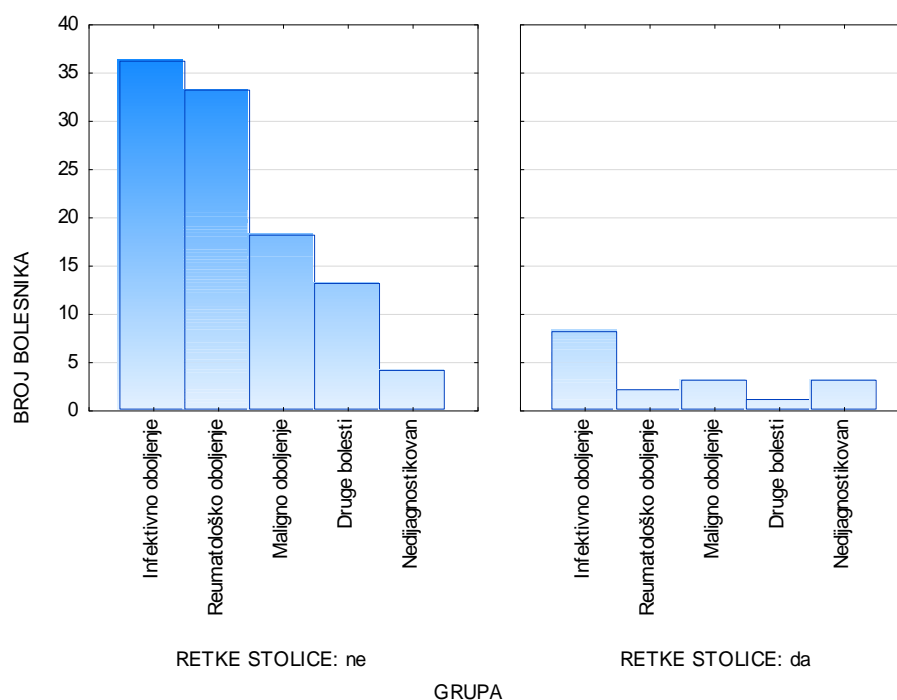
Повраћање је регистровано код 15 (12%) болесника са температуром, с тим што је у групи инфективних болести регистровано код осам (6,65%), у групи неинфективних болести регистровано је код 5 (4,13%), док је у групи недидјагностикованих болести регистровано два болесника (1,65%). (Слика 4.6.6.)



Слика 4.6.6. Приказ учесталости симптома повраћање код пет етиолошких група

4.6.4.3. Ретке столице

Код 17 (14%) фебрилних болесника регистроване су ретке столице, при чему је осам (6,61%) болесника припадало групи инфективних болести, шест (4,95%) групи неинфективних болести, а три болесника (2,47%) групи недијагностикованих болести. (Слика 4.6.7.)



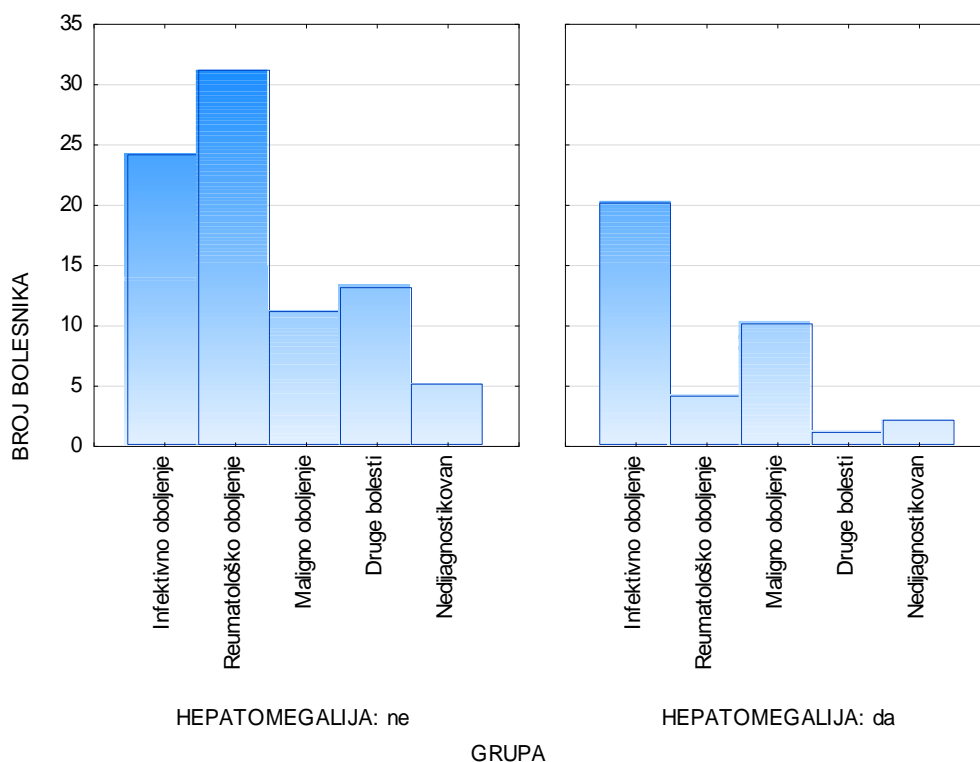
Слика 4.6.7. Графички приказ учесталости ретких столица код пет група FUO болесника

4.6.5. Органи ретикулоендотелног система (RES)

У оквиру органа који припадају ретикулоендотелном систему испитивали смо колико је болесника имало: увећану јетру, слезину и периферне лимфне чворове.

4.6.5.1. Хепатомегалија

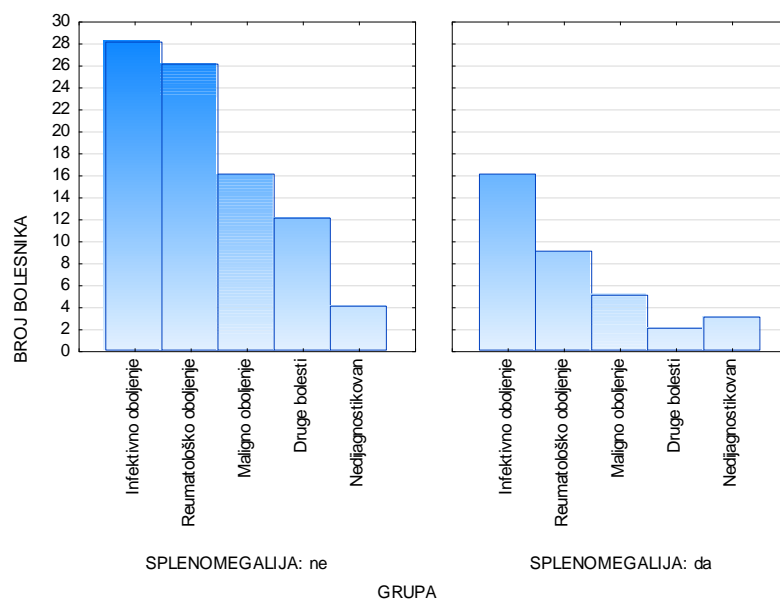
Хепатомегалија је регистрована код 37 (31%) болесника. У групи инфективних болести, увећану јетру је имало 20 (16,52%), у неинфективним болестима 15 (12,39%), а у групи недијагностикованих болести 2 (1,65%) болесника. Када погледамо расподелу према групама, увећану јетру је имао 20 (45,45%) болесника у групи инфективних болести, 10 (50%) у групи малигних болести, четири (11,42%) у групи реуматолошких болести, два (28,5%) болесника из групе недијагностикованих болесника, док је само један болесник из групе других болести имао хепатомегалију. (Слика 4.6.8.)



Слика 4.6.8. Графички приказ учесталости хепатомегалије код пет група болесника са FUO

4.6.5.2. Спленомегалија

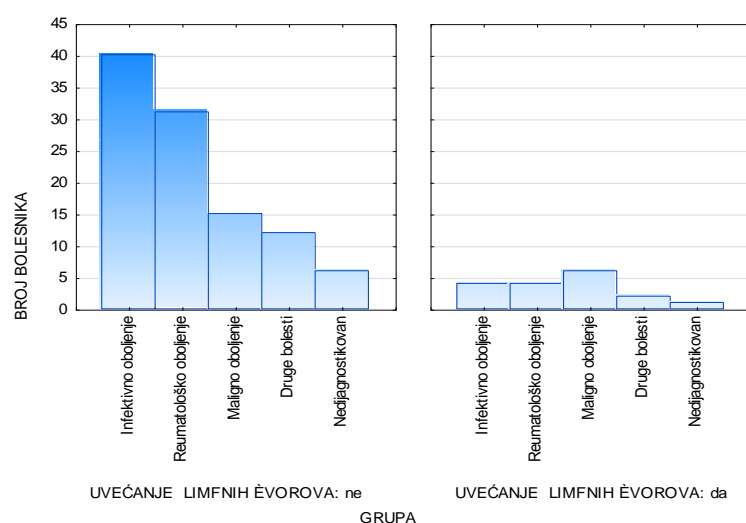
Спленомегалија је регистрована ултразвучном методом код 35 болесника (29%) од укупног броја болесника са повишеном температуром. У групи инфективних болести, увећану слезину је имало 16 (13,22%) болесника, док је у групи неинфективних болести спленомегалију такође имало 16 болесника (13,22%). Код недиягностикованих болести, увећану слезину је имало три (2,47%) болесника. Када погледамо расподелу према пет етиолошких група, региструјемо да код пет (25%) болесника из групе малигних болести има спленомегалију, девет (25,71%) из групе реуматолошких болести, два (13,33%) из групе других болести. Из групе инфективних болести, спленомегалију су имали болесници са: субакутним ендокардитисом, септичним стањем, CMV и EBV инфекцијом, бруцелозом и лептоспирозом. Код реуматолошких болести спленомегалија је регистрована код Стилове болести, док су у групи других болести то биле болеснице са саркоидозом. (Слика 4.6.9.)



Слика 4.6.9. Графички приказ учесталости спленомегалије код пет група FUO болесника

4.6.5.3. Лимфаденопатија

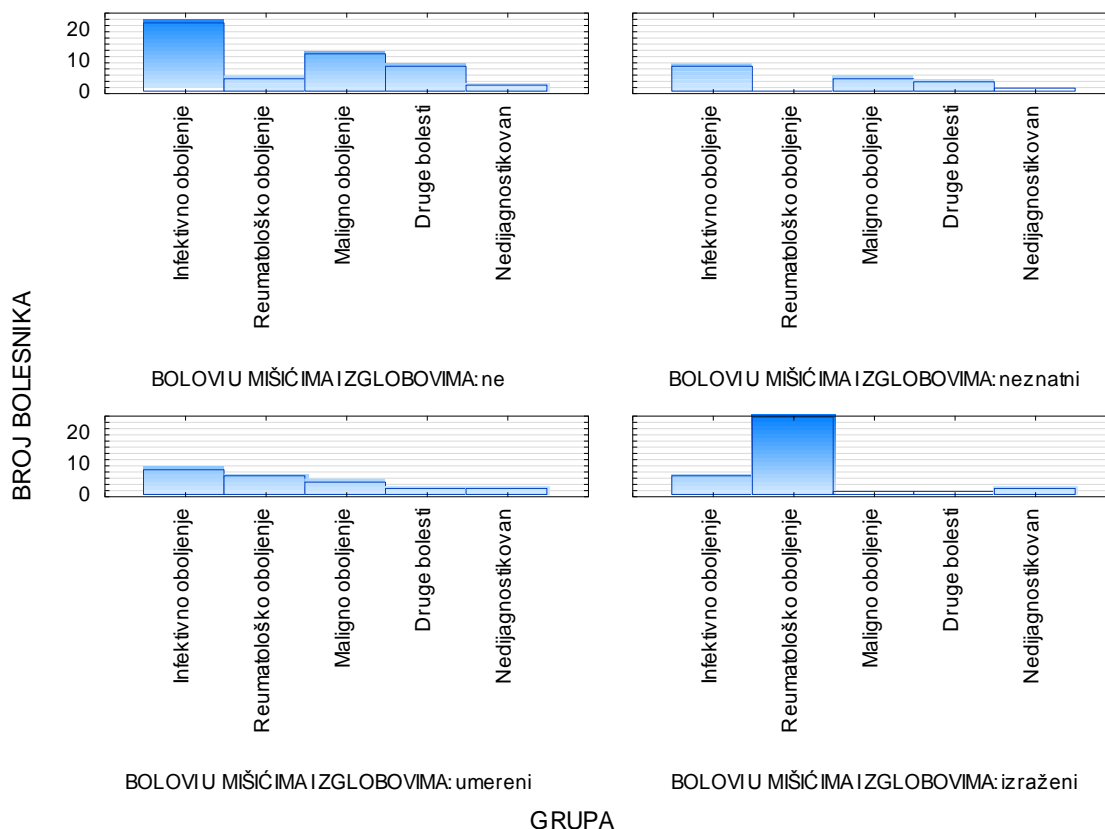
Периферну лимфаденопатију је имало 17 (14%) болесника у укупном узорку FUO и то четири (3,3%) болесника из групе инфективних болести, 12 (9,91%) из групе неинфективних болести и један (0,82%) болесник из групе недиагностикованих болести. Лимфаденопатија је највише регистрована у групи малигну болести, код шест болесника, што чини 30% те групе. У групи реуматолошких болесника лимфаденопатија је регистрована код четири (11,42%) болесника и код свих је дијагностикована Стилова болест. (Слика 4.6.10.)



Слика 4.6.10. Графички приказ учесталости увећаних лимфних чворова код пет група FUO болесника

4.6.6. Локомоторни систем

У оквиру локомоторног система пратили смо клиничке симптоме у виду болова у мишићима и зглобовима и клиничких знакова у виду отока зглобова.

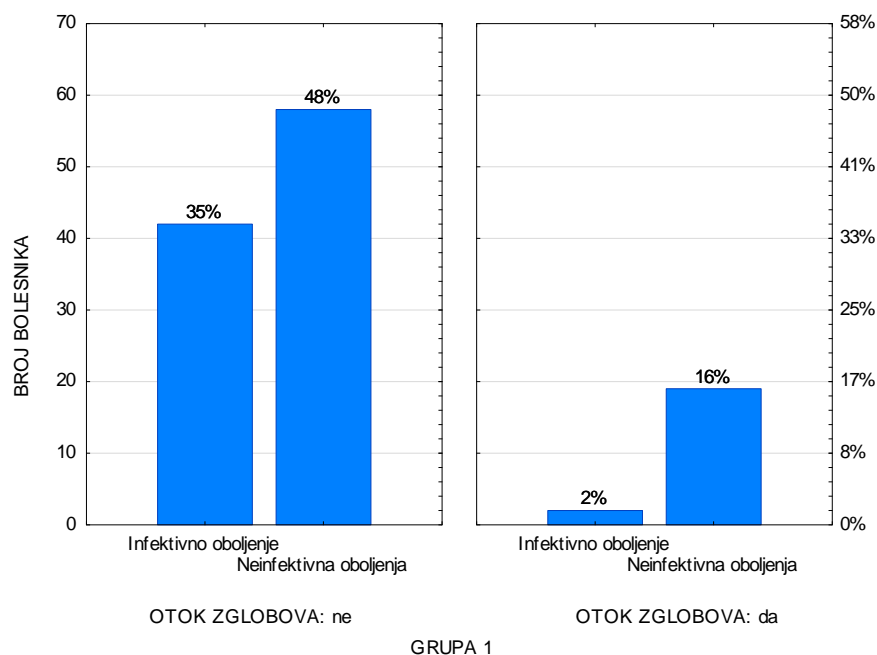


Слика 4.6.11. Приказ расподеле симптома болови у мишићима и зглобовима код пет етиолошких група FУO болесника

На слици 4.6.11. је приказана расподела симптома, болова у зглобовима и мишићима у пет етиолошких група. Добијени подаци показују да су болови у мишићима и зглобовима највише били заступљени у групи реуматолошких болести, јер су регистровани код 27 (77%) од 35 болесника, што је и највећи забележен број болесника у некој групи. Болови у зглобовима регистровани су код 17 (39%) болесника из групе инфективних болести, с тим што су забележени код већине оболелих од субакутног ендокардитиса и једног болесника са туберкулозом. Изразите болове је имала једна болесница из групе малигнух болести код које је дијагностикована акутна мијелоидна леукемија.

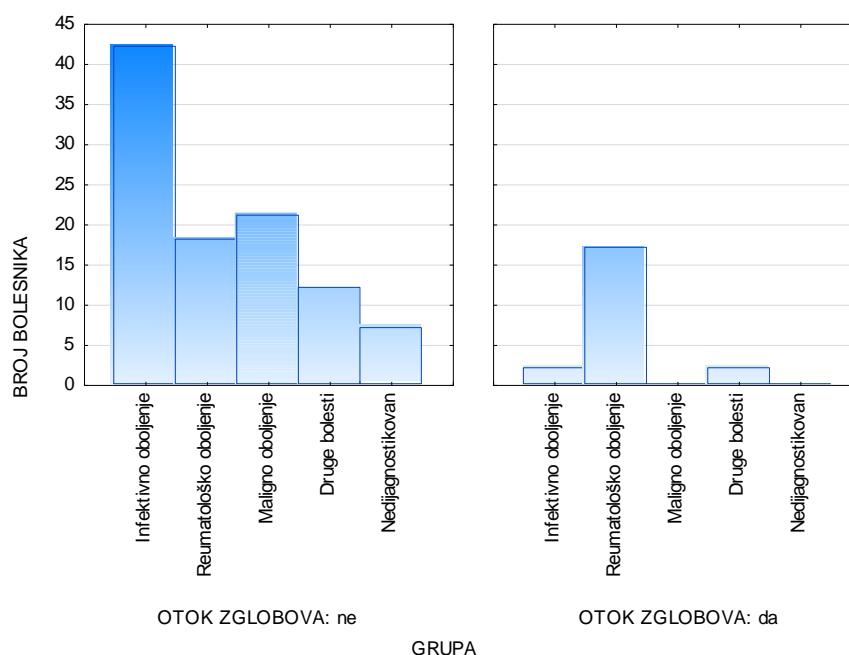
4.6.6.1. Оток зглобова

Оток зглобова, као клинички знак, регистрован је код 21 (17%) болесника у истраживању. Уочено је да највише болесника припадало групи неинфективних болести 19 (16%), а два (2%) болесника су припадала групи инфективних болести, док нису регистровани болесници са отоком зглобова из групе недијагностикованих болести. (Слика 4.6.12.)



Слика 4.6.12. Графички приказ расподеле отока зглобова код групе инфективних и неинфективних болести

Када погледамо расподелу према пет етиолошких група, примећено је да је највећи број фебрилних болесника са овим клиничким знаком из групе реуматолошких болести (17), затим два из групе других болести, док су два болесника припадала групи инфективних болести. (Слика 4.6.13.)

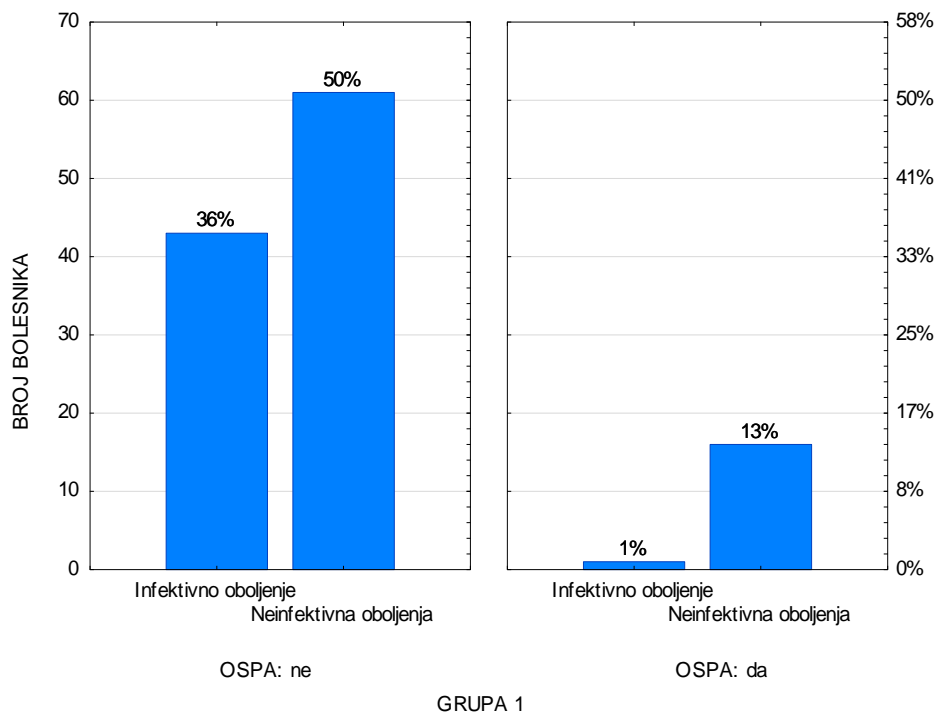


Слика 4.6.13. Графички приказ расподеле учесталости отока зглобова код пет етиолошких група

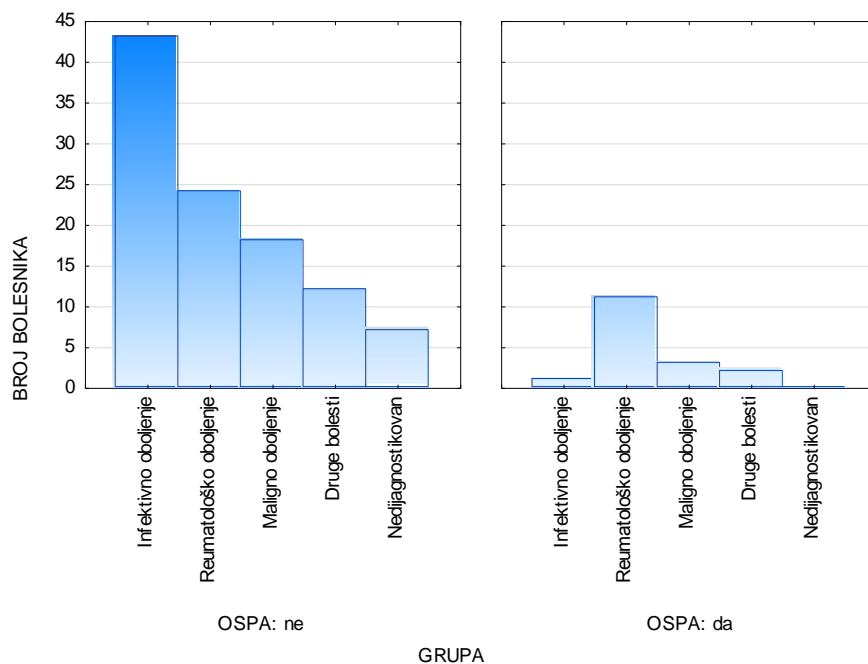
4.6.7. Кожа

4.6.7.1. Оспа

Оспа је забележена код 17 (14%) болесника у истраживању. На слици 4.6.14. је приказано да је 16 (13%) болесника припадало групи неинфективних болести, а један (1%) групи инфективних болести. У групи недиагностикованих болести нису регистровани болесници са оспом. На слици 4.6.15. је уочено да је највећи број болесника припадао групи реуматолошких болести- њих 12 (34,28%). Код болесника са оспом, крајње дијагнозе су биле системски еритемски лупус, Стилова болест и васкулитиси. У групи малигних болести, код три (15%) болесника је дијагностикован хематолошки малигнитет, док је у групи других болести оспа регистрована код две (13,33%) болеснице са саркоидозом. У склопу *Löfgren-овог синдрома* болесница је имала оспу по типу нодозног еритема на потколеницама, док је болесница са системским обликом имала оспу по типу *lupus pernio*. У групи инфективних болести оспа је регистрована код болесника са лептоспирозом.



Слика 4.6.14. Приказ учесталости оспе код групе инфективних и неинфективних болести

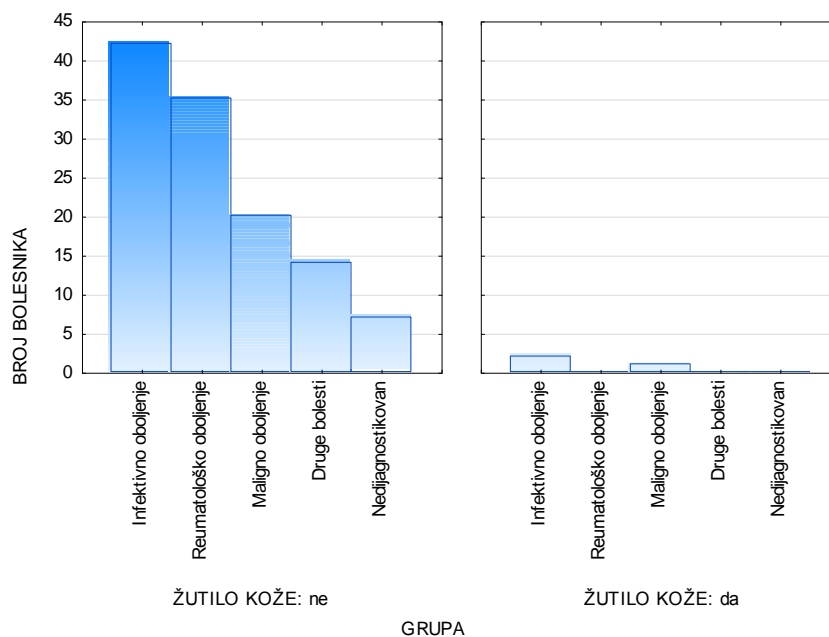


Слика 4.6.15. Приказ учесталости оспе код пет група болесника

4.6.7.2. Иктерус

Током истраживања фебрилних болесника, регистрована су три (2%) болесника са иктерусом. Два болесника су припадала групи инфективних болести и код њих је дијагностикована CMV инфекција и септикемија. Један болесник је припадао групи

малигних болесника и у каснијем испитивању је откривен карцином главе панкреаса. (Слика 4.6.16.)



Слика 4.6.16. Приказ учесталости иктеруса код пет група FUO болесника

Различите узрочнике фебрилности често прате патолошке вредности неспецифичних лабораторијских анализа. Међутим, основне лабораторијске анализе се у диференцијалној дијагнози фебрилних стања недовољно користе, тако да њихов значај нема адекватно место. У циљу даље евалуације нејасних фебрилних стања, код свих пацијената су проспективно праћене неспецифичне лабораторијске анализе које су подразумевале основне хематолошке и биохемијске анализе.

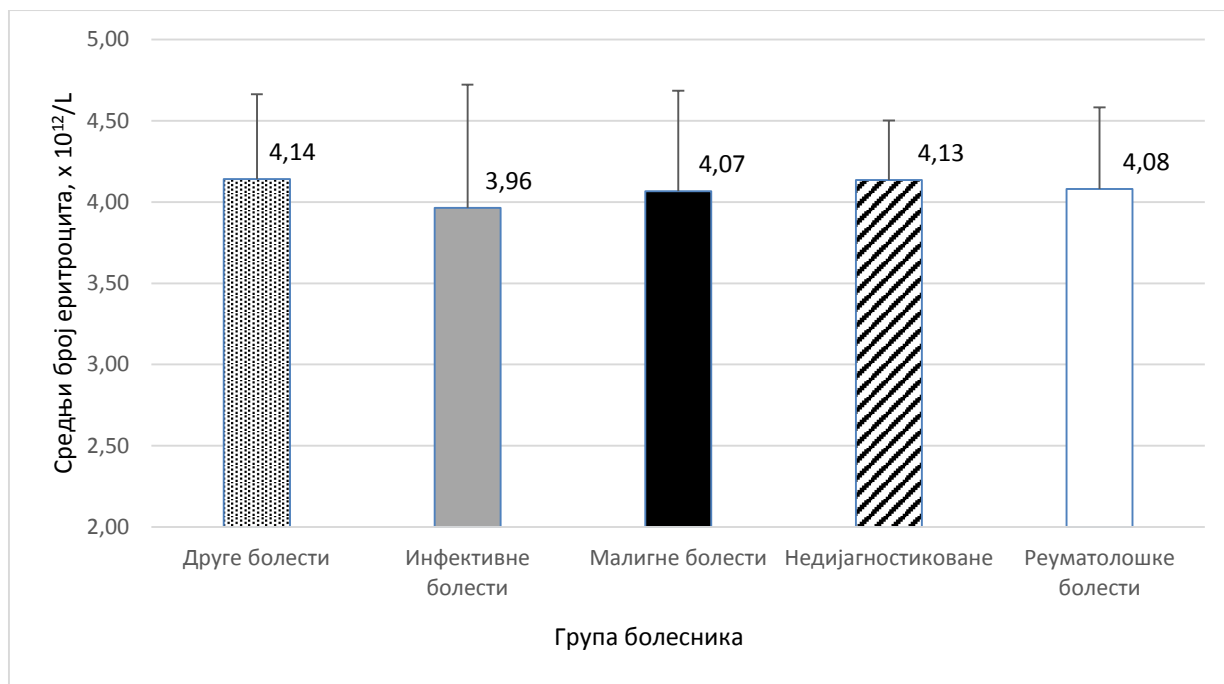
4.7. Хематолошке анализе

Основне хематолошке анализе обухватају комплетну крвну слику са леукоцитарном формулом. Праћени су следећи параметри: еритроцити, леукоцити, хемоглобин, тромбоцити, као и леукоцитарна формула. Леукоцитарна формула је представљена као процентуални однос вредности: гранулоцита, лимфоцита, моноцита, еозинофила и базофила.

4.7.1. Еритроцити (Er)

Вредности еритроцита мерене су у три различита временска интервала: на пријему у болницу, седмог дана и четрнаестог дана хоспитализације. Статистичком

анализом добијених вредности Er на пријему, није добијена статистички значајна разлика између групе инфективних и групе неинфективних болести. (Табела 4.7.1.) Резултати Er на пријему нису показали статистички значајну разлику између пет етиолошких група. Вредности мерене у другим временским интервалима, такође, нису показале статистички значајну разлику која би потпомогла диференцијацију болесника са дуготрајном температуром. Средње вредности еритроцита у укупном узорку износиле су $4,03 \times 10^9$. Слика бр 4.7.1.



Слика 4.7.1. Анализа средњих вредности еритроцита (Er) између пет етиолошких група код FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност $\pm SD$, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$

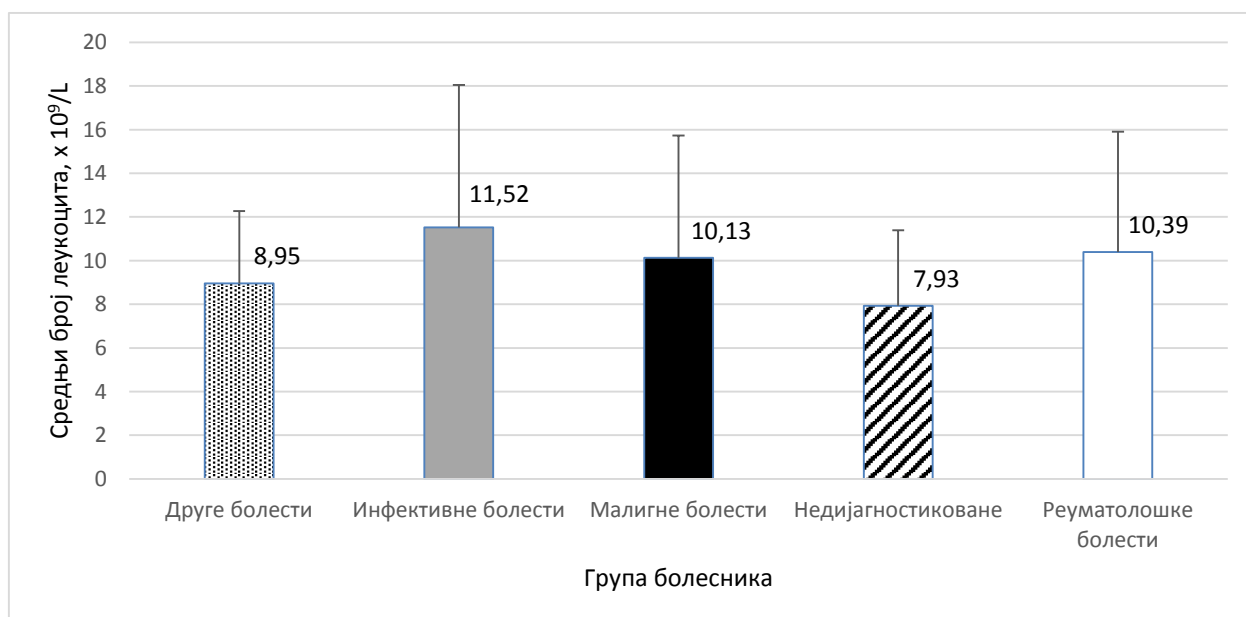
4.7.2. Леукоцити (Le)

Постојала су три мерења вредности леукоцита за сваког болесника у различитим временским интервалима: првог дана хоспитализације, седмог дана хоспитализације, и четрнаестог дана хоспитализације.

Средње вредности леукоцита износиле су $9,78 \times 10^9$. Анализирањем средњих вредности леукоцита мерених на пријему, између групе инфективних и групе неинфективних болести, указују да нема статистички значајне разлике. (Табела 4.7.1)

Табела 4.7.1 Табеларни приказ резултата хематолошких анализа у групама инфективних и неинфективних болести.

Хематолошке анализе			
	Група инфективних болести	Група Неинфективних болести	
	avg ± SD	avg ± SD	p
Er	3,96 ± 0,74	4,09 ± 0,53	0.256
Le	11,52 ± 6,53	9,84 ± 5,04	0.198
Hgb	115,65 ± 23,61	119,34 ± 18,69	0.350
Tr	293,35 ± 131,28	305,51 ± 136,80	0.637
SE	72,62 ± 34,02	69,17 ± 35,54	0.519



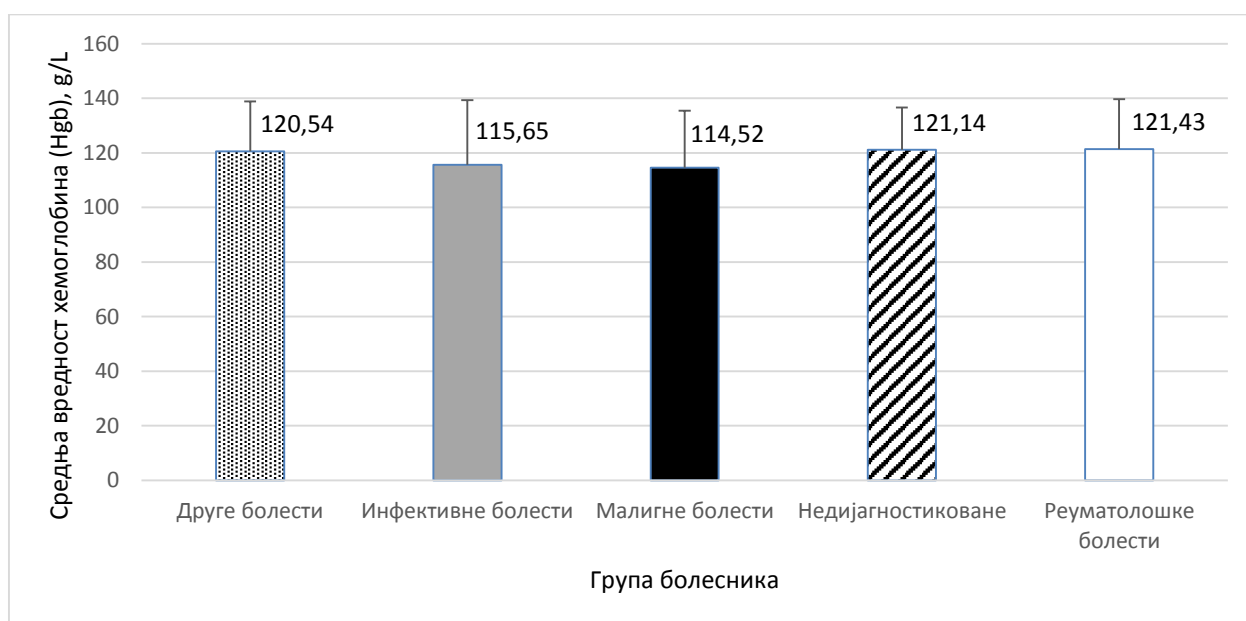
Слика 4.7.2. Анализа средњих вредности леукоцита (*Le*) између група инфективних, реуматолошких, малигнух, других болести и групе недијагностикованих болесника FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност ± SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Извршеном анализом вредности *Le* између пет етиолошких група, које обухватају инфективне, малигне, реуматолошке, групу друге болести и недијагностиковане болеснике, утврђено је да су највише вредности добијене у групи инфективних болести ($11,52 \times 10^9$), док су најниже вредности добијене у групи недијагностикованих болести ($7,93 \times 10^9$). Међутим, применом непараметријских тестова, утврђено је да не постоји статистички значајна разлика вредности леукоцита између пет етиолошких група на

пријему. Мерењем вредности Le седмог и четрнаестог дана хоспитализације, такође нису добијене вредности које су статистички значајне. (Слика 4.7.2.)

4.7.3. Хемоглобин (Hgb)

Вредности хемоглобина су мерене колориметријском методом у три различита временска интервала: на пријему у болницу, седмог дана и четрнаестог дана хоспитализације. Средње вредности хемоглобина у укупном узорку износиле су 118,65g/L. Статистичком анализом добијених вредности Hgb на пријему није добијена статистички значајна разлика између групе инфективних и групе неинфективних болести, као ни између пет етиолошких група код FUO болесника. Вредности мерене у другим временским интервалима, нису показале статистички значајну разлику која би потпомогла диференцијацију болесника са дуготрајном температуром. Средње вредности Hgb на пријему нису се статистички значајно разликовале између између пет етиолошких група. (Слика 4.7.3.)



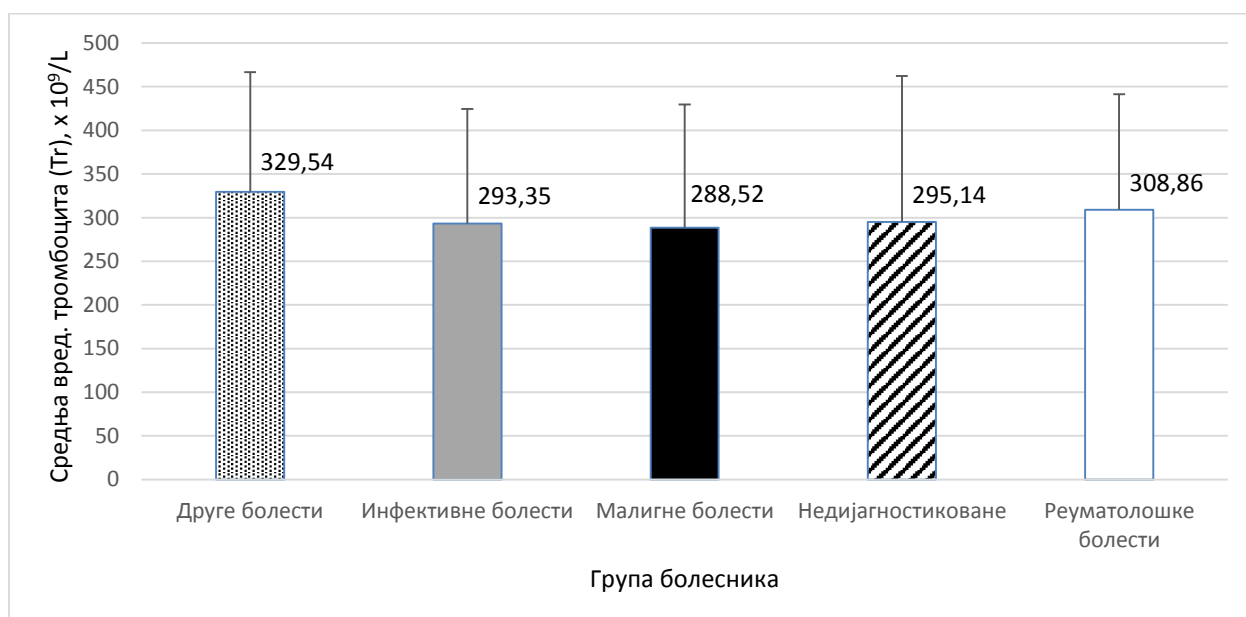
Слика 4.7.3. Приказ средњих вредности хемоглобина (Hgb) између пет етиолошких група код FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4.7.4. Тромбоцити (Tr)

Средње вредности тромбоцита су мерене у сва три временска интервала, као и претходно приказани крвни елементи. Извршеном анализом између средњих вредности групе инфективних и групе неинфективних болести, није верификована статистички

значајна разлика. Средње вредности тромбоцита (Тг) у укупном узорку болесника са нејасним фебрилним стањем износиле су 303×10^9 . (Табела 4.7.1)

У циљу даље дијагностичке евалуације FUО болесника, средње вредности тромбоцита су анализирани између пет етиолошких група. Средње вредности Тг на пријему нису се статистички значајно разликовале између између групе инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и групе недијагностикованих болести. (Слика 4.7.4.). Мерењем средњих вредности Тг, седмог и четрнаестог дана хоспитализације, нису добијене вредности које се статистички значајно разликују.



Слика 4.7.4. Графички приказ средњих вредности тромбоцита (Тг) између пет етиолошких група код FUО болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4.7.5. Леукоцитарна формула

У току истраживања је анализирана леукоцитарна формула, пошто поједини аутори указују да неки елементи леукоцитарне формуле могу да допринесу у евалуацији FUО болесника.

4.7.5.1. Гранулоцити (Gr)

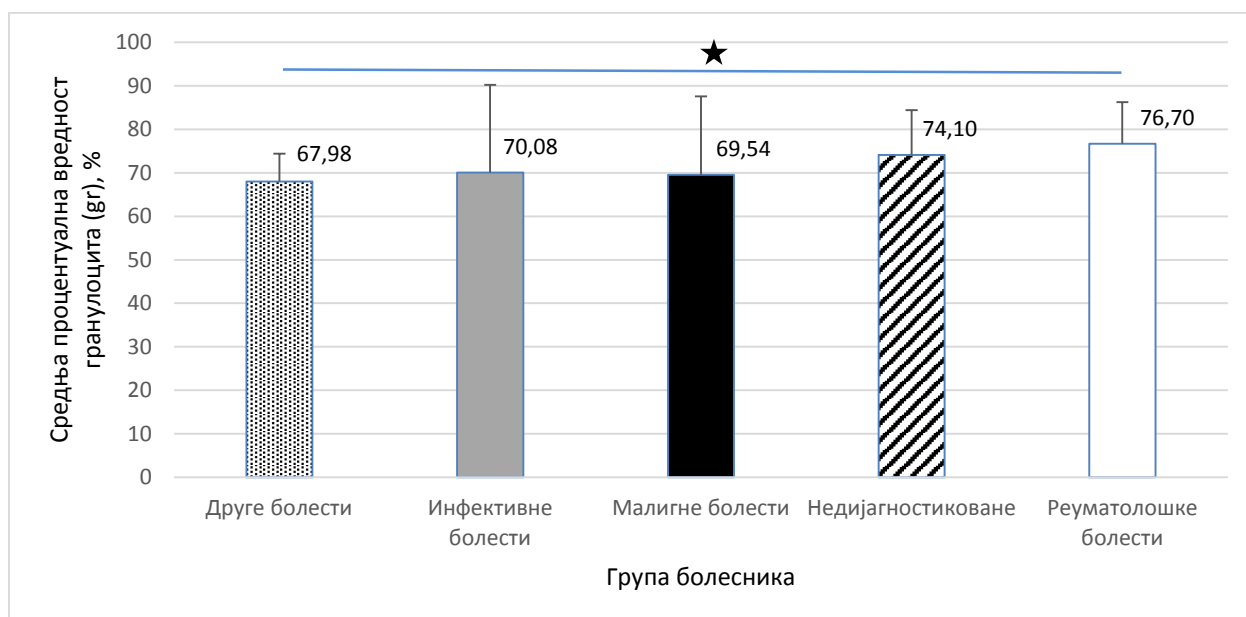
Вредности гранулоцита мерене су у три временска интервала: на пријему у болницу, седмог и четрнаестог дана хоспитализације. Анализом средњих вредности гранулоцита на пријему, између групе инфективних и групе неинфективних болести,

није регистрована статистички значајна разлика. (Табела 4.7.2.) Даљом анализом вредности гранулоцита, такође, није показана статистички значајна разлика седмог и четрнаестог дана хоспитализације.

Табела 4.7.2. Приказ статистичке анализе леукоцитарне формуле између групе инфективних и неинфективних болести

Леукоцитарна формула			
	Група инфективних болести	Група Неинфективних болести	
	avg ± SD	avg ± SD	p
Gr	70,08 ± 20,16	72,68 ± 12,57	0,855
Ly	20,39 ± 16,06	18,16 ± 10,94	0,635
Mo	7,69 ± 4,35	7,85 ± 3,44	0,844
Ba	0,67 ± 0,47	0,60 ± 0,47	0,607
Eo	1,31 ± 1,59	1,35 ± 1,52	0,910

Наредном дијагностичком евалуацијом, извршена је анализа процентуалних вредности гранулоцита на пријему, између групе инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и групе недијагностикованих болесника. Анализом средњих вредности гранулоцита на пријему, утврђено је да су вредности гранулоцита у групи реуматолошких вредности статистички значајно веће у односу на групу других болести ($p=0,005$). (Слика 4.7.5.)



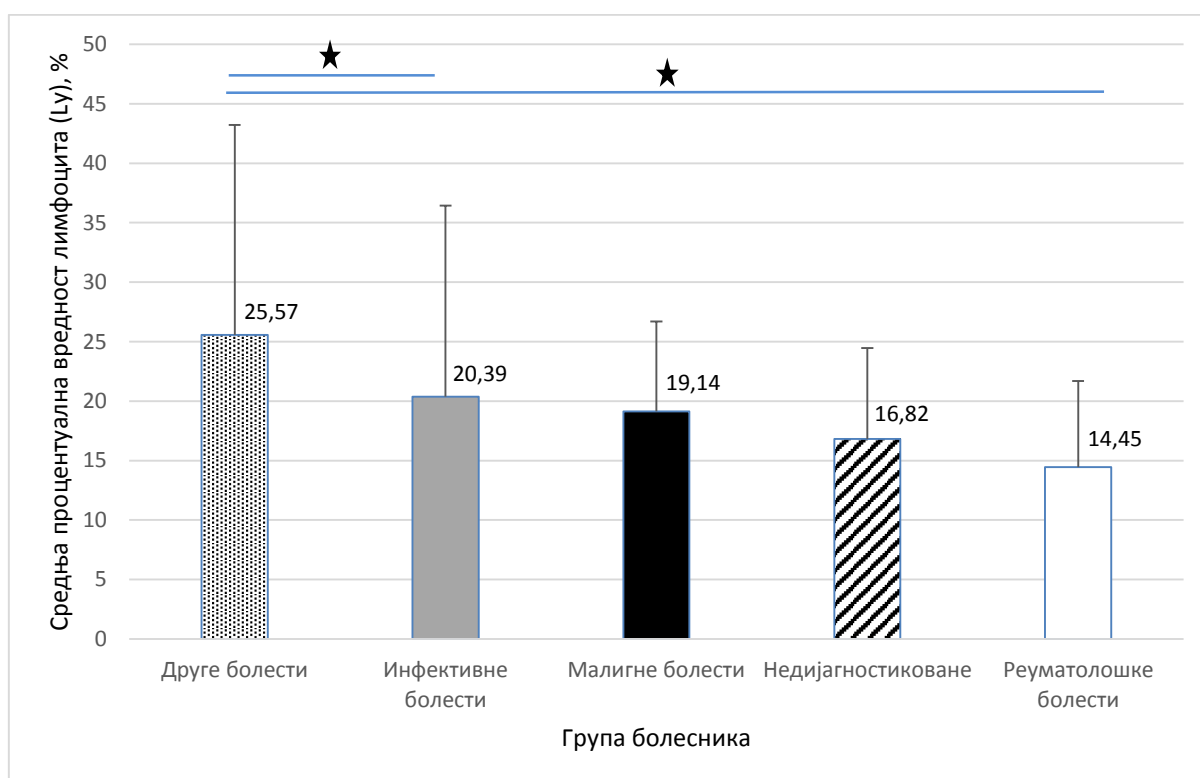
Слика 4.7.5. Графички приказ средњих вредности гранулоцита (Gr) између пет етиолошких група код FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4.7.5.2. Лимфоцити (Ly)

Средње вредности лимфоцита (Ly) мерене су најпре између групе инфективних и групе неинфективних болести, а затим између пет етиолошких група. Вредности Ly су приказане процентуално и мерене су првог, седмог и четрнаестог дана хоспитализације. Средње вредности Ly износиле су 19,27% у укупном узорку FUO.

Статистичком анализом вредности Ly на пријему, није утврђена разлика између групе инфективних и групе неинфективних болести (Табела 4.7.3.).

Даљом статистичком евалуацијом потенцијално важних параметара за дијагностичку евалуацију FUO, анализирани су процентуалне вредности Ly на пријему између пет етиолошких група. Утврђене су веће вредности Ly у групи других болести (25,57%) у односу на групу инфективних болести (20,39%), као и на групу реуматолошких болести (14,45%). Анализа средњих вредности указује на постојање статистичке значајности у групи других болести у односу на групу инфективних и реуматолошких болести, ($p=0,043$; $p=0,004$). (Слика 4.7.6.)

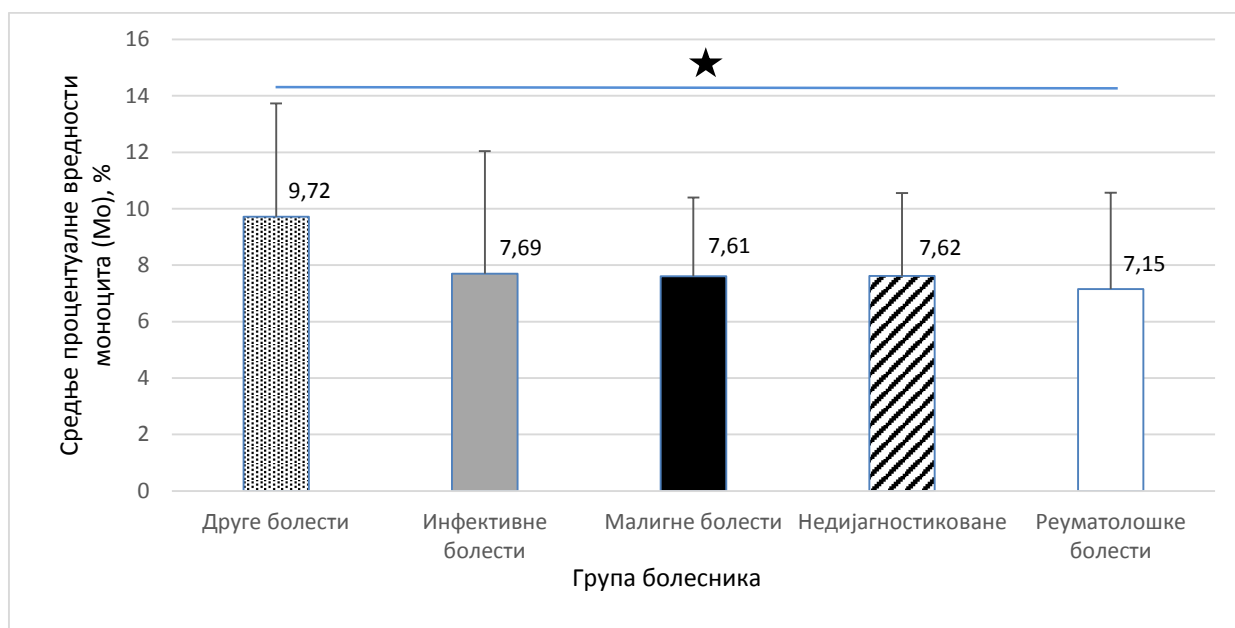


Слика 4.7.6. Графички приказ средњих вредности лимфоцита (Ly) које су процентуално приказане између пет етиолошких група код FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4.7.5.3. Моноцити (Mo)

Вредности моноцита мерене су првог, седмог и четрнаестог дана хоспитализације. Најпре су анализирани средње вредности између групе инфективних и групе неинфективних болести, затим између пет етиолошких група. Увидом у добијене резултате на узорку од 121 болесника утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима моноцита између групе инфективних и групе неинфективних болести у сва три мерења. (Табела 4.7.2.)

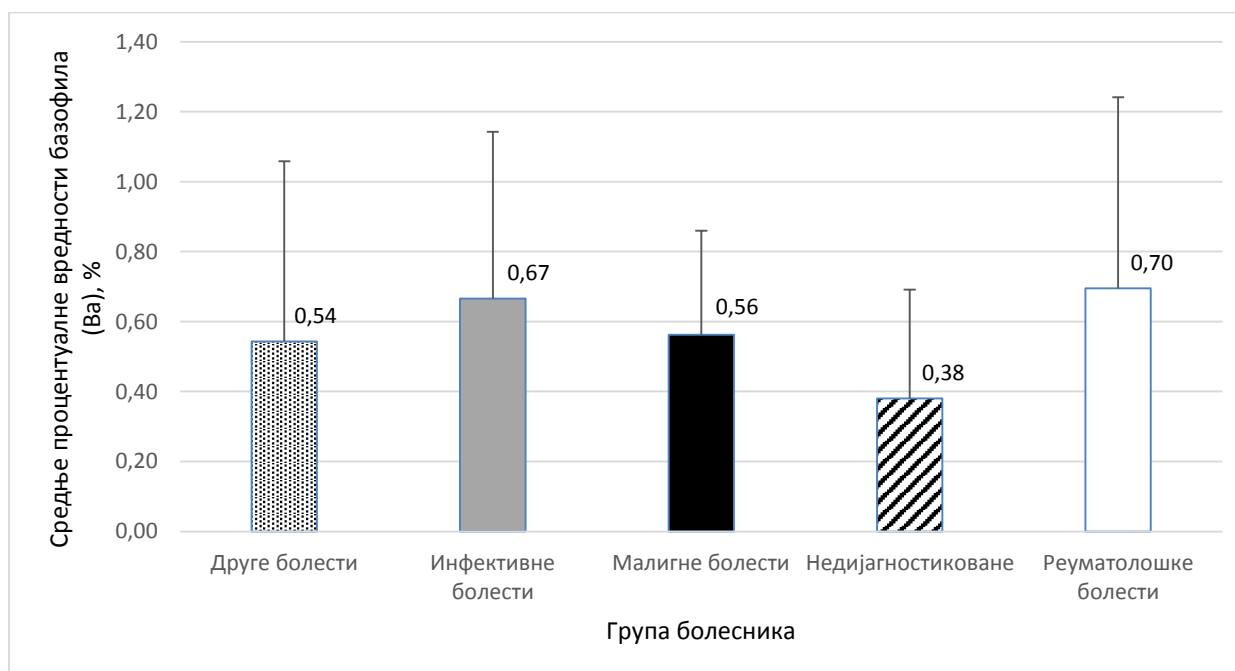
Анализом средњих вредности моноцита на пријему између групе инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и недијагностикованих болести, утврђено је да постоји статистички значајна разлика у вредностима групе других болести (9,72%) и групе реуматолошких болести (7,15%) ($p = 0,041$). На графику су приказане средње вредности моноцита које су процентуално приказане у групи инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и неинфективних болести. (Слика 4.7.7.)



Слика 4.7.7. Приказ средњих вредности моноцита (Мо) између пет етиолошких група код FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4.7.5.4. Базофили (Ba)

Поред приказаних елемената леукоцитарне формуле, анализирали смо и средње вредности базофила (Ba) на пријему у болницу. Уочено је да не постоји значајна разлика између средњих вредности базофила на пријему између групе инфективних и групе неинфективних болести. (Табела 4.7.2.)



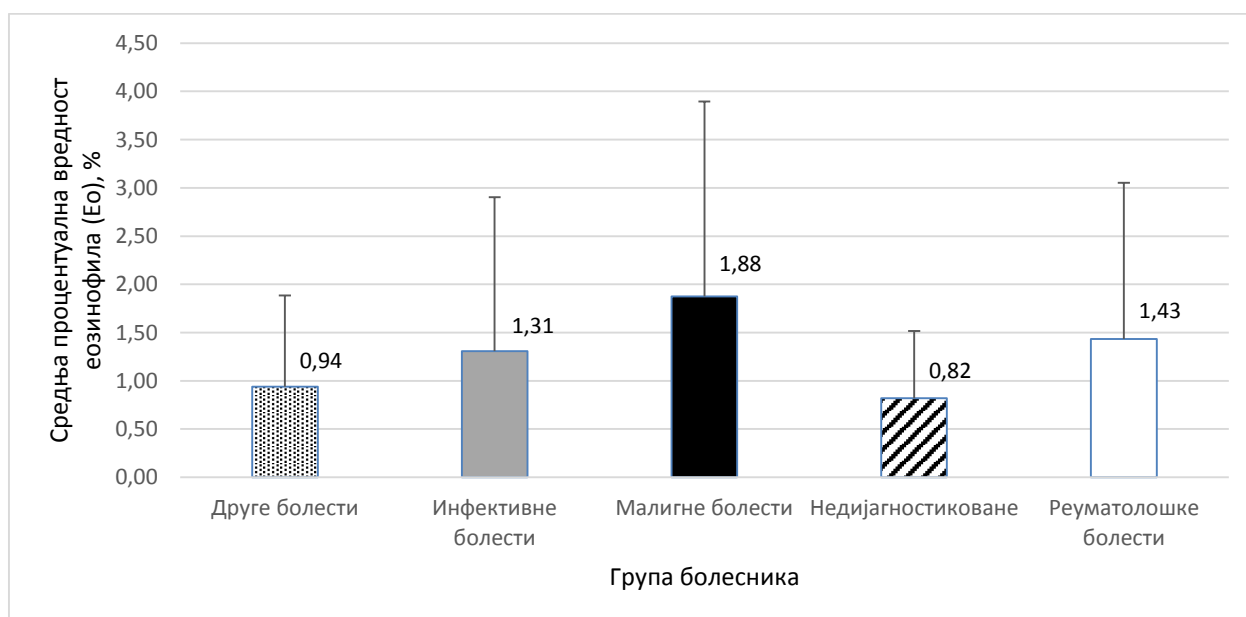
Слика 4.7.8. Графички приказ средњих вредности базофила (Ba) између пет етиолошких група код FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Извршеном анализом између група инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и групе недијагностикованих болести, утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима базофила на пријему. (Слика 4.7.8.)

4.7.5.5. Еозинофили (Ео)

У нашем узорку од 121 болесника анализирали смо процентуалне вредности еозинофила на пријему у болницу, најпре између групе инфективних и групе неинфективних болесника. Није показано постојање значајне разлике у средњим вредностима еозинофила између две групе. Средње вредности Ео у нашем узорку износиле су 0,63%. (Табела 4.7.2.)

Даљом анализом средњих вредности еозинофила између пет група болесника није уочена статистички значајна разлика. Средње вредности еозинофила које су приказане у процентима износиле су (0,67%) у групи инфективних, (0,70%) у групи реуматолошких болесника, (0,56%) у групи малигних болести, у групи реуматолошких болести (0,54%), а у групи недијагностикованих болести (0,38%). (Слика 4.7.9.)

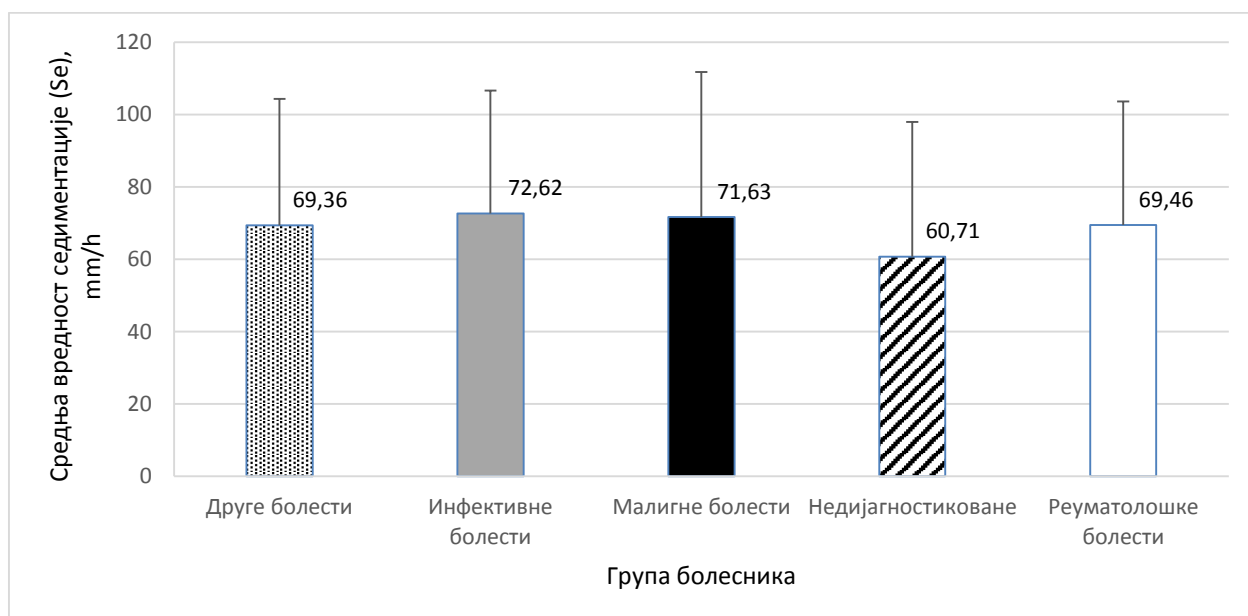


Слика 4.7.9. Графички приказ средњих вредности еозинофила (Ео) које су процентуално приказане између пет етиолошких група код FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4.7.6. Седиментација (SE)

Седиментација је мерена методом по *Westergreen*- у код свих болесника првог дана хоспитализације. У обзир су узете вредности мерења у првом сату. Средње вредности код 121 пацијента износиле су за целокупни узорак 70,89 mm/h, што је значајно више од референтног опсега (мушкарци 0-15; жене 0-20 mm/h у првом сату). Анализиране су средње вредности између групе инфективних и групе неинфективних болести. С обзиром да је регистрована нормална расподела, параметријским статистичким тестовима није уочена значајна разлика између група. (Табела 4.7.1.)

Мерене средње вредности SE у првом сату износиле су 72,62mm/h у групи инфективних болести, 69,42 mm/h код реуматолошких болести, 71,63 mm/h у групи малигних болести, 69,36% код других болести и 60,71% у групи недијагностикованих болесника. На графику је приказано са су средње вредности SE повишене у првом сату у свим етиолошким групама. (Слика 4.7.10.) Средње вредности SE, нису се статистички значајно разликовале између између групе инфективних, реуматолошких, малигних, других болести и групе недијагностикованих болести. (Слика 4.7.10.)



Слика 4.7.10. Графички приказ средњих вредности седиментације (SE) у првом сату код пет етиолошких група код FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

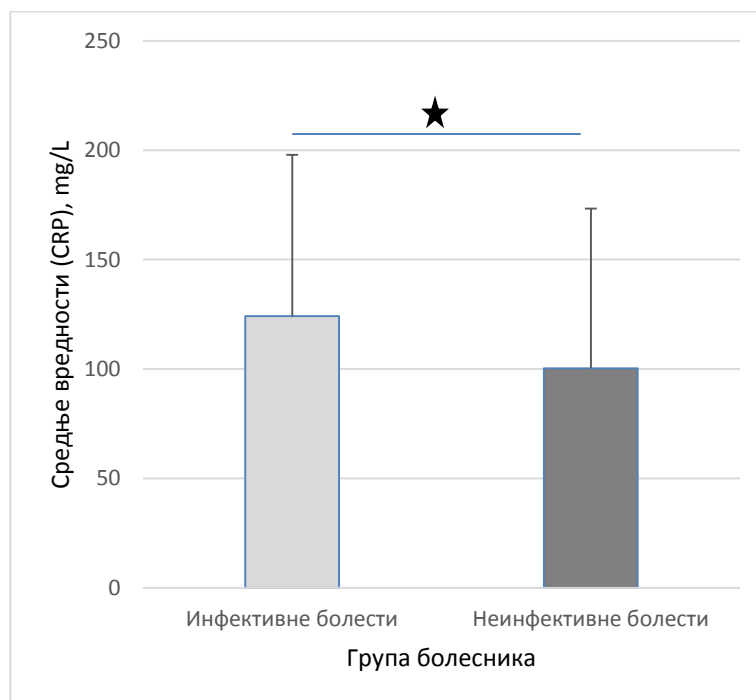
4.7.7. Ц - реактивни протеин (CRP)

Вредности Ц - реактивног протеина (CRP), као позитивног реактанта акутне фазе, мерене су три различита временска интервала. Мерене су првог дана хоспитализације, седмог дана хоспитализације и четрнаестог дана хоспитализације.

4.7.7.1. Ц - реактивни протеин - на пријему

Средње вредности CRP на пријему код 121 болесника, износиле су 112,2 mg/L, што је знатно више у односу на референтне вредности (0-5 mg/L). Статистичка анализа вршена

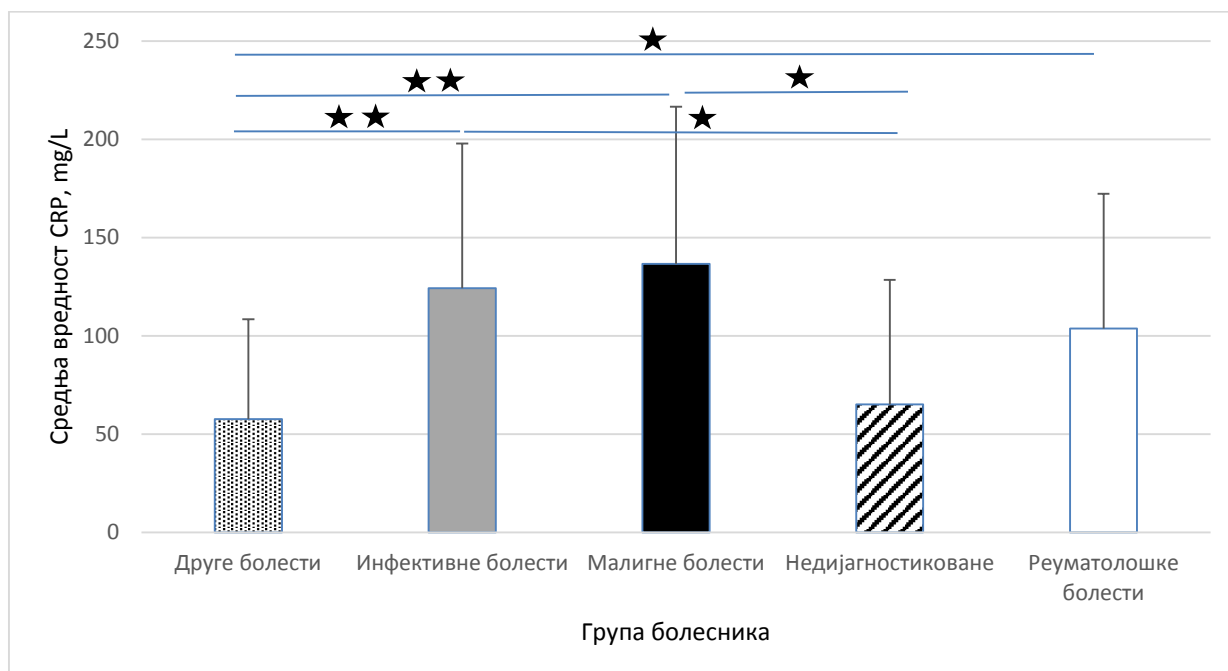
је на пријему најпре између групе инфективних и групе неинфективних болести. Резултати показују да су средње вредности CRP на пријему значајно више у групи инфективних у односу на групу неинфективних болести ($p=0,048$), што је и графички приказано на слици. (Слика 4.7.11.)



Слика 4.7.11. Приказ средњих вредности С- реактивног протеина (CRP) на пријему у болницу у групи инфективних и групи неинфективних болести код болесника са FУO. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

Вредности CRP на пријему у групи инфективних болести износе 124,13 mg/L, реуматолошких болести 103,73 mg/L, малигних болести 136,34 mg/L, других болести 57,52mg/L и недијагностикованих болести 65,04 mg/L. Коришћењем непараметријских тестова, утврђено је да су вредности CRP у групи других болести значајно ниже у односу на групу инфективних ($p=0,003$), малигних ($p=0,004$) и реуматолошких болести ($p=$

0,025). Такође, показано је да су вредности CRP значано ниже у групи недијагностикованих болести у односу на групу инфективних ($p=0,056$) и малигних болести ($p=0,063$). (Слика 4.7.12.)



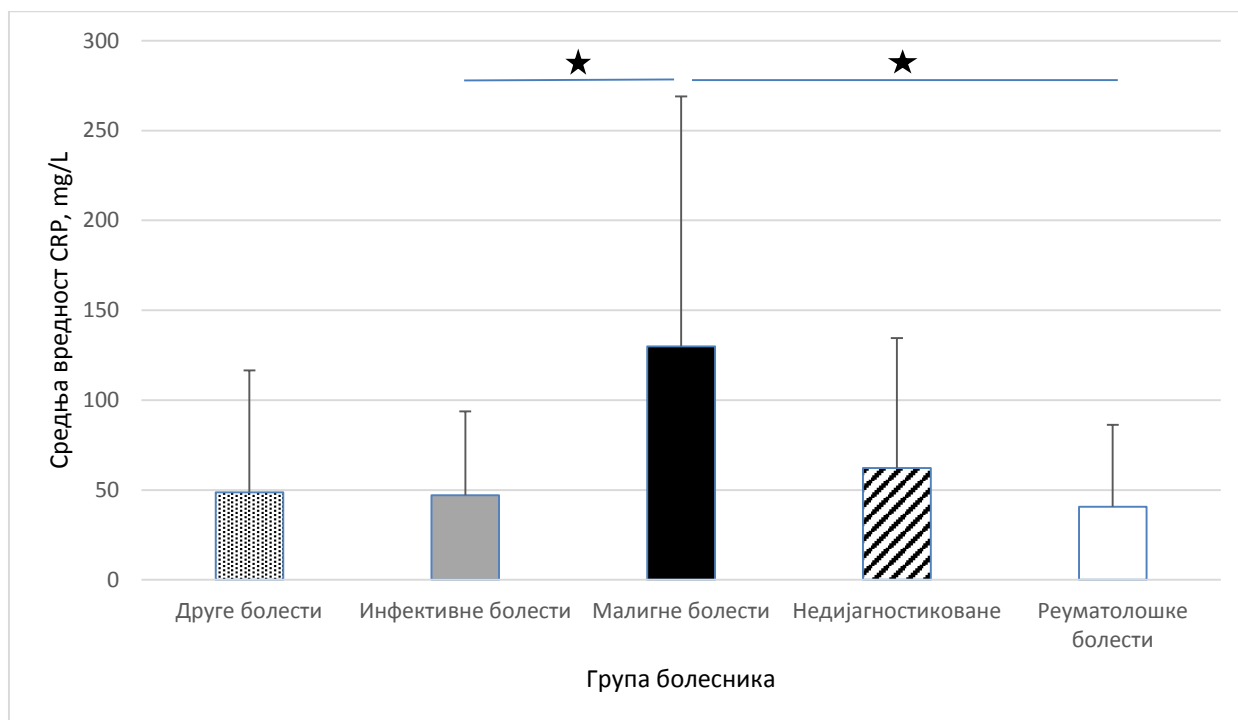
Слика 4.7.12. Графички приказ средњих C-реактивног протеина (CRP) на пријему у болницу код пет етиолошких група - FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p<0.05$, ** $p<0.01$

4.7.7.2. Ц-реактивни протеин - четрнаести дан хоспитализације

Код једног дела болесника, резултати узети четрнаестог дана хоспитализације представљају уједно и резултате на отпусту из болнице. Средње вредности CRP (57,52 mg/L) су показале повишене вредности у свим групама, али, ипак, ниже у односу на резултате узете првог, седмог и четрнаестог дана хоспитализације. Анализом средњих вредности CRP између групе инфективних и неинфективних болести није показано постојање статистички значајне разлике ($p=0,705$).

Средње вредности CRP узетих четрнаестог дана хоспитализације износиле се 47,16 mg/L у групи инфективних болести, 40,58 mg/L у групи реуматолошких болести, 129,85 mg/L у групи малигних болести, 48,16 mg/L у групи других болести и 62,67 mg/L у групи недијагностикованих болести. Резултати последњег мерења CRP, указују на повишене вредности, али значано ниже у односу на мерења првог и седмог дана хоспитализације. Непараметријским статистичким тестовима је показано да су вредности CRP значајно више у групи малигних болести, у односу на групу инфективних

($p=0,050$) и групу реуматолошких болести ($p=0,027$), што је графички приказано на слици 4.7.13.



Слика 4.7.13. Графички приказ средњих вредности Ц - реактивног протеина (CRP) мерених четрнаестог дана хоспитализације код пет етиолошких група - FUO болесници. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

Табела 4.7.3. Табеларни приказ статистичке обраде биохемијских анализа између групе инфективних и неинфективних болести

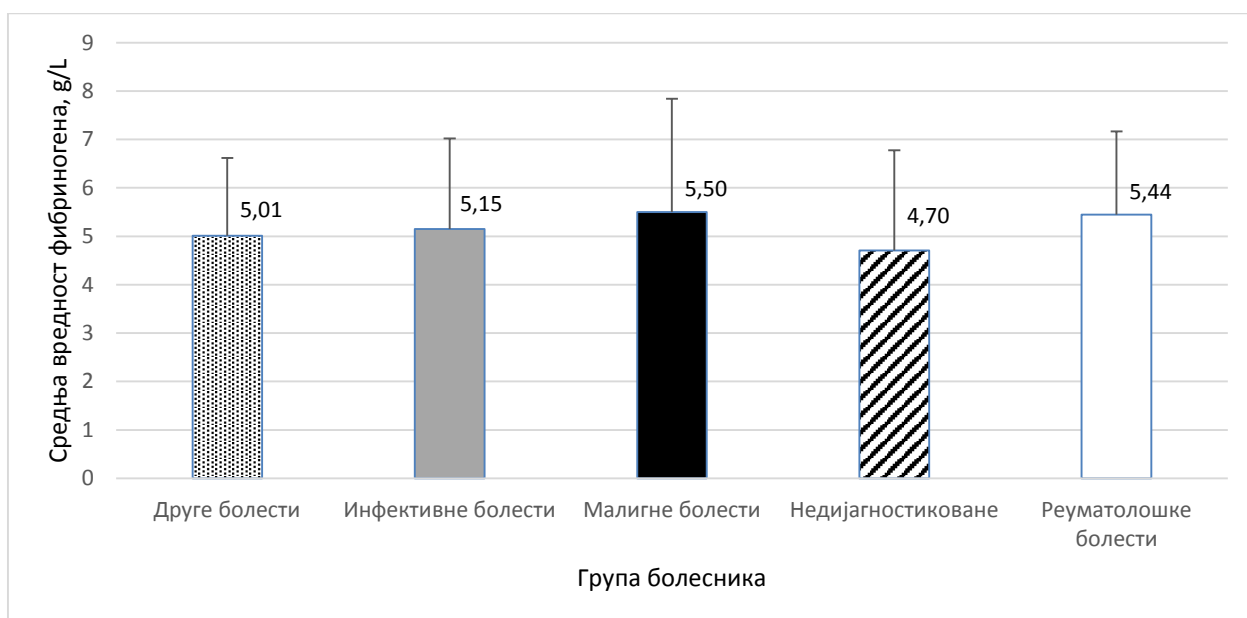
Биохемијске анализе			
	Група инфективних болести	Група Неинфективних болести	
	avg \pm SD	avg \pm SD	p
fibrinogen	5,15 \pm 1,87	5,32 \pm 1,87	0,652
AST	58,65 \pm 78,09	43,99 \pm 53,72	0,375
ALT	65,88 \pm 84,25	45,80 \pm 48,18	0,375
AF	108,37 \pm 63,97	118,80 \pm 130,01	0,354
gamaGT	86,55 \pm 74,42	63,50 \pm 63,6	0,108
LDH	542,43 \pm 325,01	565,70 \pm 615,16	0,199
CK	257,58 \pm 473,21	270,25 \pm 593,96	0,612

4.7.8. Фибриноген

Фибриноген је позитиван реактант акутне фазе и у нашем истраживању је мерен првог дана хоспитализације. Средње вредности фибриногена у узорку, који се односио на све болеснике, који су били укључени у истраживање, износио је 5,23 g/L. С обзиром да се референтни опсег креће у интервалу од 2 до 5 g/L, уочено је да су вредности и овог реактанта акутне фазе повишене.

Анализом вредности фибриногена између групе инфективних и групе неинфективних болести, није регистрована статистички значајна разлика ($p=0,652$). (Табела 4.7.3.)

Средње вредности фибриногена мерених на пријему, у групи инфективних болести, износиле су 5,15 g/L, у групи реуматолошких болести 5,44 g/L, у групи малигних болести 5,50 g/L, у групи других болести 5,01 g/L и у групи недијагностикованих болести 4,70 g/L. На графику је приказано са су средње вредности фибриногена повишене у свим етиолошким групама. С обзиром да расподела није била нормална, коришћен је непараметријски тест који је показао да између пет група болесника не постоји значајна разлика. (Слика 4.7.14.)



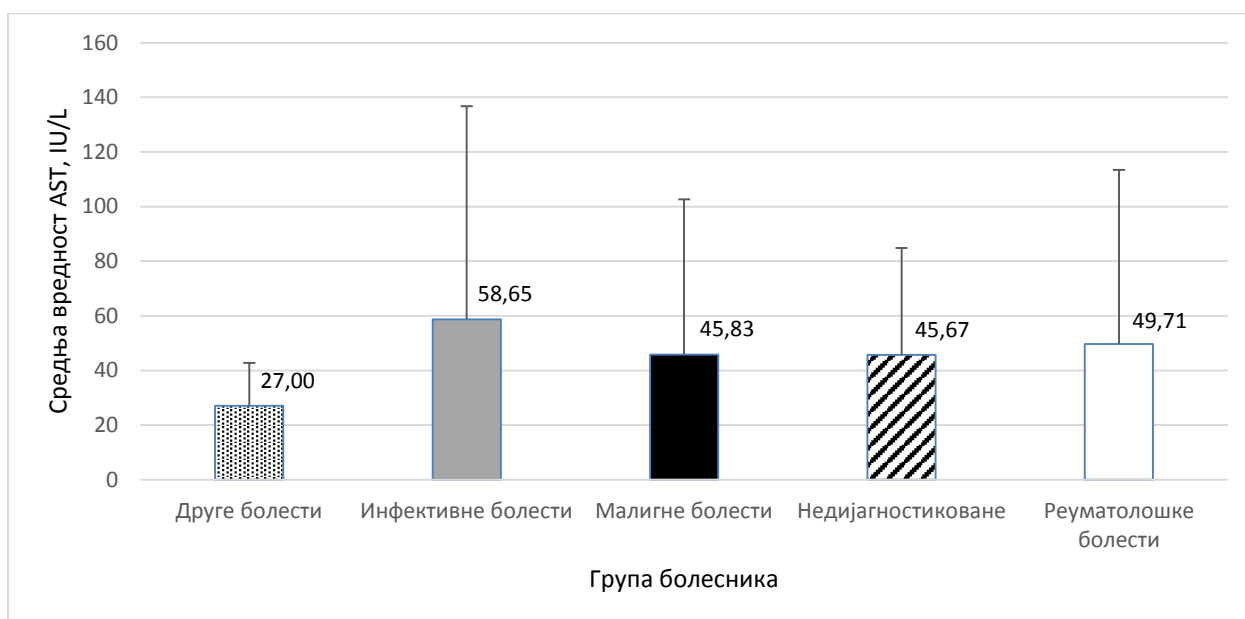
Слика 4.7.14. Графички приказ средњих вредности фибриногена код пет етиолошких група - FUO болесници. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

4.7.9. Аспартат- аминотрансфераза (AST)

Активност аспартат- аминотрансферазе мерена је на пријему у болницу код 121 болесника који су испуњавали критеријуме за FUO. Средње вредности активности овог ензима у укупном узорку износиле су 51,31 (IU/L) и биле су изнад референтног опсега (0-40 IU/L). Код анализе резултата AST треба размотрити и оштећење других ткива, јер ензим није специфичан само за јетру (77).

Уочено је да не постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима између групе инфективних и групе неинфективних болести ($p=0,375$). (Табела 4.7.3)

Средње вредности активности AST износиле су 58,65 IU/L у групи инфективних болести, 49,71 IU/L у групи реуматолошких болести, 45,83 IU/L у групи малигних болести, 40,50 IU/L у групи недијагностикованих болести и 34,14 IU/L у групи других болести. Вредности за све групе, изузев за групу других болести, су изнад референтног опсега, међутим, није утврђена статистички значајна разлика. (Слика 4.7.15.)



Слика 4.7.15. Графички приказ средњих вредности AST код пет етиолошких група - FUO болесници. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p<0.05$, ** $p<0.01$

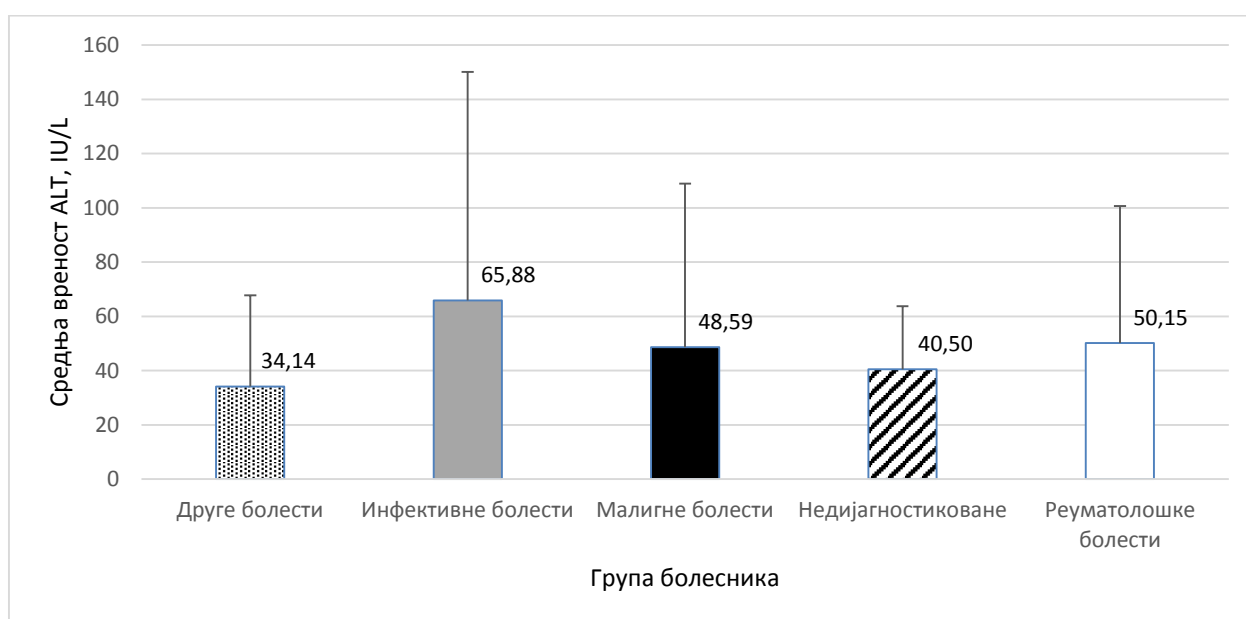
4.7.10. Аланин- аминок- трансфераза (ALT)

Аланин- аминок- трансфераза је ензим који је специфичан за оштећење јетре и његова активност је мерена на пријему у болницу код свих болесника који су испуњавали критеријуме за FUO. Средње вредности у укупном узорку од 121 пацијента износиле су 55,83 IU/L (референтни опсег 0-40 IU/L) и указују на повишене вредности. Анализом

средњих вредности активности ALT у групи инфективних и групи неинфективних болести, није утврђено постојање статистички значајне разлике ($p=0,375$).

Средње вредности активности ALT су, као и у случају AST, биле повишене у свим групама, изузев у групи других болести (27,00 IU/L). Ипак, коришћењем непараметријских тестова, није регистрована статистички значајна разлика.

Вредности активности ALT у групи инфективних болести износиле су 65,88 IU/L, у групи реуматолошких болести 50,15 IU/L, у групи малигнух болести 48,59 IU/L и у групи недијагностикованих болести 40,50 IU/L. (Слика 4.7.16.)



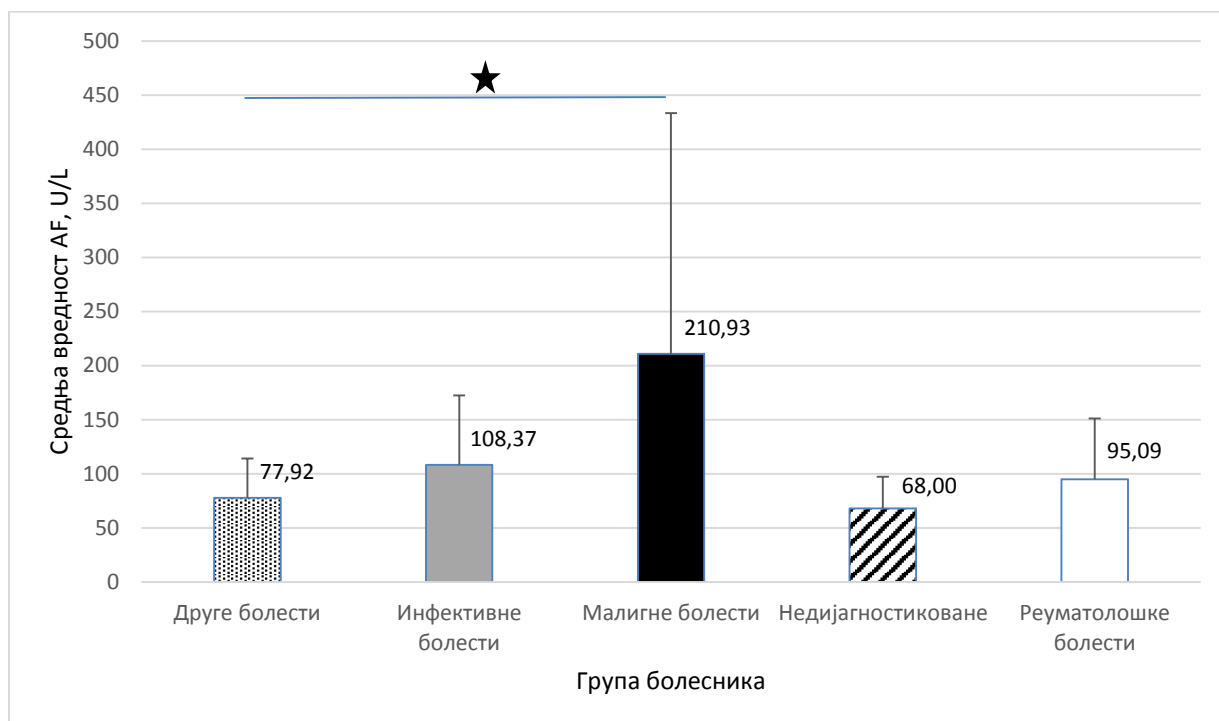
Слика 4.7.16. Графички приказ средњих вредности ALT код пет група - F/UO болесници. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

4.7.11. Алкална фосфатаза (AF)

Алкална фосфатаза, као један од параметара холестазае, мерена је на пријему код свих болесника који су учествовали у истраживању. Средње вредности за цео узорак износиле су 113,58 U/L, што је изнад референтног опсега (34-104U/L). Анализом средњих вредности између групе инфективних и неинфективних болести, није регистрована статистички значајна разлика ($p=0,354$). (Табела 4.7.3)

Анализом средњих вредности алкалне фосфатазе у групи инфективних болести добијене су вредности 108,37 U/L, у групи реуматолошких болести 95,09 U/L, групи малигнух болести 210,93 U/L, групи других болести 77,92 U/L и у групи недијагностикованих болести 98,65 U/L. Непараметријским тестом добијена је

статистичка значајност између групе малигнух и групе других болести ($p = 0,049$). Графички су приказани резултати који указују да су вредности АФ значајно више у групи малигнух болести у односу на групу других болести. (Слика 4.7.17.)



Слика 4.7.17. Графички приказ средњих вредности АФ код пет група FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

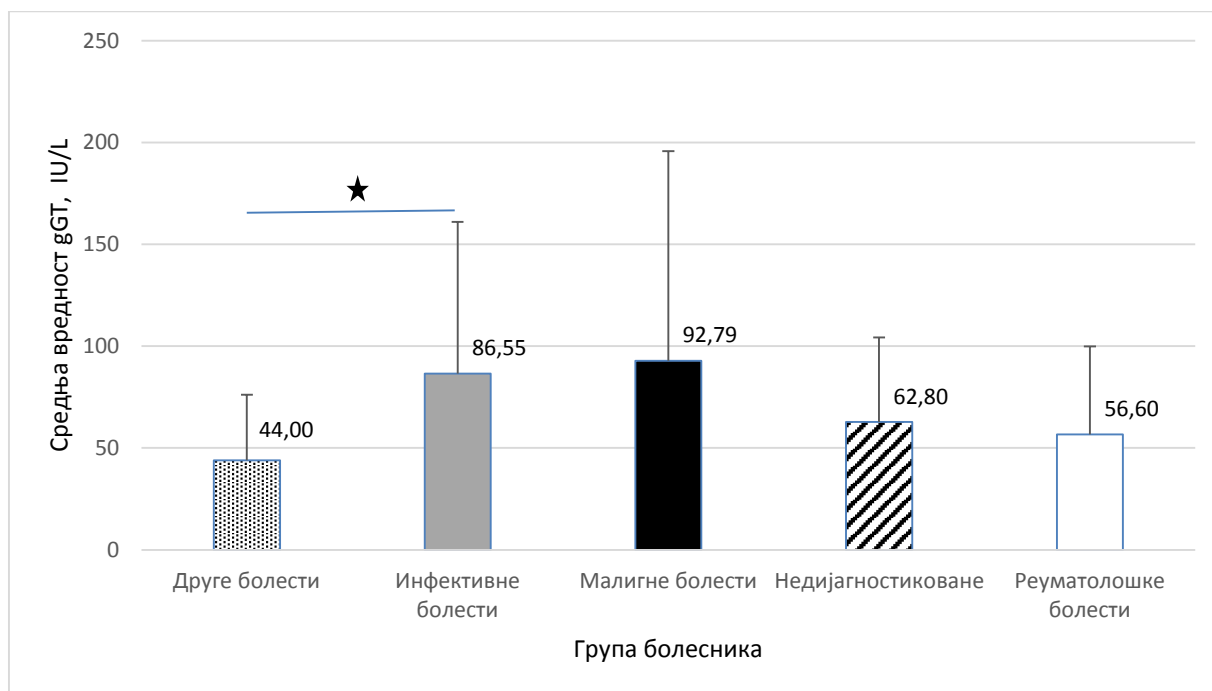
4.7.12. Гама- глутамил- транспептидаза (gammaGT)

Гама- глутамил- транспептидаза представља ензим хепатобилијарног тракта и један од маркера холестазае, мада може бити регистрован и код других патолошких стања.

Вредности gammaGT, мерене су код свих болесника првог дана хоспитализације. Измерене средње вредности у целокупном узорку износе 75,02 IU/L, што је изнад референтног опсега (7-50 IU/L). Анализом средњих вредности између групе инфективних и групе неинфективних болести није регистрована статистички значајна разлика ($p = 0,108$). (Табела 4.7.3)

У групи инфективних болести регистроване су средње вредности које су износиле 86,55 IU/L, код реуматолошких болести 56,80 IU/L, малигнух болести 92,79 IU/L, у групи других болести 44,00 IU/L и у групи недијагностикованих болесника 62,80 IU/L. Статистичком анализом између пет група, утврђено је да су вредности gammaGT- а

значајно више у групи инфективних болести у односу на групу других болести ($p=0,05$). (Слика 4.7.18.)

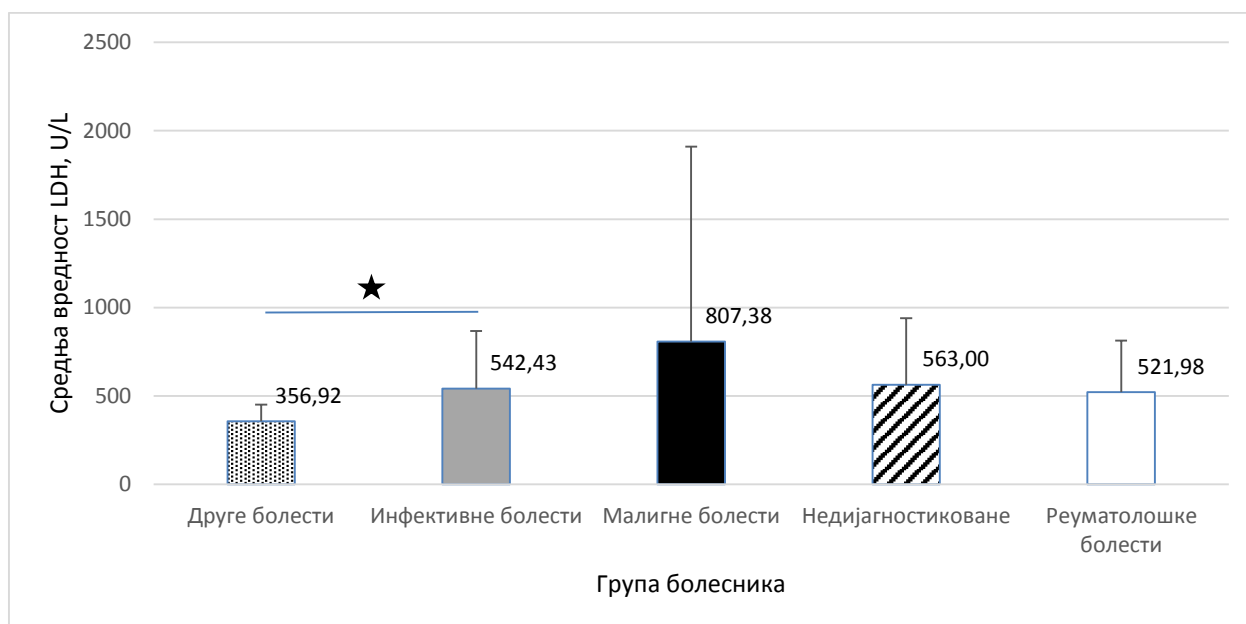


Слика 4.7.18. Графички приказ средњих вредности gataGT код пет група FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

4.7.13. Лактат- дехидрогеназа (LDH)

Лактат- дехидрогеназа мерена је у једном акту код свих болесника на пријему у болницу. Средње вредности LDH износиле су 554,06 U/L, што указује на повишене вредности (референтни опсег 220-450 U/L). С обзиром да су резултати LDH често повишени код болесника са FUO, што је показано и у нашем истраживању, у циљу допунске евалуације учињена је анализа средњих вредности LDH између групе инфективних и групе неинфективних болести. Добијени резултати нису указали на постојање статистички значајне разлике ($p=0,199$). (Табела 4.7.3.)

Средње вредности у групи инфективних болести износиле 542,43 U/L, у групи реуматолошких болести 521,98 U/L, групи малигнух болести 807,38 U/L, других болести 356,92 U/L и групи недијагностикованих болести 563,00 U/L. Непараметријским тестовима регистрована је статистички значајна разлика између групе инфективних и групе других болести, односно, вредности LDH су биле значајно више у групи инфективних, у односу на групу других болести ($p=0,015$). (Слика 4.7.19.)

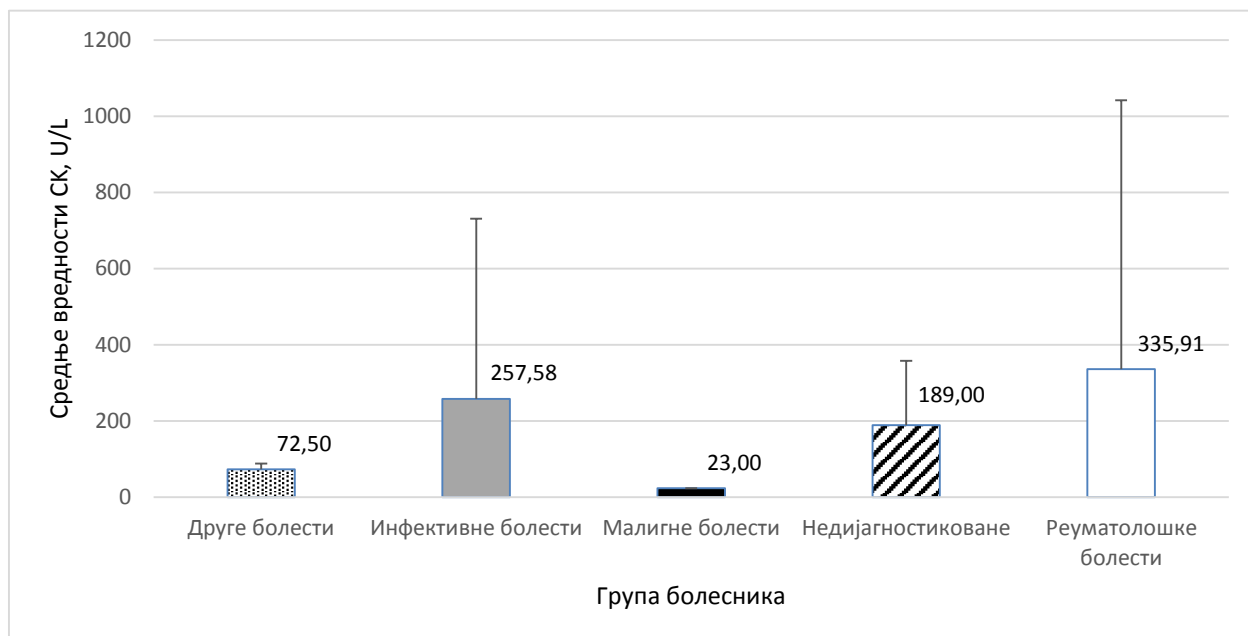


Слика 4.7.19. Графички приказ средњих вредности LDH код пет група FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

4.7.14. Креатин- киназа (СК)

Креатин- киназа мерена је код свих болесника са FUO на пријему у болницу, а средње вредности износиле су 263,91 U/L (референтни опсег 0-171 U/L), што указује на повишене вредности. Средње вредности у групи инфективних болести износиле су 257,58 U/L, док су у групи неинфективних болести измерене вредности од 270,25 U/L. Статистичком анализом добијених података није регистрована статистички значајна разлика. (Табела 4.7.3.)

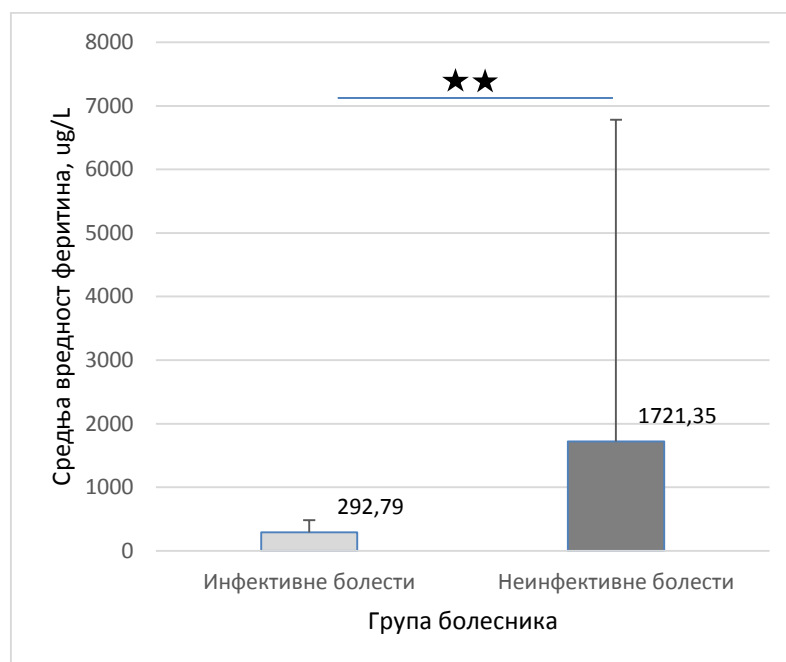
Поред већ наведене вредности у групи инфективних болести, измерена вредност у групи реуматолошких болести износила је 335,50 U/L, у групи малигнух болести 23,00 U/L, 72,50 U/L у групи других болести и 189,00 U/L у групи недијагностикованих болести. Статистиком анализом између група помоћу непараметријских тестова, није регистрована значајна разлика. (Слика 4.7.20.)



Слика 4.7.20. Графички приказ средњих вредности СК код пет група FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

4.7.15. Феритин

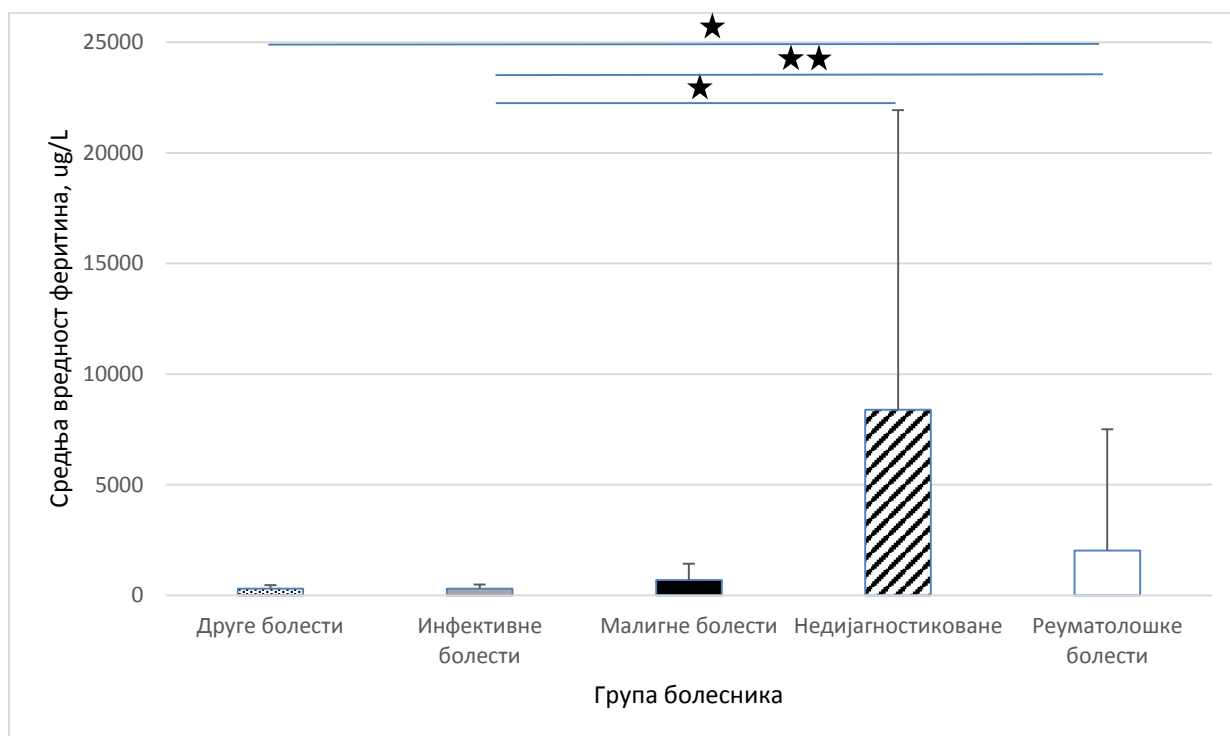
Вредности феритина мерене су на пријему болесника на хоспитално лечење. Измерене укупне средње вредности износиле су 1007,06 $\mu\text{g/L}$, што је знатно изнад референтног опсега који се креће у интервалу од 20-300 $\mu\text{g/L}$ код оба пола. Анализом средњих вредности између групе инфективних и групе неинфективних болести, утврђено је помоћу непараметријског теста, да постоји статистички значајна разлика ($p = 0,004$). Вредности у групи неинфективних болести (1721,35 $\mu\text{g/L}$) значајно су веће у односу на вредности у групи инфективних болести (292,79 $\mu\text{g/L}$). (Слика 4.7.21.)



Слика 4.7.21. Графички приказ средњих вредности феритина у групи инфективних и групи неинфективних болести. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Највише вредности феритина добијене су у групи реуматолошких болести и износиле су 2020,82 ug/L, док су у другим групама добијене нешто ниже средње вредности, али, ипак, изнад референтног опсега. Изузетак је група инфективних болести, у којој су добијене вредности у референтном опсегу (292,79 ug/L).

Статистичком анализом регистровано је да су вредности феритина значајно веће у групи реуматолошких, у односу на групу инфективних болести ($p=0,001$) и на групу других болести ($p=0,015$). Такође, утврђено је да су вредности феритина значајно веће у групи недијагностикованих, у односу на групу инфективних болести ($p=0,030$). (Слика 4.7.22.)

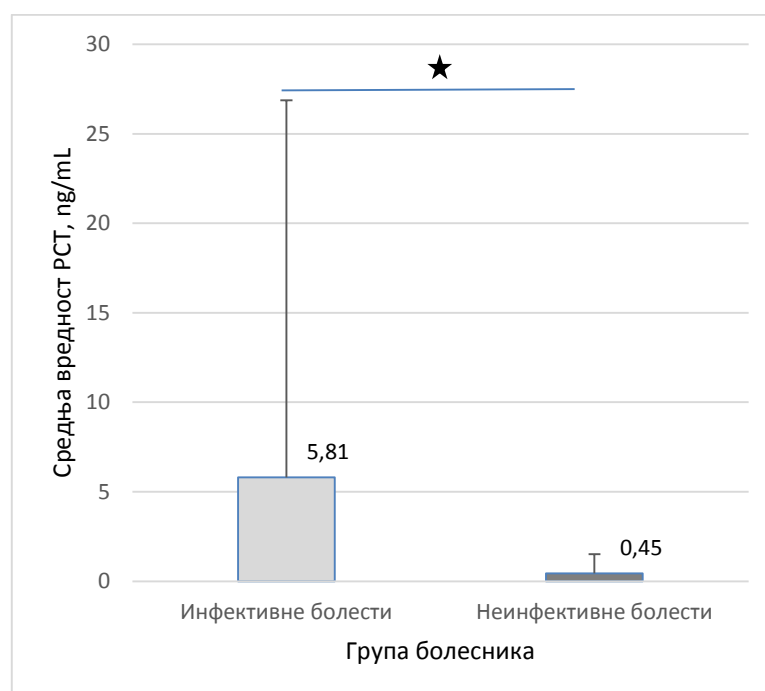


Слика 4.7.22. Графички приказ средњих вредности феритина код пет група FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Добијени резултати могу имати удела у диференцијацији узрочника FUO, како између инфективних и неинфективних болести, тако и између пет етиолошких група болесника.

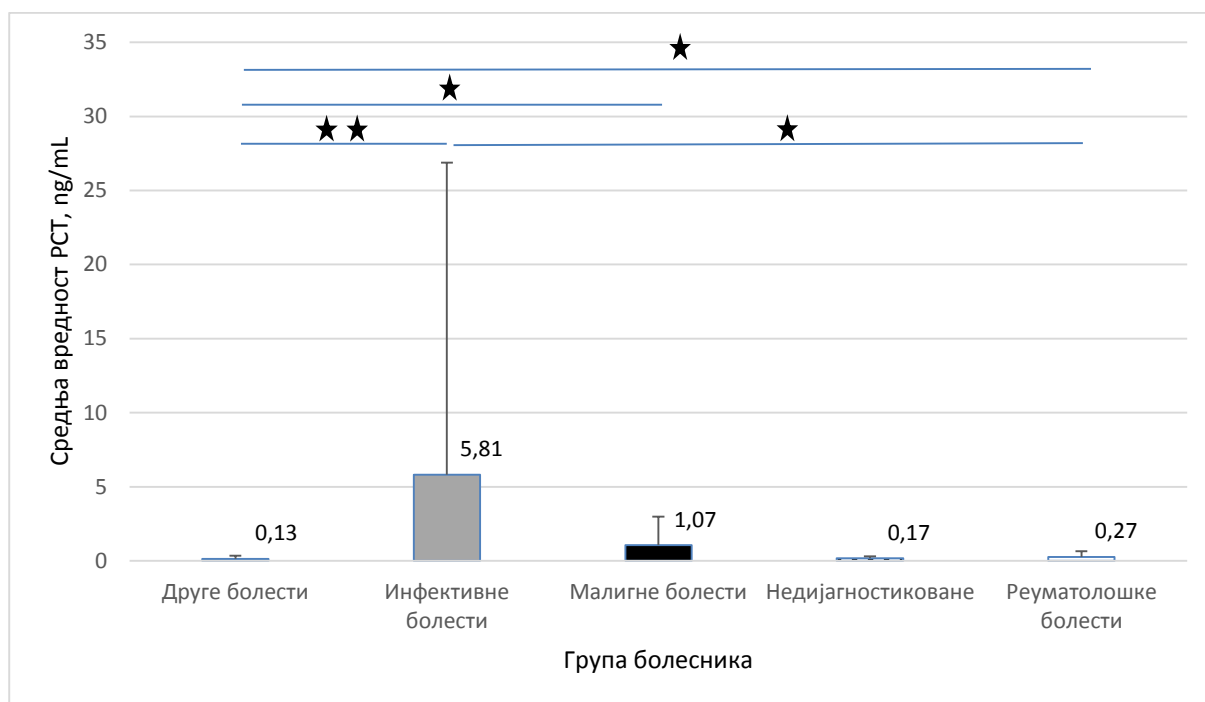
4.7.16. Прокалцитонин (PCT)

Вредности прокалцитонина, као маркера системске инфламације, мерене су на пријему на болничко лечење. Средње вредности у групи инфективних болести износиле су $5,81 \text{ ng/mL}$, док су вредности у групи неинфективних болести износиле $0,45 \text{ ng/mL}$. Непараметријским тестом утврђено је да су вредности PCT у групи инфективних болести значајно веће у односу на групу неинфективних болести ($p = 0,010$). (Слика 4.7.23.)



Слика 4.7.23. Графички приказ средњих вредности РСТ у групи инфективних и групи неинфективних болести. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Средње вредности РСТ у групи реуматолошких болести износиле су 0,27 ng/mL, у групи малигнух болести 1,07 ng/mL, других болести 0,13 ng/mL и групи недијагностикованих болести 0,17 ng/mL. Статистичком анализом утврђено је постојање значајности између група. Значајно веће вредности регистроване су у групи инфективних болести у односу на групу реуматолошких болести ($p = 0,023$) и групу других болести ($p = 0,002$). Такође, откривено је да су вредности у групи других болести ($p = 0,049$) значајно ниже у односу на групу малигнух ($p = 0,013$) и групу реуматолошких болести.



Слика 4.7.23. Графички приказ средњих вредности PCT код пет група FUO болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

4.8. Циљани дијагностички приступ у току евалуације FUO

Поред анамнезе, физикалног прегледа и основних лабораторијских анализа, у циљу допунске евалуације фебрилног стања нејасног порекла код највећег броја болесника смо користили бројне дијагностичке процедуре. Оне су обухватале допунске лабораторијске анализе, визуализирајуће технике и инвазивне дијагностичке процедуре.

4.8.1. Циљане лабораторијске анализе

4.8.1.1. Бактериолошке анализе

У току испитивања FUO користили смо бактериолошке прегледе ради постављања етиолошке дијагнозе и започињања правилног каузалног лечења. У нашем узорку FUO, извођење бактериолошких дијагностичких процедура је допринело постављању дијагнозе код 17 (14,04%) болесника. Сви болесници припадају групи инфективних болести и чине 38,63% дијагностикованих болесника из ове групе.

Хемокултурама смо добили позитивне налазе код 13 (10,74%) болесника од укупног броја болесника, чиме је постављена етиолошка дијагноза и започето одговарајуће лечење по антибиограму. Болесници припадају групи инфективних

болести- њих 13 (29,54%). У табели 4.8.1, приказани су инфективни агенси које смо идентификовали хемокултурама након засејавања на храњивим подлогама. Код шест пацијената са позитивним налазом у хемокултури ехосонографским прегледом срца дијагностикован је ендокардитис. *Staphylococcus aureus* је изолован из хемокултуре код болеснице са апсцесом у регији илиопсоаса, а сви болесници (6) који су испитивани под сликом септичног стања, имали су позитивне налазе у хемокултури.

Табела 4.8.1. Инфективни агенси изоловани из хемокултура код FUO болесника

Дефинитивна дијагноза код FUO болесника	Етиолошки узрочник изолован из хемокултуре	Број
Endocarditis subacuta	<i>Streptococcus viridans</i>	(2)
Endocarditis subacuta	<i>Staphylococcus koagulasa negativen</i>	(1)
Endocarditis subacuta	<i>Enterococcus faecalis</i>	(2)
Sepsis	<i>Enterococcus sp.</i>	(1)
Endocarditis subacuta	<i>Staphylococcus aureus</i>	(1)
Absces regio iliopsoas	<i>Staphylococcus aureus</i>	(1)
Sepsis	<i>Staphylococcus aureus</i>	(2)
Sepsis	<i>Escherichia coli</i>	(2)
Sepsis	<i>Klebsiella spp, Citrobacter</i>	(1)

Уринокултуром смо код три (2,4%) болесника изоловали *Escherichia coli*. Сви су припадали групи инфективних болести (6,8%) и лечени су каузалном терапијом, због инфекције уринарног тракта. Микробиолошки налази, који нису имали сигнификантни број патогених агенаса, уз одуство корелације са клиничком сликом и другим лабораторијским анализама, нису узети у разматрање.

Код једног болесника из групе инфективних болести, засејавањем спутума на *Löwenstein - Jansen*- овој подлози, дијагностикована је туберкулоза плућа.

Друга бактериолошка испитивања која смо радили (брис језика, ждрела, носа, ране, бактериолошки преглед спутума, копрокултура итд.) нису допринели постављању коначне дијагнозе у нашем узорку FUO.

4.8.2. Серолошке дијагностичке методе

У циљу допуске евалуације код највећег броја болесника са фебрилним стањем нејасног порекла, користили смо серолошке анализе. Рутински су узимане анализе на *HBsAg*, *antiHCV*, *antiHIV*, *antiCMV IgM* и *IgG*, *antiEBV IgM* и *IgG*, *Toxo IgM* и *IgG*, *antiMycoplasma pneumonia IgM*. Највише су коришћени имоноензимски есеј (ELISA) и допунско тестирање у виду *Western blot (Wblot)* теста и авидитет-а IgG антитела.

Серолошке дијагностичке методе су допринеле постављању крајње дијагнозе код 11 (9,09%) у укупном узорку FUO. Сви дијагностиковани пацијенти припадају групи инфективних болести и чине 25% дијагностикованих болесника те групе. Код девет болесника је дијагностикована нека од вирусних инфекција, међу којима су најбројнији били болесници са CMV инфекцијом (6), где је поред одређивања специфичних антитела класе IgM и IgG, пресудну улогу у постављању дијагнозе имало присуство IgG антитела ниског авидитета. Код два болесника је дијагностикована HIV инфекција која је потврђена Wblot тестом, док је EBV инфекција потврђена специфичним антителима код особе која је имала слику тифоидног облика.

Серолошким методом помоћу микро- аглутинације (MAT) дијагностикована је код болесника из Горњег Милановца инфекција лептоспиром- серотип *L. Australis*.

Тестом аглутинације (STA) код болесника из околине Косовске Митровице дијагностикована је бруцелоза (*B. melitensis*).

4.8.3. Имунолошке анализе

Реуматолошке болести се у истраживању налазе на другом месту са 35 болесника, одмах након инфективних болести. У циљу евалуације дуготрајне фебрилности код једног дела болесника са FUO учињено је допунско имунолошко тестирање: ANA, AMA, RF, IgA, IgG, IgM, C3, C4, cANCA и pANCA. (Слика 4.8.1.)

Аутоантитела су детектована у значајном титру код 11 болесника, што чини 9, 09% од укупног узорка FUO. Већина болесника припада групи реуматолошких болести- њих 10 (28,57%), док је један болесник припадао групи других болести (6,6%). Антинуклеусна антитела (ANA) су детектована у значајном титру код шест болесника који су испуњавали критеријуме за системски еритемски лупус (SLE). Такође, код 3

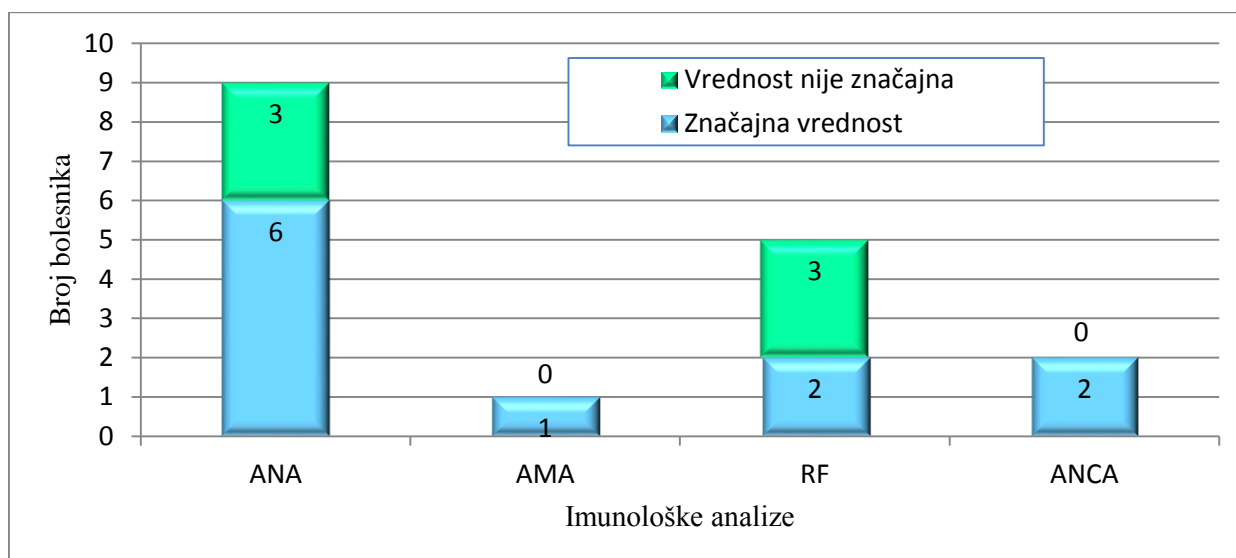
болесника детектована су аутоантитела ANA, али у ниском титру, што није било клинички значајно.

Реуматоидни фактор у IgM класи (RF) је био присутан у високом титру код два болесника који су испуњавали дијагностичке критеријуме за реуматоидни артритис. RF је детектован у ниском титру код три болесника са субакутним ендокардитисом, што није имало клиничког значаја.

Антимитохондријална антитела (АМА) су детектована код једне болеснице из групе других болести код које је дијагностикован аутоимунски хепатитис.

Антинеутофилна антитела која дају цитоплазматски тип имунофлуоресценције (сANCA) и антинеутофилна антитела која дају перинуклеусни тип флуоресценције (рANCA) детектована су код два болесника из групе реуматолошких болести, под сликом васкулитиса средњих и малих крвних судова.

С обзиром да одсуство ANA, АМА, RF представља један од дијагностичких критеријума за многе реуматолошке болести, за постављање коначне дијагнозе од значаја нам је било и њихово одсуство.



Слика. 4.8.1. Графички приказ имунолошких анализа код 121 FUO болесника

4.8.4. Туморски маркери

У циљу допунске евалуације, код једног дела болесника са нејасним фебрилним стањем, ради дијагностичког скрининга, користили смо: СЕА, АФР, СА 19-9, СА 125 и РСА. (Слика 4.8.2)

Резултати нашег истраживања показују да је одређивање туморских маркера допринело постављању крајње дијагнозе код девет (7,4%) болесника, што је представљало једну од индикација за извођење неких визуализирајућих и инвазивних процедура. Сви болесници су припадали групи малигних болести- њих 9 (45%).

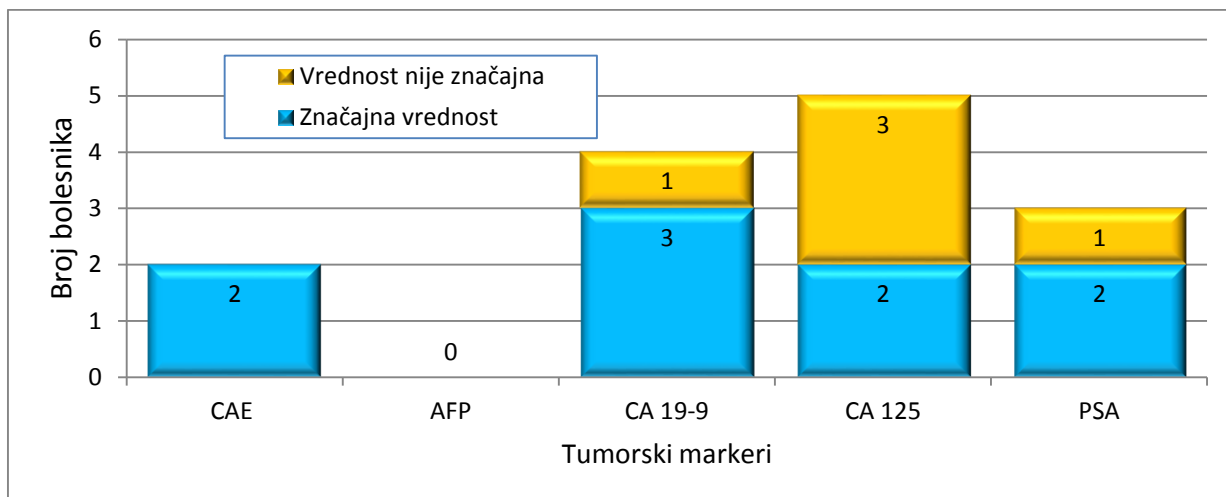
Карциноембрионални антиген (СЕА) - у значајном титру је регистрован код два болесника, код којих је инвазивним дијагностичким методама дијагностикован аденокарцином колона.

Алфа- фетопротеин (AFP) - нису добијене повишене вредности у нашем испитивању.

Канцер антиген 19-9 (СА 19-9) је код три болесника регистрован у значајно повишеном титру, код два болесника у узнапредовалој фази аденокарцинома колона, док је код једног регистрован карцином панкреаса. Повишене вредности у ниском титру, забележене су као последица инфламације, код једне болеснице са постантибиотским колитисом.

Канцер антиген 125 (СА 125) је детектован код пет болесница, с тим што је код две болеснице даљим испитивањем потврђен карцином јајника. Код једне болеснице је дијагностикована малигна болест ретикулоендотелног система. Остале болеснице су имале повишене вредности у ниском титру, као последица запаљенског процеса у малој карлици.

Специфични антиген простате (PSA) је регистрован у високом титру код два болесника, код којих је даљим испитивањима дијагностикован карцином простате са мета променама у костима. Ниске вредности овог протеина регистроване су код болесника са бенигном хиперплазијом простате.



Слика 4.8.2. Графички приказ присуства туморских маркера код 121 болесника са FUO

4.8.5. Тиреоидни хормони

Повишене вредности тиреоидних хормона, TSH и fT4, забележене су код 10 болесника, што представља 8,26% FUO болесника. Сви они припадају групи других болести (66,66%). Регистравање хипертиреозе је директно допринело постављању дијагнозе, јер је било индиковано извођење теста фиксације радиоактивним јодом, чиме је постављена дијагноза субакутног тиреоидитиса.

4.8.6. Визуализирајуће дијагностичке процедуре

4.8.6.1. Радиографски прегледи

Код 95% болесника у циљу евалуације фебрилности учињени су неки од радиографских прегледа. На првом месту: радиографски преглед плућа, затим параназалних шупљина, пљоснатих и дугих костију, ортопантомографију итд.

Ова визуализирајућа метода је допринела у постављању крајње дијагнозе код 20 (16,52%) болесника. Радиографски преглед плућа се у истраживању показао као најзначајнији, јер је допринео у постављању крајње дијагнозе код 17 (14,04%) FUO болесника. Код седам (35%) болесника из групе малигнух болести, помоћу радиографије плућа и пљоснатних костију, дијагностиковане су промене у виду проширеног медијастинума и инфилтративних промена, које су омогућиле даљу дијагностичку евалуацију.

У групи инфективних болести радиографске методе су биле од значаја код седам (15,09%) болесника са дијагнозом апсцеса плућа, туберкулозе, упале плућа,

пнеумонитиса итд. Код једне болеснице је радиографским прегледом стернума постављена сумња да се ради о остеомијелитису у оквиру стафилококне инфекције.

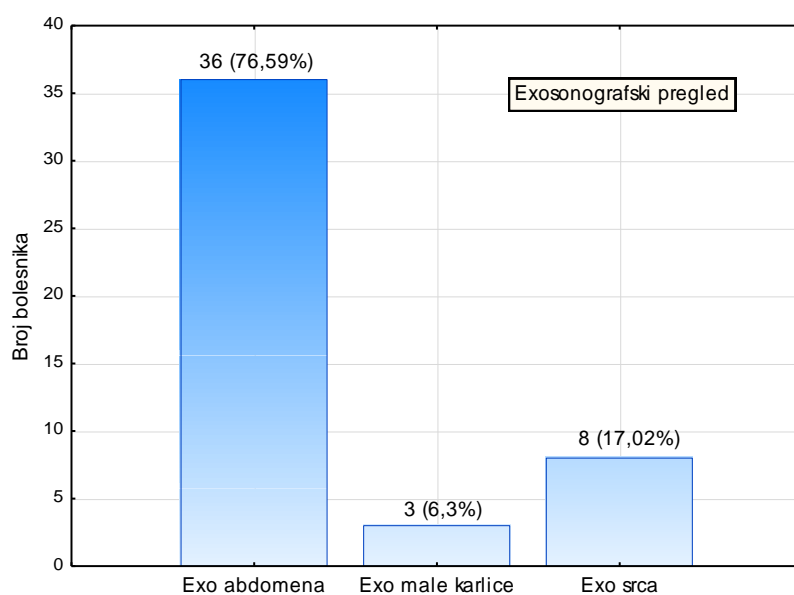
У групи других болести, након што је радиографски регистрован проширен медијастинум, отпочело је испитивање лимфаденопатије, што је допринело постављању дијагнозе саркоидозе.

Радиографске методе су имале процентуално најмањи дијагностички значај у групи реуматолошких болести код два пацијента (5,71%), ипак, код две болеснице су регистровани билатерални плеурални изливи, што је представљао један од дијагностичких критеријума за SLE.

4.8.6.2. Ехосонографски прегледи

У току евалуације узрока фебрилности код већине болесника, као иницијалну визуализирајућу процедуру, користили смо ехосонографске прегледе различитих анатомских локализација, а највише ехосонографски преглед абдомена, мале карлице и срца.

Ехосонографски прегледи су допринели постављању крајње дијагнозе код 47 (38,84%) болесника. Највише значаја је имао ехосонографски преглед абдомена, код 36 болесника (76,59%), затим ехосонографски преглед срца, код осам (17,02%) и на крају ехосонографски преглед мале карлице, код три болесника (6,3%). (Слика 4.8.3.)



Слика 4.8.3. Приказ учесталости ехосонографских прегледа код 121 FUO болесника

Код 22 (50%) болесника, из групе инфективних болести, ехосонографским прегледом абдомена, регистроване су фокалне промене на органима, као и хепатоспленомегалија код субакутног ендокардитиса, CMV и EBV инфекције и бруцелозе.

У групи малигнух болести код седам (35%) болесника регистроване су фокалне промене у виду примарних и секундарних тумора, што је и доказано даљим дијагностичким испитивањима.

Ехосонографским прегледом срца доказан је ендокардитис код осам болесника из групе инфективних болести (18,18%). Вегетације су регистроване највише на митралном ушћу (5), затим аортном (2) и код једног интравенског наркомана на трикуспидалном ушћу.

Ехосонографским прегледом мале карлице, код две болеснице из групе инфективних болести, виђени су тубооваријални апсцеси, а код једне болеснице из групе малигнух болести малигни тумор јајника.

4.8.6.3. Компјутеризована томографија (СТ)

У циљу допунске евалуације промена, које су виђене претходно описаним дијагностичким методама, коришћена је компјутеризована томографија (СТ) различитих анатомских локализација. Ова метода је била од значаја за постављање дијагнозе код 29 (13,8%) фебрилних болесника.

СТ прегледом абдомена и мале карлице откривене су највећим делом фокалне промене, код 15 (12,39%) болесника, а СТ прегледом грудног коша код 14 (11,57%) болесника.

У групи малигнух болести, СТ прегледом абдомена описане су промене код девет (45%) болесника које су импоновале у прилог примарних или секундарних туморских промена, а СТ прегледом грудног коша, скоро идентичан број оболелих- њих осам (40%).

СТ прегледом абдомена и мале карлице, код шест (13,63%) болесника који припадају групи инфективних болести, виђене су фокалне промене у виду апсцеса, а СТ прегледом грудног коша четири (9,09%) болесника.

У групи других болести, виђена је значајна лимфаденопатија у медијастинуму, код обе болеснице са саркоидозом.

4.8.6.4. Нуклеарна магнетна резонанца (NMR)

Методама магнетне резонанце открили смо узрок фебрилности код седам (5,78%) болесника. У групи инфективних болести, фокалне инфекције су регистроване код три (6,8%) болесника. Код две болеснице су регистровани апсцеси у регији *iliopsoas*- а, док је код једне регистрована дивертикулоза црева. У групи малигнух болести патолошки процес је регистрован код три (15%) болесника.

4.8.6.5. Позитронска емисиона томографија са флуоридеоскиглукозом (PET FDG)

PET FDG смо користили код два болесника (1,6%), код којих предходно изведеним дијагностичким процедурама, нисмо поставили дијагнозу. Код болеснице из групе малигнух болести, доказане су мета промене на јетри, које нису виђене компјутеризованом томографијом. Код једног недијагностикованог болесника, прегледом је добијен уредан налаз, а опште стање болесника се спонтано поправило током периода од неколико месеци уз престанак фебрилности.

4.8.7. Инвазивне дијагностичке процедуре

Инвазивне дијагностичке процедуре су код једног броја болесника омогућиле добијање дефинитивне дијагнозе, која је била заснована на патохистолошком налазу.

Од 121 пацијента са нејасним фебрилним стањем, изведене инвазивне дијагностичке процедуре су допринеле у постављању крајње дијагнозе код 18 (14,87%) болесника. У групи инфективних болести инвазивним дијагностичким процедурама дијагностикована су два болесника (4,5%), у групи малигнух болести 11 (55%), и групи других болести 3 (15%) болесника. (Слика 4.8.4.)

4.8.7.1. Ендоскопски прегледи

Ендоскопски прегледи су допринели постављању крајње дијагнозе код 10 (55,55%) болесника. Колоноскопски прегледи су изведени код пет болесника, код којих је дијагностикован аденокарцином колона и ректума, инфламаторна болест црева и дивертикулоза црева. Фиброоптичка бронхоскопија, без или под контролом ултразвука,

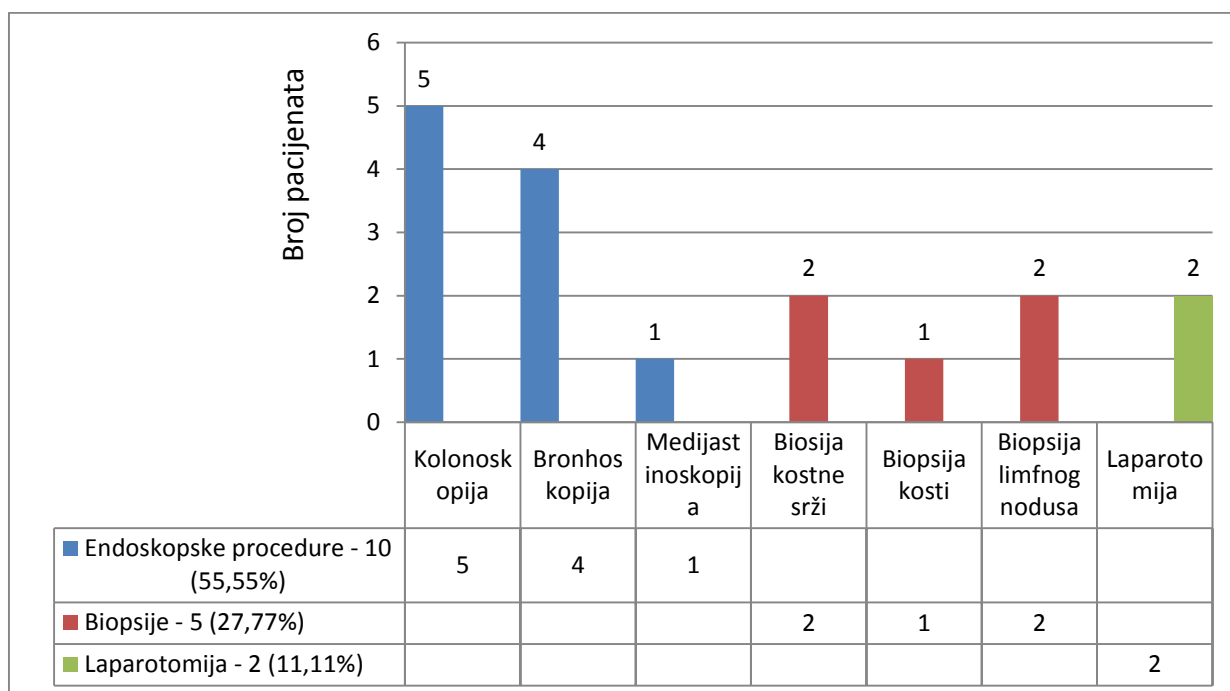
допринела је крајњој дијагнози код четири болесника. Код две болеснице откривена је саркоидоза, док је код два болесника откривена малигна болест плућа. Биопсијом лимфних чворова у медијастинуму, помоћу медијастиноскопије, код једне младе болеснице дијагностикован је Хочкинов лимфом. Гастроскопски прегледи су изведени код седам болесника, и нису допринели постављању крајње дијагнозе.

4.8.7.2. Биопсија

Биопсијом различитих анатомских структура дијагноза је постављена код пет (27,77%) болесника. Биопсијом костне сржи, постављена је дијагноза акутне мијелоидне леукемије и Нехочкинског лимфома, на основу корелације патохистолошког налаза са имунохистохемијским профилем. Патохистолошким прегледом узорка стернума, код болеснице са дисеминованом *Staphylococcus aureus* инфекцијом, дијагностикован је остеомијелитис у субакутном клиничком стадијуму. Екстирпацијом лимфног чвора из аксиларне јаме дијагностикован је Нехочкински лимфом, док је код болеснице екстирпацијом лимфног чвора из супраклавикуларне јаме, дијагностикована метастаза оваријалног карцинома.

4.8.7.3. Лапаротомија

Код две болеснице (11,11%), код којих претходно наведеним неинвазивним и инвазивним дијагностичким процедурама није утврђен узрок фебрилности, лапаротомијом је дијагностикован карцином јајника са мета променама у јетри, док је у случају друге болеснице искључен малигни процес, а као узрок фебрилности је верификован дивертикулитис црева.



Слика 4.8.4. Приказ извођених инвазивних метода код 121 FУО болесника

4.9. Цитокински профил код FУО болесника

Поред приказаних резултата, који указују на значај основних лабораторијских анализа и допунских дијагностичких процедура, предмет нашег истраживања представљала је и анализа цитокинског профила код FУО болесника. Серумске концентрације различитих цитокина и цитокинских рецептора одређивали смо ELISA техником. Контролну групу чинили су болесници код којих је дијагностикована нека акутна инфективна болест бактеријске или вирусне етиологије, а узорковање крви рађено је у првих седам дана болести.

4.9.1. Интерлеукин-1 β (IL-1β)

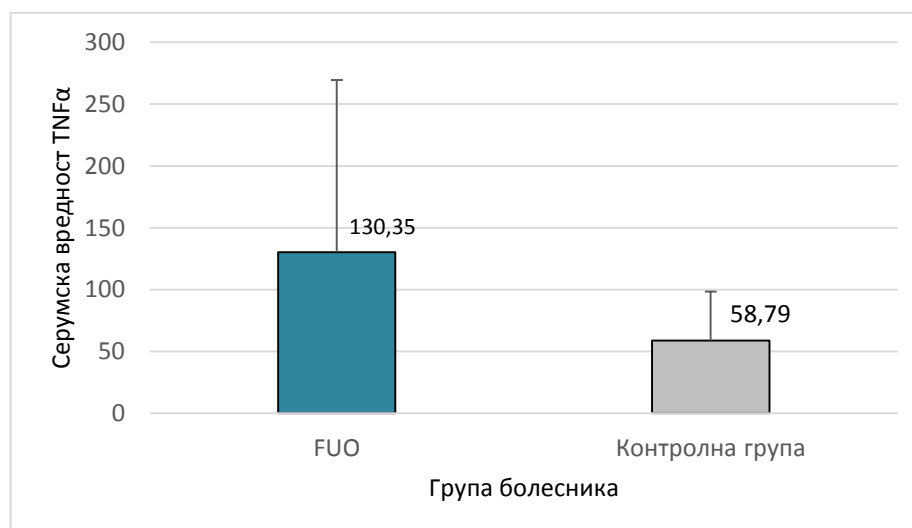
IL-1 изазива биолошке ефекте преко тип I IL-1 рецептора који спроводи сигналне путеве, активирајући NF-κB и AP транскрипционе факторе. У случају велике продукције, IL-1 доспева у крвоток, где испољаваја ендокрино дејство које се манифестује повишеном температуром, синтезом плазма протеина акутне фазе, продукцијом неутрофила и тромбоцита у коштаном сржи.

Резултати су показали да није било статистички значајне разлике нивоа у серуму IL-1 β између испитиваних група. Вредности IL-1 β у групи FUO болесника су биле приближно једнаке вредностима које су измерене код оболелих од акутних инфективних болести, а у испитивању су представљале контролну групу. Просечна вредност IL-1 β у групи неинфективних болести је била виша од контролне групе, али није било статистички значајне разлике. (Табела 4.9.1).

4.9.2. Фактор некрозе тумора (TNF α)

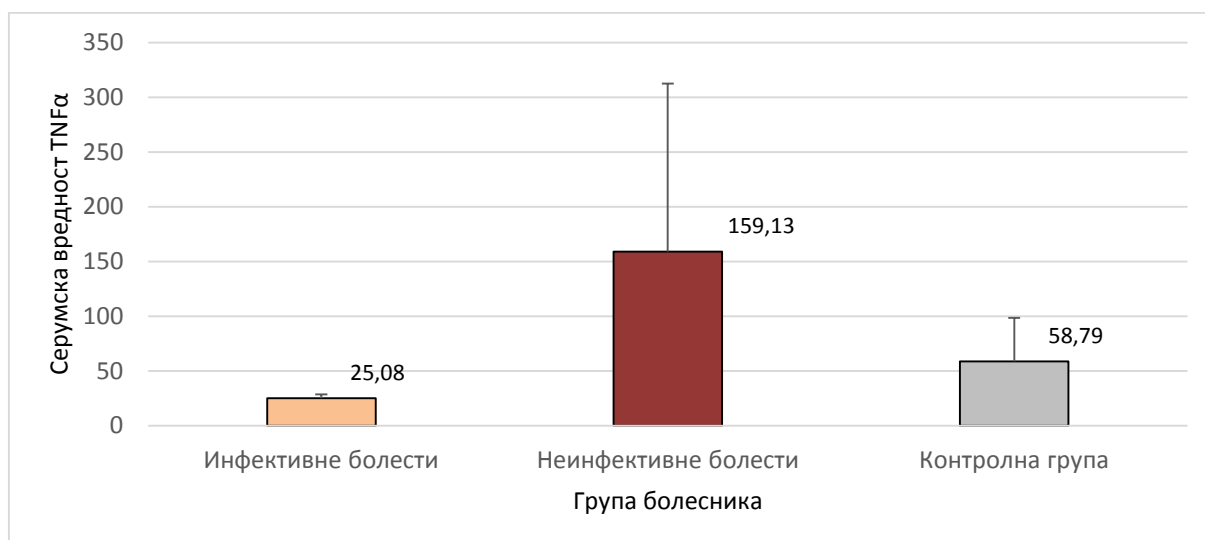
Фактор некрозе тумора је проинфламаторни цитокин који дели многе биолошке сличности са IL-1. Представља медијатор акутног инфламаторног одговора и одговоран је за многе системске компликације током инфекције.

У групи FUO болесника постојао је тренд пораста серумских вредности TNF α у односу на болеснике са дијагностикованом акутном инфективном болешћу, али није достигнута статистичка значајност. (Слика 4.9.1.)



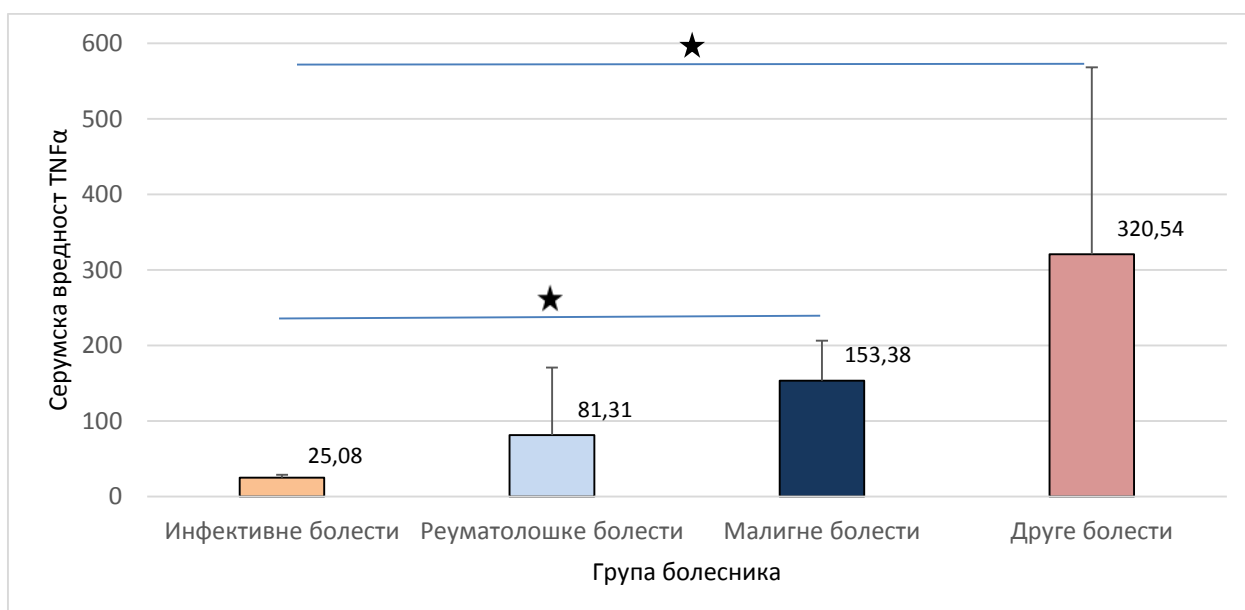
Слика 4.9.1. Вредности TNF α у серуму у групи FUO болесника и контролној групи. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Измерене вредности нивоа TNF α у серуму у групи неинфективних болести у односу на групу инфективних и групу акутних инфективних болести које представљају контролну групу, су такође имале тренд повећања, али није достигнута статистички значајна разлика. (Слика 4.9.2.)



Слика 4.9.2. Графички приказ серумских вредности TNFα у групи инфективних, неинфективних болести и у контролној групи. Резултати су представљени као средња вредност ± SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Серумске вредности TNFα у системској циркулацији биле су статистички значајно ниже у групи инфективних болести, у односу на групе болесника са малигним болестима и другим болестима. (Слика 4.9.3.)



Слика 4.9.3 Анализа серумских вредности TNFα код различитих етиолошких група. Резултати су представљени као средња вредност ± SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4.9.3. Интерлеукин- 6 (IL-6)

Интерлеукин- 6 (IL-6) је цитокин који је иницијално описан као индуктор протеина акутне фазе. Има улогу да заједно са факторима који стимулишу колонију, индукује продукцију неутрофила из прекурсора у костној сржи, а у специфичном имунском одговору стимулише раст В лимфоцита.

Анализом нивоа IL-6 у серуму, регистроване су приближно једнаке вредности у групи инфективних и групи неинфективних болести. Просечне вредности између пет етиолошких група болесника су биле приближно једнаке. (Табела 4.9.1)

4.9.4. Интерферон γ (IFN- γ)

Интерферон γ (IFN- γ) је активатор макрофага и игра важну улогу у неспецифичном и специфичном имунском систему против интрацелуларних микроорганизама.

Серумске вредности IFN- γ код FUO болесника и код контролне групе су приближно једнаке. Измерене вредности IFN- γ у групи болесника код који је дијагностикована инфективна болест су биле ниже у односу на групу неинфективних болести, али без достигнуте статистичке значајности. (Табела.4.9.1)

4.9.5. Интерлеукин-33 (IL-33)

Интерлеукин 33 представља протеин са двоструком улогом, јер може да делује као нуклеарни фактор и као проинфламаторни цитокин. IL-33 има улогу у регулисању неспецифичног и специфичног имунског одговора везивањем за мембрански ST-2 молекула (ST-2L) и формирањем комплекса IL-33 R, који је експримиран на Tn2 лимфоцитима, мастоцитима, природним ћелијама убицама (NK) и дендритским ћелијама.

Серумске вредности IL-33 су биле повишене у свим етиолошким групама, али без достигнуте статистичке значајности.

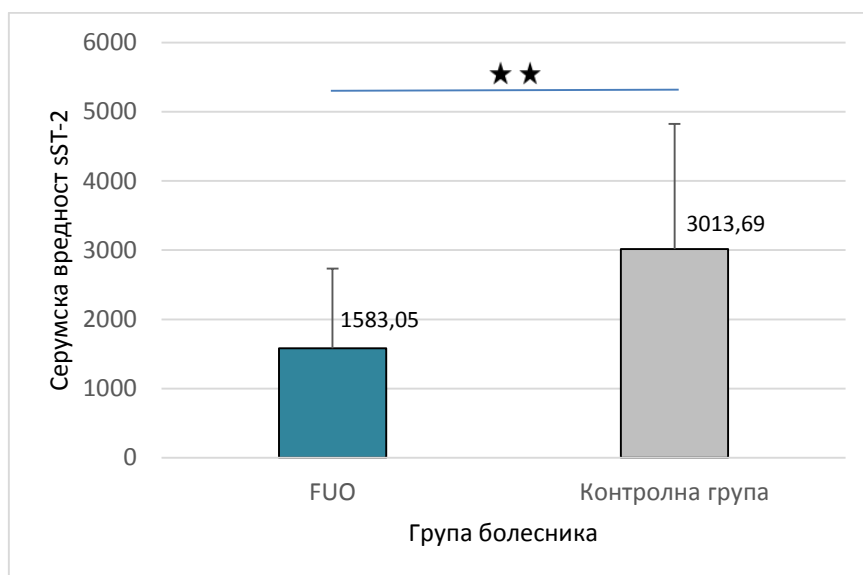
Табела 4.9.1 Серумске вредности цитокина. Нивои цитокина у серуму мерени су ELISA техником. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

	IFN- γ	IL-1 β	IL-6	IL-33
Инфективне болести	905,88 \pm 780,49	7,47 \pm 0,71	61,48 \pm 58,32	1537,78 \pm 462,92
Реуматолошке болести	1739,25 \pm 3258,40	78,07 \pm 68,76	75,21 \pm 67,53	1445,64 \pm 1976,01
Малигне болести	1041,83 \pm 306,40	42,59 \pm 9,61	75,50 \pm 67,46	957,00 \pm 649,63
Друге болести	2261,50 \pm 2607,49	124,74 \pm 155,95	47,14 \pm 39,74	1624,22 \pm 2429,63
Недијагностиковане болести	655,25 \pm 762,61	/	61,45 \pm 49,29	694,78 \pm 915,00
Контролна група	1212,36 \pm 1498,64	75,43 \pm 123,78	133,83 \pm 240,93	1448,25 \pm 1696,47
Неинфективне болести	1719,17 \pm 2444,18	87,93 \pm 101,51	69,54 \pm 62,23	1350,24 \pm 1721,41
FUO	1362,56 \pm 1882,94	77,81 \pm 98,25	61,70 \pm 55,16	1295,19 \pm 1530,70

4.9.6. Солубилни ST-2 молекул (sST-2)

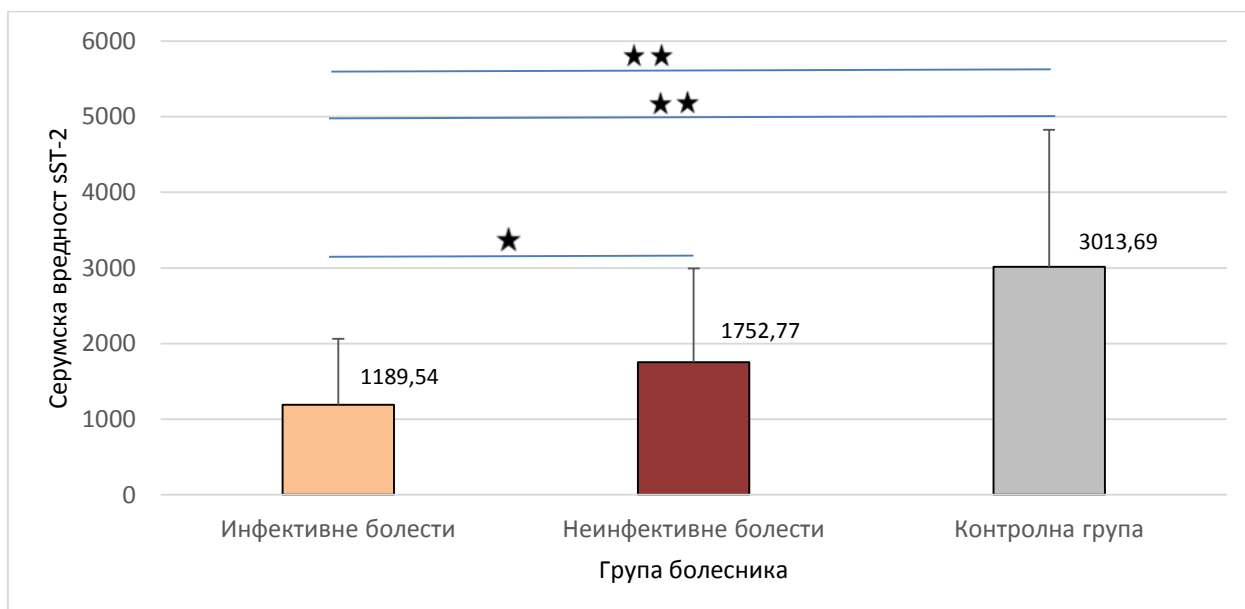
Сматра се да солубилни ST-2 (sST-2) има у неким стањима имуносупресивну улогу, јер функционише као рецептор „мамац“ (eng. decoy), који везује IL-33 и блокира његово дејство. С друге стране, резултати експерименталних модела код карцинома дојке, указују да делеција ST-2 гена повећава антитуморску активност, тако што усмерава имунски одговор у Тн1 смеру.

Повишене системске вредности sST-2 регистроване су у групи FUO болесника, као и у групи оболелих од акутних инфективних болести који су представљали контролну групу. Највише вредности, забележене су код оболелих од акутних инфективних болести. Између група је регистрована статистички значајна разлика ($p=0,000$). (Слика 4.9.4.)



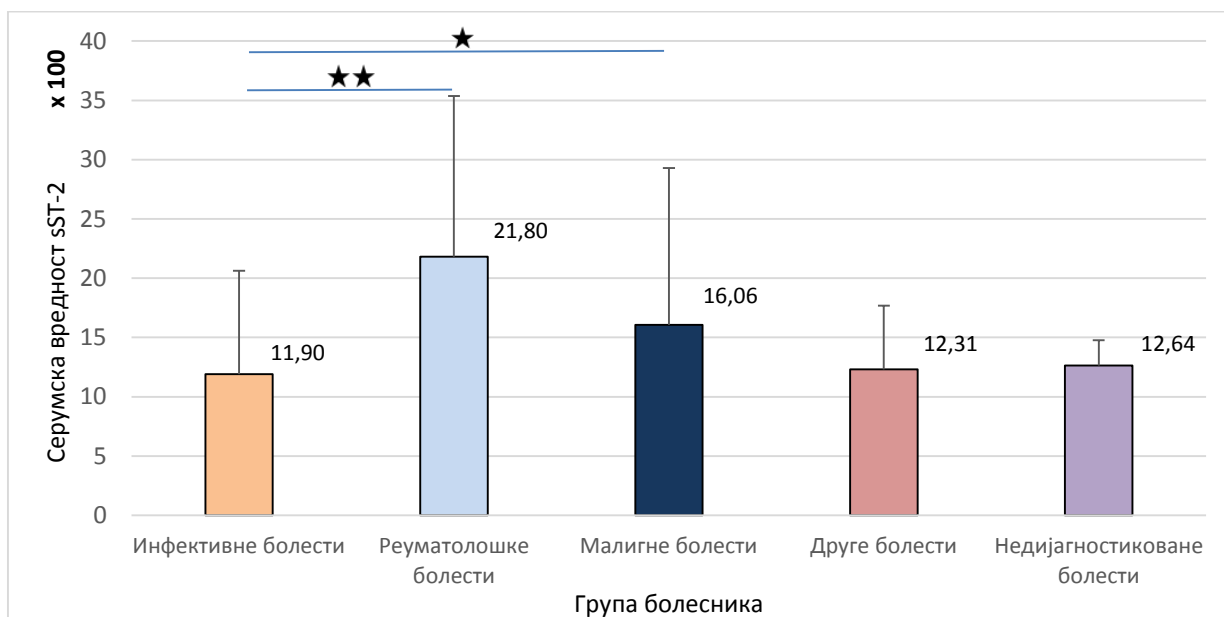
Слика 4.9.4. Графички приказ вредности sST-2 у групи FUO болесника и контролној групи. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Серумске вредности sST-2 су биле статистички значајно ниже у групи инфективних у поређењу са вредностима у групи неинфективних болести ($p = 0,011$). Вредности sST-2 су биле статистички значајно ниже у групама инфективних и неинфективних болести у поређењу са контролном групом ($p = 0,001$; $p = 0,001$) (Слика 4.9.5.)



Слика 4.9.5. Приказ серумских вредности sST-2 између групе инфективних и неинфективних болести. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

У свим етиолошким групама су регистроване повишене вредности sST-2 у односу на нормалне вредности код здравих особа (подаци нису приказани). Најниже вредности забележене су у групи инфективних болести, док су највише вредности регистроване у групи реуматолошких болести. Вредности у групи инфективних болести су биле статистички значајно ниже у поређењу са групом реуматолошких болести ($p=0,005$). Вредности у групи инфективних болести су биле статистички значајно ниже у поређењу са групом малигних болести ($p=0,049$). (Слика 4.9.6.)



Слика 4.9.6. Анализа измерених вредности sST-2 између пет етиолошких група болесника. Резултати су представљени као средња вредност \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4.9.7. Корелација ST-2/IL-33

Анализом серумских вредности цитокинског профила, уочена је статистички значајна негативна корелација између IL-33 и ST-2 у групи инфективних болести, док је у групи неинфективних болести регистрована статистички значајна позитивна корелација IL-33/ST-2. Није уочено постојање корелације у односу IL-33/ST-2 код FUO болесника, као и у случају оболелих од акутних инфективних болести. (Табела 4.9.2.). Статистички значајна позитивна корелација регистрована је између вредности sST-2 и серумских вредности проинфламаторних медијатора, као што су TNF α , IL-1 и IL-6, у групи акутних инфективних болести, које у испитивању представљају контролну групу.

Табела 4.9.2. Корелација ST-2/IL-33, ST-2/TNF α , ST-2/IL-6 код FUO болесника; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Инфективне болести		IL33	TNF α	IL6
ST2	Correlation	-0,977	0,180	-0,090
	Sig.	*0,023	0,885	0,749

Неинфективне болести		IL33	TNF α	IL6
ST2	Correlation	0,668	0,039	0,548
	Sig.	*0,025	0,927	**0,002

FUO		IL33	TNF α	IL6
ST2	Correlation	0,628	0,062	0,372
	Sig.	**0,009	0,856	*0,01

Контролна група		IL33	TNF α	IL6
ST2	Correlation	0,059	0,609	0,627
	Sig.	0,793	*0,047	**0,000

5. ДИСКУСИЈА

Фебрилно стање нејасног порекла представља и даље велики изазов за клиничаре јер диференцијалну дијагнозу чини више поремећаја него било које друго стање обухватајући истовремено веома ретке али и релативно честе клиничке ентитете. Према до сада објављеним радовима, диференцијална дијагноза дуготрајне фебрилности обухвата више од 200 болести и стања, од којих ниједно нема учесталост већу од 5% [27].

Повишена температура је најчешћи знак инфективних болести па се код болесника са повишеном температуром прво помисли на инфективну болест. Ипак, већина инфективних болести има акутни ток који се уобичајено завршава елиминацијом микроорганизама и због тога већина не испуњава критеријуме за FUO. Фебрилна стања нејасног порекла подразумевају да повишена температура траје најмање три недеље, па се тежиште помера у корист неинфективних болести, што су показали и наши резултати.

Анализом резултата нашег истраживања уочено је да су код 44 (36,36%) болесника дијагностиковане инфективних болести, док су код 70 (57,85%) откривене неинфективне болести. Резултати указују да је узрок пролонгиране фебрилности, код око две трећине болесника, неинфективне природе, што указује да традиционално везивање дуготрајне фебрилности за инфективне болести, нема увек своје место. Доминација неинфективних узрочника публикована је од стране других аутора деценијама у назад [26].

Још су 1961. године *Petersdorf* и *Beeson*, у циљу боље систематизације, поделили клиничке ентитете који припадају неинфективним болестима, тако да су сви узрочници FUO сврстани у групу: инфективних болести, малигних болести, реуматолошких болести, а све оне ентитете који нису припадали некој од наведених група, сврстани су у групу других болести [21]. Такође, примећено је да се поред дијагностичке евалуације код једног дела болесника не открије узрок фебрилности, због чега су их *Petersdorf* и *Beeson*, класификовали као недијагностиковане болести. Од тада је већина аутора прихватила поделу на пет етиолошких група коју смо користили и у нашем истраживању. Резултати указују да је група инфективних болесника имала највећи проценат оболелих код 44 (36,36%) болесника, следи група реуматолошких болести код 35 (28,9%) болесника, група малигних болести код 20 (16,78%) болесника, група других болести код 15 (12,39%) болесника и група недијагностикованих болести код 7 (5,78%) болесника.

Анализом ранијих истраживања примећено је да се дистрибуција етиолошких узрочника од 1961. године па до данас стално мењала. *Petersdorf* и *Beeson* су 1961. године објавили да највећи број болесника са нејасним фебрилним стањем има неку од инфекција или инфективних болести (36%) [21]. Такође, подаци других аутора из 2015. године наводе да је заступљеност инфективних болести између 30% и 40%, што је у складу са нашим резултатима [32].

На заступљеност инфективних болести важну улогу имају и демографске карактеристике одређеног подручја, тако да, на пример, аутори из Египта наводе да је проценат инфективних болести у 2015. години 66,3%, док је у Индији 58,53% [177, 178].

Почевши од *Petersdorfa* и *Beesona*, аутори су објављивали да су се након инфективних болести, као узрок фебрилности откривале малигне болести. Значајан удео малигнух болести објавио је 1974. године *Klustersky et al.* са високим бројем малигнух болести од 38%. Развојем савремених дијагностичких процедура континуирано се модификовао спектар узрочника FUO, тако је постепено увођење визуализирајућих дијагностичких процедура, као што је ехосонографски преглед, компјутеризована томографија и магнетна резонанца, допринело бржој дијагностици солидних тумора и апсцеса и утицале су да се број малигнух болести и инфекција, као узрок фебрилности, смањи. *De Kleijn* 1995. године [179] и *Vanderschueren* 2003. године [180] објавили податке који указују на пораст броја болесника који припадају групи реуматолошких болести. Још једна студија која је објављена 2007. године, *Bleeker-Rovers et al.*, [181] такође, истиче значај реуматолошких болести, које су у истраживању биле најчесталији узрочник FUO. Ипак, има аутора који тренутно и даље публикују значајан удео малигнух болести (20-30%) *Chan-Tack KM, Bartlett J et al.* 2015. година код FUO болесника [258].

У групи инфективних болести доминирају локализоване инфекције које су дијагностиковане код 50% болесника у овој групи, док су класичне инфективне болести дијагностиковане код значајно мањег броја оболелих (табела 4.3.1). Апсцеси различитих локализација регистровани су код 14 болесника и представљају најчешћи узрок фебрилности у групи инфективних болести. Највећи број оболелих је дијагностикован помоћу компјутеризоване томографије мале карлице, абдомена и грудног коша. Код великог броја оболелих дијагностикован је субакутни ендокардитис уз помоћ ехосонографског прегледа срца, а код два болесника и трансезофагеалним ултразвуком. Болесници су припадали групи старије животне доби и доминатно су били мушког пола.

Сматра се да промене на срчаним валвулама и компромитована циркулација, као и склоност ка чешћем развоју сепсе, чине популацију старијих лица погодним за развој ендокардитиса [55].

Оно што је сигурно допринело да се ови болесници нађу међу FUO болесницима је чињеница да ехосонографски преглед срца није увек доступан у примарној и секундарној здравственој заштити, док трансезофагеални ултразвук у већини случајева није био доступан ни у терцијалној здравственој установи. Визуализирајуће процедуре, као што су компјутеризована томографија и магнетна резонанца, у нашем центру су релативно доступне методе, што свакако утиче на брзину постављања дијагнозе.

Код значајног броја болесника серолошким методама дијагностикована је нека од вирусних инфекција, међу којима највише болесника са CMV инфекцијом, посебно у популацији млађих лица. Клиничка презентација болесника у нашем истраживању није се одликовала сликом класичног мононуклеозног синдрома, већ се манифестовала дуготрајном фебрилношћу, уз спленомегалију и умерену активност серумских трансаминаза, што је свакако допринело да болесници испуне критеријуме за FUO. И други аутори [31, 182] описивали су CMV инфекцију као узрок дуготрајне фебрилности, док је *Burke Cunha* 2007. сврстао CMV инфекцију међу честе узрочнике FUO код имунокомпетентних болесника. Клиничка дијагноза може бити отежана због разноврсне клиничке презентације болести, посебно је важан податак да се прокуженост до 40. године живота креће између 50% и 80%, тако да је то очекиван узрочник FUO код болесника било које животне доби [34].

Анализом нашег истраживања показано је да су реуматолошке болести најзаступљеније у групи неинфективних болести, дијагностиковане су код 35 (28,9%) болесника и традиционално доминантније код особа женског пола (65,71%). Резултати јапанских аутора *Yamanouchi M, Uehara Y et al*, под називом „*Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. Internal medicine*“ из 2014. године, указују на сличну дистрибуцију, у којој су инфективне болести и реуматолошке болести најзаступљеније [183].

Многе имунолошке анализе које смо користили у нашем истраживању су постале доступне тек у последњих неколико десеценија, што је имало утицај на учесталост појединих реуматолошких обољења. Системски лупус и реуматоидни артритис су

почетком шездесетих година биле најзаступљеније у групи реуматолошких болести, сада припадају групи необичних узročника FUO, јер постоје доступни серолошки тестови којима је могуће брзо открити дијагнозу [184]. С друге стране, болести које су у нашем испитивању најзаступљеније су управо оне за које не постоје специфични тестови. У популацији лица старијих од 65 година - то је била реуматска полимијалгија, која је дијагностикована код девет болесника. Реуматска полимијалгија и темпорални артеритис, као удружени или посебни клинички ентитети, јављају код лица старијих од 50 године живота и представљају честе узročнике FUO [185]. Оно што доприноси да се међу честим узročницима нађу и ове болести, свакако је субакутни ток болести и неспецифични симптоми.

С друге стране, у нашем истраживању, у популацији лица млађих од 65 године живота, Стилова болест је најчешћи клинички ентитет, а *Yamaguchi*-јеве критеријуме је испуњавало девет болесника. Прегледом доступне литературе, уочено је да бројни аутори истичу Стилову болест као важног узročника FUO [186, 187]. Као и у случају реуматске полимијалгије, ни за Стилову болест не постоје специфични имунолошки тестови, дијагноза је пре свега клиничка. Критеријуми захтевају искључивање других реуматолошких, малигних и инфективних болести [188]. Ово мултисистемско обољење може захватити зглобове, кожу, очи, јетру и слезину, мада клиничка презентација није увек иста. У нашем узорку доминирала је захваћеност RES- а код свих болесника, уз мијалгије и артралгије, а половина болесника је имала гушобољу, због чега су претходно лечени под сликом фарингитиса.

Малигне болести, у нашем истраживању, дијагностиковане су код 20 болесника и налазе се иза реуматолошких болести, што указује на мању учесталост у односу на друге ауторе [32].

Најбројнији су били болесници код којих су дијагностиковани хематолошки малигнитети и карциноми колоне [20]. Резултати су у складу са подацима других аутора [189] који су недавно објављени, а поред хематолошких малигнитета наводе значајан број болесника са метастазама у јетри, који као иницијалну манифестацију имају фебрилност. Метастазе у јетри су регистроване код три наша болесника и представљају најчешће место ширења болести које је било праћено температуром. Сматра се да јетра, као део ретикулоендотелног система, садржи велики број *Kupffer*-ових ћелија, које могу да секретују значајну количину цитокина [190-192].

Хематолошки малигнитети су познати као најчешћи узрочници неопластичне температуре. Лимфоми који се презентују као FUO имају брзу прогресију и лошу прогнозу док је њихова дијагноза отежана [193]. Код три четвртине наших болесника летални исход је наступио у првих годину дана од почетка лечења.

Други аутори, *Cunha (2007)*, *Vanderschueren (2003)*, *Bleeker-Rovers (2007)*, такође, наводе доминацију хематолошких малигнитета у групи малигних болести, који као водећи симптом имају температуру [34, 180, 181].

Малигне болести могу изазвати температуру директно и индиректно [45]. Водећу улогу у настајању повишене температуре према бројним истраживањима имају цитокини које ослобађају малигне ћелије, пре свега проинфламаторни као што су: IL-1, IL-6, TNF α , IFN- γ . Други механизми укључују ослобађање TNF α и других цитокина из некротичног ткива [194]. Један од могућих сценарија у настанку неопластичне температуре је свакако и метастазирање тумора у централни нервни систем, што доводи до оштећења нервног ткива, посебно преоптичке регије и активације фосфолипазе A2 [195]. С друге стране, температура може настати и индиректним механизмима, као што су: неутропенија, инфламација, васкулитис и настанак инфекције [196].

Поред лимфоретикуларних малигнитета, постоје и солидни тумори који могу изазвати фебрилност. Карциноми колоне доминирају у нашем истраживању а описују их и други аутори [189]. Карциноми колоне су често удружени са инфекцијом која води порекло од фекалних бактерија, најчешће у виду бактеријемije или апсцеса [197, 198].

Карцином панкреаса припада ретким узрочницима FUO, јер се уобичајено манифестује жутицом и боловима у стомаку, с обзиром да је најчешће захваћена глава панкреаса. Ипак, температура може бити водећа манифестација и код карцинома који захватају реп панкреаса [45] што је био случај код једног нашег болесника у истраживању.

Групи других болести је у нашем истраживању припадало 15 болесника, а по броју дијагностикованих ова група се налазила на четвртом месту. Она представља веома хетерогену групу која укључује: грануломатозне болести, субакутни тиреоидитис, инфламаторне болести дигестивног тракта, температуру изазвану лековима, вештачки изазвану температуру и хабитуалну хипертермију [22].

У групи других болести је доминирао субакутни тиреоидитис који је дијагностикован код 10 болесника и свакако представља један од ентитета који је најчешће дијагностикован у нашем узорку FUO. Субакутни тиреоидитис је ендокринолошко обољење које се најчешће презентује сликом нејасног фебрилног стања [199]. Представља самоограничавајуће, инфламаторно оштећење штитасте жлезде, највероватније вирусне етиологије [200].

Субакутни тиреоидитис се уобичајено манифестује боловима у предњој ложи врата, уз симптоме појачане симпатикусне активности, али дијагноза може да буде отежана код атипичне клиничке слике, као што су главобоља и бол у вилици [201]. Скоро сви болесници у нашем истраживању су имали болну осетљивост предње ложе врата и дифузну главобољу, а близу половине болесника је имало и сув надражајни кашаљ. Дефинитивна дијагноза је постављена тестом фиксације радиоактивног јода. Интересантно је да је заступљеност била подједнака у оба пола и да су сви болесници припадали популацији млађој од 65 године.

Адренална инсуфицијенција, феохромоцитом и хипертиреоза представљају ретке узрочнике FUO, јер њихова клиничка презентација брзо указује на дијагнозу [202].

Није занемарљив ни број болесника код којих дијагноза није постављена – код седам (5,78%) болесника. Код три болесника се завршила смртним исходом. Објављени подаци других аутора показују да се број недиагностикованих болесника креће 5-15% [32]. Сматра се да, када фебрилност перзистира дуже од годину дана, узрок фебрилности углавном не припада инфективним или малигним болестима, већ је највероватније резултат неке грануломатозне болести која се често дијагностикује код тако дуготрајне фебрилности [32]. Посебан значај у дијагностици грануломатозних обољења имају инвазивне дијагностичке процедуре као што је биопсија јетре.

Иако диференцијалну дијагнозу чини преко 200 различитих болести и стања, наше истраживање је показало да 45% завршних дијагноза чини свега шест клиничких ентитета. Групи инфективних болести припадају три клиничка ентитета. У популацији млађих лица то је цитомегаловирусна инфекција, док су у популацији лица старијих од 65 године доминирали апсцеси различитих локализација и субакутни ендокардитис. Код реуматолошких болести, издвојила су се два клиничка ентитета - Стилова болест, у популацији млађих особа и реуматска полимијалгија, код старијих од 65 године живота.

У групи других болести издвојио се субакутни тиреоидитис, а сви болесници су имали мање од 65 година. С обзиром на учесталост наведених клиничких ентитета дијагностички приступ код FUO, треба увек да буде усмерен према познатој фреквенци етиолошких узрочника. Најпре треба искључити честе узрочнике, а након тога треба узети у разматрање мање заступљене узрочнике FUO.

Један од циљева у оквиру испитивања дуготрајне фебрилности, било је испитивање клиничких симптома и знакова. Општи симптоми су посебно били изражени у групи малигних болести, а највише: малаксалост, ноћно презнојавање, губитак апететита и губитак у телесној тежини. С друге стране, и у групи инфективних болести је доминирала малаксалост, умерен губитак у телесној тежини уз очуван апетит, док је за разлику од осталих група, температура била праћена језом и дрхтавицом. Групе реуматолошких и других болести одликовале су се незнатним општим симптомима.

Посебно интересанти резултати регистровани су код постојања гушобоље, која је традиционално верификована код мононуклеозног синдрома у оквиру вирусних инфекција, али је пратила у великом броју неке неинфективне болести, као што су Стилова болест и субакутни тиреоидитис. Такви болесници су најпре лечени антибиотском терапијом због сумње на фарингитис, што је свакако одложило постављање дијагнозе и утицало да се они сврстају у групу FUO болесника.

Органи ретикулоендотелног система, јетра и слезина, доминантно су били увећани код генерализованих инфективних болести и вирусних инфекција, за разлику од лимфаденопатије које је чешће верификована у групи неинфективних болести. У оквиру дигестивног система, повраћање и ретке столице су били учесталији у групи инфективних болести, док је мучнина, као клинички симптом, чешће верификована код малигних болести.

Клиничке симптоме и знакове од стране локомоторног система доминантно су имали FUO болесници, код којих је дијагностикована нека од реуматолошких болести. Ипак, један број болесника није имао примарно реуматолошку болест, али су тегобе од стране локомоторног система доминирале клиничком сликом. Већина болесника са субакутним ендокардитисом је као последица појачане продукције имуноглобулина и имунских комплекса имала артралгије. Такође, артралгије су доминирале клиничком

сликом код болеснице са акутном мијелоидном леукемијом, као последица инфилтрације локомоторног система леукемијским ћелијама.

5.1. Значај неспецифичних лабораторијских анализа у евалуацији FUO болесника

Основне лабораторијске анализе се у диференцијалној дијагнози фебрилних стања недовољно користе, тако да њихов значај нема адекватно место. Нека истраживања, последњих година аутора, *Cunha A. Burke* и *Stamatis P. Efstathiou*, указала су на значај неспецифичних лабораторијских анализа у диференцирању инфективних и неинфективних узročника, због чега су основне хематолошке и биохемијске анализе биле предмет нашег истраживања.

Резултати истраживања показују да се неки од биохемијских параметара које смо испитивали, статистички значајно разликују, између групе инфективних и групе неинфективних болести. Биохемијске анализе код којих смо достигли статистичку значајност су вредности: феритина ($p = 0,004$), Ц - реактивног протеина (CRP) ($p = 0,048$) и прокалцитонина (PCT) ($p = 0,010$). С друге стране, наши резултати су показали да између групе инфективних и групе неинфективних болести не постоји статистички значајна разлика у основним хематолошким анализама због чега немају своје место у евалуацији FUO болесника.

5.1.1. Улога феритина у диференцијалној дијагнози FUO болесника

Феритин је биохемијски маркер чије вредности су указале на јасну статистичку значајност ($p = 0,004$) између групе инфективних и неинфективних болести.

Више аутора, посебно *Cunha A. Burke* (2007. год), у последњих десетак година је истицало феритин као важан маркер који има утицаја на диференцијалну дијагнозу FUO болесника. Познато је да вредности феритина могу бити повишене у првих неколико дана од настанка фебрилности, јер представља позитиван реактант акутне фазе. Међутим, у случају нејасних фебрилних стања, повишене вредности феритина се не могу тумачити као део акутне фазе, јер фебрилност по дефиницији траје најмање три недеље, због чега су повишене вредности последица патолошког стања које изазива температуру [46, 203, 204].

Резултати нашег истраживања су указали да су вредности феритина значајно веће у групи неинфективних у односу на групу инфективних болести. Даљом анализом између пет група, уочено је да су вредности феритина значајно веће у групи реуматолошких и недијагностикованих болести, у односу на групу инфективних болести.

Резултати су у складу са истраживањима других аутора [25, 205, 206] који, такође, указују да су вредности феритина повишене у групи неинфективних болести. Постоји више објашњења високих вредности феритина код неинфективних болести, мада и даље нису познати сви његови биолошки аспекти. Сматра се да многи фактори, као што су: инфламација, инфекција или малигните болести, могу утицати на повишене вредности феритина код неинфективних болести [112].

У његовој секрецији учествују ћелије ретикулоендотелног система због чега су повишене вредности забележене код мијелопролиферативних болести, прелеукемија и других малигнитета [207].

Током хроничне инфламације, као што је случај са хематолошким малигнитетима и аутоимунским болестима, настаје повећана продукција хепцидина, који утиче на смањену апсорпцију гвожђа из гастроинтестиналног тракта и повећано преузимање од стране макрофага. Као последица, парадоксално настаје стање дефицита гвожђа, а повећање серумског феритина [113, 114]. Овакво стање дефицита гвожђа представља механизам одбране организма, јер спречава различите патогене или туморске ћелије да га користе у свом метаболизму [206].

Постоји неколико инфективних болести код којих се могу забележити повишене вредности феритина као што су *West Nile*, *AIDS*, инфективна моноклеуза, што треба узети у разматрање код тумачења резултата [208].

5.1.2. Значај Ц-реактивног протеина у евалуацији FUO болесника

Поред вредности феритина, статистичком анализом су добијене значајно више вредности CRP-а ($p = 0,048$) у групи инфективних, у односу на групу неинфективних болести. Анализом између пет група, уочене су значајно више вредности CRP-а узоркованог првог дана хоспитализације у групи инфективних и малигних болести, у односу на друге групе FUO болесника. Интересантно је да вредности мерене 14. дана хоспитализације указују на одржавање високих вредности CRP у групи малигних болести, а значајно ниже вредности у групи инфективних и реуматолошких болести, пре

свега, због започињања специфичног лечења, антибиотском терапијом или лековима из групе НСАИЛ.

С обзиром да је познато да представља позитиван реактант акутне фазе, очекиване су повишене вредности CRP-а у инфекцији. Међутим, високе вредности се могу регистровати код постојања инфламације, али и оштећења ткива различите етиологије [209] Ц- реактивни протеин представља део неспецифичне одбране организма, тако што активира систем комплемента, везује се за Fc рецептор и има улогу опсонина на различите патогене [210].

Резултати истраживања *Stamatis P. Efsthathiou* и аутора из 2010. године, у коме је учествовало 112 болесника са нејасним фебрилним стањем, поред ферина указују и на важност CRP-а у диференцијацији инфективних и неинфективних болести [205]. На високе вредности CRP-а код инфективних болести доста утицаја је имала висока преваленца бактеријских инфекција од 80%, што представља један од ограничавајућих фактора истраживања. Слични резултати су забележени и у нашем истраживању, где је преваленца бактеријских инфекција износила 81% у групи инфективних болести.

За разлику од истраживања *Stamatis P. Efsthathiou*, наши резултати нису показали статистички значајну разлику у процентуалном броју еозинофила између групе инфективних и неинфективних болести, као и у вредностима еозинофила између пет група [205]. Истраживање које су објавили *Seung Ji Kang* и *Hee Chang Jang* 2013. године, у коме је учествовало 77 болесника, указује на значајност феритина, али не и CRP-а и еозинофила, чему је допринео значајно мањи број инфективних болести (14%) са великим уделом вирусних инфекција [206].

5.1.3. Улога прокалцитонина у евалуацији FUO болесника

Прокалцитонин (PCT) представља полипептидни прекурсор калцитонина и у физиолошким условима га продукују С ћелије штитасте жлезде, а у мањој мери неуроендокрине ћелије дигестивног тракта и плућа [92]. Међутим, у патолошким условима, као што је инфекција, PCT синтетишу многобројна ткива и органи, а истраживања су показала да у синтези учествују и адипоцити [211].

Оно што представља основно питање код FUO болесника је да ли PCT представља маркер који може имати удела у диференцијацији инфективних од неинфективних болести.

На основу добијених резултата у истраживању уочено је да PCT може да представља значајан маркер диференцијалној дијагнози неких врста инфекција и инфективних болести од неинфективних болести.

PCT представља биохемијски маркер који може да указује на бактеријску инфекцију, а посебно има позитивну предиктивну вредност код дијагнозе сепсе, тешке сепсе и септичког шока [211, 212].

Резултати истраживања су показали да су високе вредности PCT- а регистроване код дела болесника са позитивним хемокултурама и са клиничком сликом септикемије.

С обзиром да се показао као рани маркер бактеријске инфекције, PCT може имати важно место у евалуацији повишене температуре код FUO болесника код којих се сумња на малигну болест [254].

Иако је познато да вредности PCT могу бити повишене код бактеријских инфекција, треба имати у виду да су вредности PCT повишене, пре свега, код постојања системског инфламаторног одговора (SIRS) [211, 212].

У случају постојања бактеријемije без постојања имунско-метаболичких манифестација које су одлика SIRS, вредности PCT- а могу бити ниске [213, 214, 215].

Повишене вредности PCT- а нису регистроване код вирусних инфекција у нашем узорку, што је у складу са резултатима других аутора. Сматра се да синтеза IFN α , код вирусних инфекција, утиче на инхибицију синтезе TNF α , што онемогућава синтезу PCT- а [216].

Постоје подаци у литератури који указују да вредности PCT- а могу бити повишене код болесника без верификоване инфекције, па су овакве вредности забележене код веома тешких стања, као што су: кардиогени шок, панкреатитис, рамбдомиолиза, паранеопластични синдром, опсежне хируршке операције, емболизација плућа, акутно попуштање јетре и бубрега итд [217, 218].

Оно што одликује овако тешка клиничка стања јесте активација читаве каскаде догађаја који учествују у настанку цитокинске олује, а по својим механизмима се не разликују од сепсе [219, 220].

Телије неспецифичног имунског одговора на својој површини садрже рецепторе који препознају делове микроорганизама (PAMPs), али, такође, препознају ендogene молекуле који се ослобађају при оштећењу ткива код већ наведених тешких стања [221, 222].

Ендогени молекули који настају код оштећења ткива називају се DAMPs (енгл. *damage-associated molecular patterns*) молекули [223].

Препознањем DAMPs настаје најпре експресија гена, а затим и синтеза цитокина који учествују у цитокинској олуји, што води ка развоју системског инфламаторног одговора и мултиорганске дисфункције која се патогенетски не разликује од сепсе, чиме се могу и објаснити високе вредности PCT код оваквих стања [224, 225].

5.2. Значај циљаних дијагностичких процедура у евалуацији FУO болесника

Након неспецифичних лабораторијских анализа које су се рађене рутински код сваког болесника у оквиру истраживања, ради даље евалуације фебрилности изводиле су се циљане дијагностичке процедуре. Оне су обухватале циљане лабораторијске анализе, визуализирајуће технике и инвазивне дијагностичке процедуре.

Највише удела у постављању дијагнозе код болесника са нејасним фебрилним стањем у групи циљаних лабораторијских параметара, имале су бактериолошке анализе. Бактериолошке анализе представљају један од рутинских прегледа који се уобичајено изводе код фебрилних болесника. Поред директне микроскопије која је значајна у идентификацији различитих патогена, у циљу култивисања бактерија, врши се засејавање на посебне врсте селективних подлога. Извођење бактериолошких дијагностичких процедура омогућило је постављање дијагнозе код 17 (14,04%) болесника. У највећем броју, хемокултурама су изоловани грам позитивни и грам негативни патогени, чиме је омогућено адекватно лечење ендокардитиса, септикемија и локализованих инфекција у виду гнојних колекција.

Највише удела у постављању дијагнозе у групи визуализирајућих процедура, имали су ехосонографски прегледи различитих анатомских локализација. Фокалне промене у виду примарних или секундарних тумора, као и апсцесне колекције дијагностиковане су у највећем броју помоћу ехосонографског прегледа абдомена, а код једног дела болесника и ехосонографским прегледом мале карлице. Ехосонографским прегледом срца, ендокардитис је код највећег броја оболелих дијагностикован на митралном ушћу. Компјутеризованом томографијом су у подједнаком броју биле дијагностиковане фокалне промене СТ прегледом абдомена и мале карлице, као и СТ прегледом грудног коша. И ако су бројни аутори у протеклој деценији указали на значај PET/CT са F-18 FDG у евалуацији нејасних фебрилних стања, ова дијагностичка метода, изведена је на малом броју болесника у нашем истраживању, због чега нема адекватно место.

5.3. Значај цитокинског профила у евалуацији FUO болесника

Иако је у последњих неколико деценија дошло до развоја савремених дијагностичких процедура, фебрилна стања нејасног порекла и даље представљају дијагностички изазов, због чега постоји стална потреба за новим истраживањима.

Откривено је да цитокини посредују у интрацелуларној комуникацији између имунског и нервног система, што резултује настаком фебрилности различите етиологије, због чега је цитокински профил био предмет испитивања у овој студији. Неки од ових солубилних протеина могу имати проинфламаторну или антинфламаторну улогу у зависности од различитих имунских процеса. У нашем истраживању мерене су концентрације Th1 цитокина (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ), Th2 цитокина (IL-13), регулаторних (IL-10), као и IL-33 и секретоване форме ST-2.

Показано је измерени нивои серумских вредности секретоване форме ST-2 могу имати значаја у диференцијалној дијагнози инфективних и неинфективних FUO болесника, док TNF α може бити од значаја у диференцијацији инфективних и појединих група неинфективних FUO болесника. С друге стране измерени нивои серумских вредности IL-1, IL-6, IFN- γ , IL-33 нису показали статистички значајну разлику између појединих група FUO болесника.

5.3.1. Значај фактора некрозе тумора у евалуацији FUO болесника

У циљу евалуације FUO болесника мерени су нивои серумских концентрија TNF α код FUO болесника и код оболелих од акутних инфективних болести који су у истраживању представљали контролну групу. Статистички значајно више вредности достигнуте су у групи малигних болести у односу на групу инфективних болести.

Фактор некрозе тумора представља важан проинфламаторни цитокин, који може да представља везу између инфламације и процеса карциногенезе [250]. Улога TNF α у карциногенези, огледа се у активацији транскрипционог фактора NF-Kb [251]. NF-Kb је одговоран за појачану експресију гена који имају удела у преживљавању, инвазији, пролиферацији, ангиогенези и метастазирању туморских ћелија [252]. У нашем истраживању код дела болесника који су припадали групи малигних болести дијагностиковани су карциноми дојке, јајника, колона и други, а познато је да њихове туморске ћелије могу конститутивно да експримирају TNF α . Већина ћелија са оваквим карактеристикама одговорна је за сталну активацију NF-Kb [253].

За разлику од TNF α , други чланови TNF суперфамилије могу имати супресивну улогу у туморском имунитету. Откривено је да TRAIL (енг. *TNF-related apoptosis-inducing ligand*- TRAIL) може да индукује апоптозу у туморским или измењеним ћелијама али не и у случају здравих ћелија, због чега су рађена клиничка истраживања у циљу лечења тумора [255].

Највиши нивои TNF α у укупном узорку FUO болесника, забележени су код болеснице оболеле од Каstelманове болести, сврстане у групу других болести, у којој су регистроване највише вредности овог проинфламаторног медијатора. Каstelманова болест представља редак лимфопролиферативни поремећај који се дефинише као локализована хиперплазија лимфних фоликула са или без герминативних центара, уз постојање ендотелне хиперплазије [256]. Сматра се да је у патогенези Каstelманове болести веома важну улогу има цитокинска дисфункција проинфламаторних цитокина, где се региструје хиперсекреција IL-6 и TNF α , што је био случај и у нашем истраживању [257].

5.3.2. Улога IL-33 и ST-2 молекула у диференцијалној дијагнози FUO болесника

Анализом цитокинског профила код FUO болесника, указано је на значај солубилног ST-2 у диференцијалној дијагнози дуготрајне фебрилности.

Највећи део сазнања о ST-2 молекулу добијен је на анималним моделима, путем блокаде или делеције ST-2 рецептора (ST-2R). Делецијом или блокадом ST-2R модификује се имунски одговор у Th1/Th17 смеру, а супримира се развој Th2 имунског одговора [226]. У зависности од типа имунског одговора IL-33/ST-2 сигнални пут може имати повољан ефекат или може имати удела у погоршању неких патолошких стања.

Резултати нашег истраживања су показали постојање статистички значајне разлике између групе FUO болесника и контролне групе болесника. Болесници који су испуњавали критеријуме за FUO, имали су повишену телесну температуру у трајању од најмање 21 дан, тако да је након тог временског периода вршено узорковање крви. С друге стране, болесници који су припадали контролној групи, имали су неку од акутних бактеријских или вирусних болести, а узорковање крви је рађено у првих седам дана болести.

У обе групе болесника добијене су повишене вредности концентрације солубилног ST-2 (sST-2) молекула у серуму. Интересантан је податак да су највише вредности sST-2 добијене у контролној групи, која је обухватала болеснике са акутном вирусним или бактеријским обољењима. Такође, између мерених вредности sST-2 у групи FUO болесника и групи болесника са акутном инфективном болести, утврђена је статистички значајна разлика. Повишене вредности IL-33 регистроване су спорадично у групи FUO и вредности су биле приближно једнаке резултатима у контролној групи, без статистичке значајности. Улога sST2 као дијагностичког параметра у испитивању фебрилних стања нејасног порекла и даље представља непознаницу.

Студије су показале да повећане вредности sST-2 у хуманој популацији, могу бити резултат активности проинфламаторних агенаса, као што су: LPS, теихоична киселина и други микробиолошки агенси, што може објаснити високе вредности sST-2 у контролној групи пацијената са краткотрајном инфективном болешћу [227, 228].

Бројни аутори су показали постојање повишених вредности sST-2 у многим акутним инфективним болестима, обухватајући и бактеријске и вирусне болести. *Becerra A.* и коаутори, објавили су истраживање под називом „Повишене вредности солубилног ST-2 код оболелих од денга вируса”, где описују да су повишене вредности sST-2 регистроване код оболелих од денге која припада акутним вирусним болестима [229, 230]. Поред повишених вредности sST-2, описано је и постојање корелације између повишених вредности телесне температуре и вредности sST-2 у серуму, као и присуство корелације са виремијом [229].

Испитивања су рађена и код оболелих од сепсе, где је утврђено одржавање повишених вредности sST-2, без обзира на извор инфекције, као и постојање корелације са степеном инфламације и морталитетом [227].

Слични резултати су објављени и за друге бактеријске инфективне болести, као што је лептоспироза [231].

Поред постојања повишених вредности sST-2 у инфекцији, поставља се питање и какву улогу има овај солубилни протеин. Сматра се да sST-2 има улогу антиинфламаторног медијатора, тако што инхибира сигнализацију *Toll-like* рецептора преко MyD88 и Mal адапторних протеина или путем инхибиције I-кВ због чега настаје нискоходна регулација NF-кВ. [232, 233]

Код експерименталних модела мишева са делецијом ST-2 рецептора (ST-2L), онемогућено је развијање толеранције на ендотоксин, јер ST-2L служи као негативан регулатор, односно блокатор TLR сигналних путева [234]. Антиинфламаторно дејство ST-2 молекула у инфекцији, демонстрирали су 2011. године *Yin H, Li X.Y* и коаутори, користећи експериментални модел миша, коме је уз помоћ LPS-а индукован акутни респираторни дистрес синдром, а затим интраназално апликован Ad-sST-2-Fc [235]. У студији је показано да након апликације Ad-sST-2-Fc настаје значајно смањивање леукоцитне инфилтрације и активности мијелопероксидазе [234]. Високе вредности sST-2-Fc су имале директан утицај и на смањивање транскрипције гена који кодирају проинфламаторне цитокине, као што је TNF α и IL-6 [233]. Откривено је да високе дозе sST-2-Fc супримирају експресију гена за *Toll-like* рецептора-4, али и супримирају нуклеарну транслокацију нуклеарног фактора кВ (NF-кВ) који је познат као најважнији нуклеарни фактор одговоран за продукцију проинфламаторних цитокина [235, 236].

Постоји још једна претпоставка која се односи на антиинфламаторно дејство солубилног ST-2. Сматра се да солубилни ST-2 функционише као рецептор „мамац” (енгл. *decoy*), тако што блокира дејство IL-33 у циркулацији и на тај начин регулише његову биолошку функцију [237]. Везивање IL-33 за рецептор ST-2L омогућава индукцију Th2 цитокина, као што су: IL4, IL5 и IL-13, преко сигналах путева који укључују активацију NF- κ B и MAP киназа, (енгл. *mitogen- activated protein*) [238]. Инхибиторни ефекат солубилног ST-2 се објашњава његовом улогом да везује IL-33 и на тај начин онемогући његово везивање за површину ћелија које учествују у имунском одговору типа 2 и које експримирају ST-2 рецептор, чиме блокира IL-33/ST-2 сигнални пут [239]. У случају акутних инфективних болести, које су у истраживању представљале контролну групу, високе вредности sST-2 имају улогу антиинфламаторног медијатора, што је повољно утицало на трајање болести. С друге стране, болесници који су испунили критеријуме за FUO, имају пролонгиран, хроничан ток болести, који карактеришу ниже вредности sST-2, из чега се може извести закључак да код FUO болесника преовладава проинфламаторни имунски одговор.

Повишене вредности IL-33 регистроване су спорадично између свих група болесника и биле су приближно једнаке, без постојања статистичке значајне разлике. Између серумских вредности IL-33 и вредности солубилног ST-2 у групи инфективних болести постоји негативна корелација, што може бити последица формирања имунских комплекса са ST-2, и његове улоге антагонистичког „мамац” рецептора за IL-33 [240].

Оно што свакако представља веома значајан резултат истраживања је постојање статистички значајне разлике у вредности sST-2 у серуму између групе инфективних и групе неинфективних болести. Показани резултати указују да су вредности sST-2 веће у групи неинфективних у односу на групу инфективних болести. У групи неинфективних болести доминирају реуматолошке болести, а затим следе малигне болести. Такође, у свим групама забележене су повишене вредности IL-33, али без уочене статистичке значајности.

У групи неинфективних болести, највише вредности sST-2, забележене су код реуматолошких болести. Бројни аутори су указују на повишене вредности sST-2 у многим инфламаторним болестима, као што су: васкулитиси, системски еритемски лупус, јувенилни идиопатски артритис, улцерозни колитис и друге болести [241]. Код здравих особа серумске концентрације sST-2 су испод детектабилног нивоа, док код

многих аутоимунских болести корелирају са активношћу и тежином таквих стања [242]. Повишене вредности sST-2 забележене су код новодијагностикованих болесника са васкулитисом, пре свега у активној фази болести, док су вредности у инактивној фази биле значајно ниже, на основу чега је изведен закључак да постоји значајна корелација између јачине инфламаторног одговора и вредности sST-2 [243]. Сличне резултате показала је и студија на оболелима од системског еритемског лупуса, која је показала корелацију повишених вредности sST-2 са параметрима који прате степен активности патолошког процеса [244]. Поред повишених вредности sST-2, на експерименталним моделима реуматоидног артритиса код мишева, доказан је његов антиинфламаторни ефекат. Утврђено је да апликација sST2 драматично утиче на тежину клиничке слике, тако што редукује ћелијску инфилтрацију у зглобовима, синовијалну хиперплазију и ерозију зглобова, јер инхибира ослобађање проинфламаторних цитокина [245]. Значајно место међу проинфламаторним цитокинима у реуматоидном артритису има и IL-33, јер је доказана његова експресија у синовијалној течности и експерименталном артритису, због чега поспешује инфламаторни одговор [246]. Антиинфламаторно деловање sST-2 омогућава блокаду IL-33/ST-2 сигналног пута, тако што представља антагонистички рецептор мамац за IL-33. Доказано је и да делеција гена за ST-2 омогућава продукцију проинфламаторних цитокина неспецифичне имуности који индукују развој инфламаторног Th1/Th17 имунског одговора [165].

Поред реуматолошких болести, повишене вредности sST-2 регистроване су и у групи малигнух болести. Болесници који су припадали овој групи представљали су у највећем броју новооткривене болеснике, међу којима је код једног дела малигнитет дијагностикован у стадијуму дисеминације.

Резултати истраживања су показали повишене вредности нивоа sST2 у групи малигнух болести код FUO болесника, у односу на групу инфективних болести, уз достигнуту статистичку значајност. Претходно је описано да повишена вредност sST-2 има антиинфламаторни ефекат код многих реуматолошких болести и инфективних болести, међутим, досадашња истраживања указују на другачију улогу IL-33/ST-2 сигналног пута код малигнух болести.

Истраживања која су објављена током 2011. године су показала да код ST2 *knockout* мишева, настаје супримирање даље туморске прогресије [247].

Као што је приказано на примеру реуматолошких болести, IL-33/ST-2 сигнални пут може има протективну и антиинфламаторну улогу, тако што појачава Th2 имунски одговор, а супримира Th1 одговор [248].

Главну улогу у туморском имунитету има Th1/Th17 имунски одговор, јер обезбеђује јак цитотоксични CD8⁺ (CTL) одговор. CTL убијају потенцијално малигне ћелије које експримирају пептиде пореклом од мутантних целуларних протеина или онкогених вирусних протеина, што је удружено са туморском регресијом. Поред Th1/Th17 имунског одговора, уочено је да се код ST-2 *knockout* мишева појачава цитотоксична активност природних ћелија убица (NK) у оквиру неспецифичне имуности [165].

С друге стране, Th2 имунски одговор који је својствен IL-33/ST-2 сигналном путу има удела у продукцији фактора раста и цитокина који поспешују раст тумора и метастазирање [247]. Откривено је да примена IL-33 на експерименталном моделу мишева поспешује туморски раст и инхибира неспецифични антиимунски имунски одговор редукуцијом броја NK ћелија.

Даља истраживања, која су објављена током 2014. године, показала су да IL-33 има директан утицај на развој неоангиогенезе код тумора дојке, тако што повећава број CD31+, ћелија које експримирају α -SMA ћелија, као однос CD31/ α -SMA, а истраживање, објављено 2015. године, показало је да на прогресију карцинома дојке важан утицај има IL-33/ST-2 сигнални пут, јер појачава експресију фактора VEGF који је одговоран за процес ангиогенезе и слабљење туморске некрозе [170, 249].

Негативна корелација забележена је између серумских вредности IL-33 и вредности солубилног ST-2 у групи инфективних болести, што може бити последица формирања имунских комплекса IL-33/ST-2. Сматра се да sST-2 има улогу антагонистичког ”мамац” рецептора за IL-33[240].

С друге стране, у случају неинфективних болести код FUO болесника, добили смо позитивну корелацију IL-33 и солубилног ST-2, што се може објаснити превагом проинфламаторног дејства IL-33 над sST-2, пре свега, захваљујући малигним болестима.

Приказани резултати су указали да sST-2 има своје место у диференцијалној дијагнози фебрилних стања нејасне етиологије, а посебно у евалуацији инфективних и

неинфективних болести. Највише вредности FUO болесника, уз достигнуту статистичку значајност, забележене су у групи реуматолошких болести, због чега sST-2, у случају фебрилних стања непознатог узрока, може указивати на реуматолошке болести.

С обзиром на резултате нашег истраживања овај солубилни цитокин може имати улогу дијагностичког маркера код FUO болесника.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Резултати истраживања показују да клиничке манифестације и неспецифичне лабораторијске анализе имају своје место у диференцијалној дијагнози нејасних фебрилних стања. Анализом проинфламаторних и антинфламаторних медијатора у серуму код FUO болесника, уочен је јасан статистички значај појединих медијатора, због чега они могу имати важну улогу у диференцијацији инфективних и појединих неинфективних група. С обзиром да диференцијална дијагноза обухвата преко 200 различитих клиничких ентитета, а број недијагностикованих случајева FUO у новијим истраживањима се креће до 30%, значај истраживања је да олакша постављање дијагнозе, скрати трајање хоспитализације и смањи обим извођења дијагностичких процедура.

У складу са задатим циљевима извели смо следеће закључке:

1. Неинфективне болести представљају чешћи узрок фебрилности непознатог порекла у односу на инфективне болести.
2. У односу на све анализиране групе болести, инфективне болести представљају најчешћи узрок фебрилности непознатог узрока.
3. Постоји разлика у учесталости одређених клиничких ентитета који се испољавају као FUO у популацији старијој и млађој од 65. године живота, као и између женског и мушког пола.
4. Постоји разлика у испољавању клиничких симптома и знакова између групе инфективних и појединих група неинфективних болести.
5. Вредности Ц-реактивног протеина и прокалцитонина су статистички значајно веће у групи инфективних у односу на групу неинфективних болести.
6. Вредности феритина су статистички значајно веће у групи неинфективних у односу на групу инфективних болести код болесника који се презентују као фебрилно стање непознатог порекла.
7. Не постоји статистички значајна разлика у основним хематолошким анализама између групе инфективних и појединих група неинфективних узрочника фебрилних стања непознате етиологије.
8. Највише удела у постављању дијагнозе код болесника са непознатим фебрилним стањем имале су бактериолошке анализе.

9. Ехосонографски прегледи су имали највише удела у постављању дијагнозе код болесника са фебрилним стањем непознатог порекла, у односу на друге визуализирајуће процедуре.
10. Солубилни ST-2 може имати улогу дијагностичког маркера у евалуацији инфективних и неинфективних болести, а посебно у диференцијацији реуматолошких у односу на друге клиничке ентитете који се презентују као непознато фебрилно стање.

6.1. Скраћенице

Ad-sST2-Fc	енгл. <i>adenovirus-mediated sST2-Fc gene transfer</i>
AF	алкална фосфатаза
AFP	алфа-фетопротеин
ALT	аланин трансаминаза (енгл. <i>alanine aminotransferase</i>)
AMA	антимитохондријална антитела
ANA	антинуклеусна антитела
AP-1	активатор протеин (енгл. <i>Activator protein 1</i>)
AST	аспартат трансаминаза (енгл. <i>aspartate transaminase</i>)
AST- O	антистрептолизински O титар
avg	средња вредност
°C	степен Целзијуса
Ba	базофили
B.B	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Bcl-2	енгл. <i>B-cell lymphoma 2</i>
BSA	албумин телећег серума (енгл. <i>bovine serum albumin</i>)
cANCA	антинеутрофилна антитела - цитоплазматски тип имунофлуоресценције
CA 19	канцер антиген 19
CA 125	канцер антиген 125
CD	енгл. <i>cluster of differentiation</i>
CEA	карциноембрионални антиген
СК	креатин киназа
СК-ММ	креатин киназа ММ изоензим
СК-МВ	креатин киназа МВ изоензим
СК-ВВ	креатин киназа ВВ изоензим

CMV	цитомегаловирус
CMIA	енгл. <i>California Medical Instrumentation Association</i>
COX2	циклооксигеназа- 2 (енгл. <i>cyclooxygenase-2</i>)
ConA	конкавалин А
CRP	ц - реактивни протеин
CT	компјутеризована томографија (енгл. <i>computed tomography</i>)
CTL	цитотоксични Т лимфоцити (енгл. <i>Cytotoxic T Lymphocytes</i>)
DAMPs	молекулски образци оштећених ћелија (енгл. <i>damage-associated molecular patterns</i>)
DC	дендритичне ћелије (енгл. <i>dendritic cells</i>)
DIK	дисеминована интраваскуларна коагулација
ELISA	енгл. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EP3	простагландин Е ₂ рецептор 3
EBV	<i>Epstein-barr virus</i>
EBNA	<i>Epstein Barr</i> -ов нуклеарни антиген
Eo	еозинофили
Er	еритроцит
¹⁸F-FDG	<i>2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose</i>
fT3	тријодтиронин
fT4	тироксин
FUO	фебрилна стања непознатог узорка (енгл. <i>Fever of unknown origin</i>)
gamma GT	гама- глутамил- транспептидаза
GIT	гастроинтестинални тракт
Gr	гранулоцити
HAV	хепатитис А вирус
HBsAg	хепатитис Б вирус

HCV	хепатитис Ц вирус
Hgb	хемоглобин
HIV	вирус хумане имунодефицијенције (енгл. <i>Human immunodeficiency virus</i>)
HHV-6	хумани херпес вирус 6
IFCC	енгл. <i>The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IFN-γ	интерферон- γ (енгл. <i>Interferon-γ</i>)
IL	интерлеукин (енгл. <i>interleukin</i>)
IL-1Ra	IL-1 рецептор антагонист
IRAK	IL-1R-удружена киназа (енгл. <i>IL-1R-associated kinase</i>)
IκBα	инхибитор NF- κ B- α
ITU	инфекције мокраћних путева (енгл. <i>Infectio tractus urinarii</i>)
КЦ	клинички Центар
Le	леукоцит
LDH	лактат дехидрогеназа
LPS	липополисахарид (енгл. <i>lipopolysaccharide</i>)
Ly	лимфоцити
MAP	енгл. <i>mitogen- activated protein</i>
mcl- 1	енгл. <i>Myeloid Cell Leukemia 1</i>
MHC	енгл. <i>major histocompatibility complex</i>
Mo	моноцити
MRI	нуклеарна магнетна резонанца (енгл. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MyD88	енгл. <i>myeloid differentiation primary-response protein 88</i>
M. pneumoniae	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
NAD/NADH	никотинамид аденин динуклеотид (енгл. <i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>)

NFκB	нуклеарни фактор-κB (енгл. <i>nuclear factor-κB</i>)
NK ћелије	урођено убилачке ћелије (енгл. <i>Natural killer cells</i>)
NKT ћелије	урођено убилачке ћелије Т ћелије (енгл. <i>Natural killer T cells</i>)
NHL	неходжкински (енгл. <i>non-Hodgkin's</i>)
NSAID	нестероидни антиинфламаторни лекови
PAMPs	молекулски образци групе патогена (енгл. <i>pathogen-associated molecular patterns</i>)
pANCA	антинеутрофилна антитела-перинуклеусни тип флуоресценције
PBS	енгл. <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PCR	реакција ланчане полимеризације (енгл. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PCT	прокалцитонин
PET	позитронска емисиона томографија (енгл. <i>Positron emission tomography</i>)
PGE2	простагландин Е2
pim- 1	енгл. <i>Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase</i>
POCT	кинетички поступак (енгл. " <i>point of care</i> ")
PSA	специфични антиген простате
RA	реуматоидни артритис (енгл. <i>Rheumatoid arthritis</i>)
RANK	активатор рецептора нуклеарног фактора капа В (енгл. <i>receptor activator of nuclear factor kappa B</i>)
RES	ретикулоендотелни систем
RF	реума фактор
RNK	рибонуклеинска киселина (енгл. <i>Ribonucleic acid</i>)
serr	стандардна грешка (енгл. <i>standard error</i>)
SE	брзина седиментације
SD	стандардна девијација (енгл. <i>standard deviation</i>)

SIRS	системски инфламаторни одговор
SLE	системски еритемски лупус (енгл. <i>Systemic lupus erythematosus</i>)
STAT3	енгл. <i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
ЦНС	централни нервни систем
ST-2	енгл. <i>Suppression of tumorigenicity 2</i>
TBC	туберкулоза
TGF-β	трансформишући фактор раста- β (енгл. <i>transforming growth factor-β</i>)
Th	помагачки Т лимфоцити (енгл. <i>T helper</i>)
TIR8	енгл. <i>Toll IL-1R-8</i>
TLRs	рецептори слични Toll -у (енгл. <i>Toll-like receptors</i>)
TNF-α	фактор некрозе тумора- α (енгл. <i>tumor necrosis factor-α</i>)
TRAF6	енгл. <i>tumour necrosis factor receptor-associated factor-6</i>
Tr	тромбоцити
TRACE	енгл. <i>time resolved amplified cryptate emission</i>
TSH	тиреостимулишући хормон

7. ЛИТЕРАТУРА

- [1]. PA M. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 765-76.
- [2]. Dinarello CA PR. Fever and hyperthermia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 86-91.
- [3]. Mackowiak PA. Concepts of fever. Archives of internal medicine. 1998;158(17):1870-81.
- [4]. Avery DH, Shah SH, Eder DN, Wildschiodtz G. Nocturnal sweating and temperature in depression. Acta psychiatrica Scandinavica. 1999;100(4):295-301.
- [5]. Dinarello CA, Gatti S, Bartfai T. Fever: links with an ancient receptor. Current biology : CB. 1999;9(4):R147-50.
- [6]. Joosten LA, Netea MG, Dinarello CA. Interleukin-1beta in innate inflammation, autophagy and immunity. Seminars in immunology. 2013;25(6):416-24.
- [7]. Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. Journal of endotoxin research. 2004;10(4):201-22.
- [8]. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. The Journal of infectious diseases. 1999;179 Suppl 2:S294-304.
- [9]. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2012. x, 545 p. p.
- [10]. Janeway C. Immunobiology : the immune system in health and disease. 6th ed. New York: Garland Science; 2005. xxiii, 823 p. p.
- [11]. Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C. Janeway's immunobiology. 8th ed. New York: Garland Science; 2012. xix, 868 p. p.

- [12]. Hasday JD, Thompson C, Singh IS. Fever, immunity, and molecular adaptations. *Comprehensive Physiology*. 2014;4(1):109-48.
- [13]. Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282(16):11613-7.
- [14]. Hou CC, Lin H, Chang CP, Huang WT, Lin MT. Oxidative stress and pyrogenic fever pathogenesis. *European journal of pharmacology*. 2011;667(1-3):6-12.
- [15]. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature reviews Immunology*. 2015;15(6):335-49.
- [16]. Zhang Z-H, Yu Y, Wei S-G, Nakamura Y, Nakamura K, Felder RB. EP3 receptors mediate PGE2-induced hypothalamic paraventricular nucleus excitation and sympathetic activation. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(4):H1559.
- [17]. Mackowiak PA. Assaulting a physiological response. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24(6):1214-6.
- [18]. Mackowiak PA, Wasserman SS. Physicians' perceptions regarding body temperature in health and disease. *Southern medical journal*. 1995;88(9):934-8.
- [19]. E E-P. Opšti fizički pregled. In: Stajić M GR, editor. *Klinička propedeutika*. Beograd: Savremena administracija; 2001. p. 19-25.
- [20]. Keefer CS, Leard SE. *Prolonged and perplexing fevers*. [1st ed. Boston,: Little; 1955. xiv, 248 p. p.
- [21]. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40:1-30.
- [22]. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Current clinical topics in infectious diseases*. 1991;11:35-51.
- [23]. M. P. Febrilno stanje nepoznatnog uzroka. . In: *bolesti Kzi*, editor. *Infektivne bolesti*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2013:. p. 443-7.

- [24]. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *Journal of internal medicine*. 2003;253(3):263-75.
- [25]. Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(4):1137-87, xi.
- [26]. Ergonul O, Willke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of 'fever of unknown origin': limitations and opportunities. *The Journal of infection*. 2005;50(1):1-5.
- [27]. Finch RG DG, Čivljak R. Fever of unknown origin. In: Begovac J BD, Lisić M, editor. *Infectology*. Zagreb: Profil International; 2006. p. 123–7.
- [28]. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine*. 1982;61(5):269-92.
- [29]. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *The New England journal of medicine*. 2013;368(3):197-9.
- [30]. Gleckman RA, Esposito AL. Fever of unknown origin in the elderly: diagnosis and treatment. *Geriatrics*. 1986;41(3):45-7, 50-2.
- [31]. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2006;38(8):632-8.
- [32]. Chan-Tack KM CB, Bartlett J, Sanders CV, Talavera F. Fever unknown origin: Medscape from WebMD; 2011 [cited 2012 8 July 2012].
- [33]. M. P. Febrilno stanje nepoznatnog uzroka. . In: bolesti Kzi, editor. *Infektivne bolesti*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004. p. 387-91.
- [34]. Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(4):867-915, vii.
- [35]. Li WG, Nie WM, Fan R, Qin EQ, Tu B, Zhao M. [Diagnostic analysis of hospitalized patients with fever of unknown origin at department of infectious diseases]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2011;91(9):604-7.

- [36]. Zhou W, Tan X, Li Y, Tan W. Human herpes viruses are associated with classic fever of unknown origin (FUO) in Beijing patients. *PloS one*. 2014;9(7):e101619.
- [37]. Petelin A, Johnson DH, Cunha BA. Fever of unknown origin (FUO) due to systemic lupus erythematosus (SLE) presenting as pericarditis. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2013;42(2):152-3.
- [38]. Cunha BA, Hage JE, Nouri Y. Recurrent fever of unknown origin (FUO): aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Heart & lung : the journal of critical care*. 2012;41(2):177-80.
- [39]. G N. Polymyalgia rheumatica. 2008. In: *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press,. 1.; [77-9]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8>.
- [40]. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, Marks SD, Pilkington CA, Roebuck DJ, et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(9):2476-85.
- [41]. Bosnic D, Baresic M, Padjen I, Balenovic A, Zarkovic K, Anic B. Fever of unknown origin: large vessel vasculitis diagnosed by PET/CT. *Rheumatology international*. 2013;33(9):2417-21.
- [42]. Cid H-Ra. Polyarteritis Nodosa. 2008. In: *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press,. 1.; [87-90]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8>.
- [43]. Crispin JC, Martinez-Banos D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine*. 2005;84(6):331-7.
- [44]. Amital AEaH. Adult Still Disease. 2008. In: *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press,. 1.; [25-9]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8>.
- [45]. Cunha BA. Fever of unknown origin in malignancies. In: Cunha BA, editor. *Fever of Unknown Origin*. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 27–34.

- [46]. Cunha BA, Hamid N, Krol V, Eisenstein L. Fever of unknown origin due to preleukemia/myelodysplastic syndrome: the diagnostic importance of monocytosis with elevated serum ferritin levels. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2006;35(4):277-82.
- [47]. BA. Cunha. Fever in malignant disorders. *Infct Dis Pract* 2004;26:335-6.
- [48]. Dominguez A, Pena JM, Barbado FJ, Gonzalez JJ, del Arco A, Vazquez JJ. [Prolonged course fever as presentation form of Crohn's disease]. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain : 1984)*. 1990;7(1):39-41.
- [49]. Esiyok AU, Yavasoglu I, Sargin G, Coskun A, Kadikoylu G, Meteoglu I, et al. A rare etiology of fever of unknown origin: Ulcerative colitis. *European Geriatric Medicine*.4(6):414-5.
- [50]. M L. Kliničke karakteristike infektivnih bolesti. In: Begovac J BD, Lisić M, editor. *Infektologija*. Zagreb: Profil International; 2006.
- [51]. Bošnjak-Petrović V VM. Grudni koš i pluća. In: Stajić M GR, editor. *Klinička propedeutika*. Beograd: Savremena administracija; 2001. p. 91-4.
- [52]. Stajić M GR. Abdomen. In: Stajić M GR, editor. *Klinička propedeutika*. Beograd: Savremena administracija; 2001. p. 91-4.
- [53]. de Leon DG, Shifteh S, Cunha BA. FUO due to sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2004;33(2):124-9.
- [54]. Filipović N DN. Osnovna obeležja građe i funkcije lokomotornog sistema. In: D. M, editor. *Propedeutika interne medicine*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2002. p. 211-5.
- [55]. Turkulov V, Brkic S, Sevic S, Maric D, Tomic S. Fever of unknown origin in elderly patients. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2011;139(1-2):64-8.
- [56]. M. Č. Bolesti hematopoeznih organa. In: D. M, editor. *Interna medicina*. Beograd Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2003. p. 976-83.

- [57]. Cunha BA. Nonspecific test in the diagnosis of fever of unknown origin. In: Cunha BA, editor. Fever of Unknown Origin. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 151-9.
- [58]. V. N. Poremećaj bele loze. In: Beselin Č, Cvetković, Đorđević, Đorđević-Denić i autori., editor. Specijalna patološka fiziologija. Beograd: Data Status; 2008. p. 9-25.
- [59]. Aster J KVIE. Red cells and bleeding disorders. White cells, lymph nodes spleen, and thymus. . In: Catran RSK, V. Robbins, S.L, editor. Robbins Pathologic basis of disease. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1999.
- [60]. Caudel CA. Disorders of white blood cells and lymphoid tissues. In: . In: C.M. EP, editor. Pathophysiology; Concepts of altered health states, . Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1998.
- [61]. J. GK. The red blood cells and alteration in oxygen transport. In: C.M. EP, editor. Pathophysiology; Concepts of altered health states, . Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1998.
- [62]. Frontiera M, Myers AM. Peripheral blood and bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. The Western journal of medicine. 1987;147(2):157-60.
- [63]. G. ČMJ. Prevencija i lečenje infekcija u malignim oboljenjima krvi. Beograd Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999.
- [64]. AckermanSJ BJ. Eosinophilia, Eosinophila-associated disease, chronic eosinophilic leukemia, and Hypereosinophilic Syndromes. In: Hoffman R BE, Shattil SJ, et al. , editor. Hematology basic principles and practise Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 763-86.
- [65]. Parker RI MD. Basophils, Mast Cells, and Systemic Mastocytosis. In: Hoffman R BE, Shattil SJ, et al. , editor. Hematology basic principles and practise Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 911-28.
- [66]. S. S. Hematologija. . Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989.
- [67]. Williams WJBE, Erslev A.J and Lichtman, M.A Hematology. W.J. W, editor. New York, St. Louis, San Francisco: Mc Graw-Hill publishing company; 1990.

- [68]. D R. Hematologic manifestations of infectious disease. In: Hoffman R BE, Shattil SJ, et al. , editor. Hematology basic principles and practise Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2420-30.
- [69]. Prokocimer M, Potasman I. The added value of peripheral blood cell morphology in the diagnosis and management of infectious diseases--part 1: basic concepts. Postgraduate medical journal. 2008;84(997):579-85.
- [70]. Г. М. Молекуларне основе примарне хемостазе и тромбозе. In: Марисављевић Д МБ, и аутори, editor. Клиничка хематологија. Београд: Завод за уџбенике; 2012. p. 706-11.
- [71]. И. Е. Савремена сазнања о тромбофилији. In: Дреџун В ПН, Бабић М, Стожинић С. И.П., editor. Интерна медицина-изабрана поглавља. 1. Београд: Обележја, Библиотека Хипократ 2000. p. 199-216.
- [72]. Marks P RD. Hematologic manifestation of systemic disease: infection, chronic inflammation, and cancer. 2008. In: Hematology, Basic Principles and Practice [Internet]. London: Churchill Livngston. 5th. [2309-19]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8>.
- [73]. Aref S, Sleem T, El Menshawy N, Ebrahiem L, Abdella D, Fouda M, et al. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. Hematology (Amsterdam, Netherlands). 2009;14(5):277-81.
- [74]. D R. Hematologic manifestations of infectious disease. 2005. In: Hematology, Basic Principles and Practice [Internet]. London: Churchill Livngston. 4th. [2420-30]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8>.
- [75]. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. Journal of internal medicine. 2008;264(4):295-314.
- [76]. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. Current opinion in lipidology. 2009;20(3):182-9.
- [77]. Reiner Ž VB, Gamulin S, i sar. Poremećaj funkcije hepatobilijarnog sistema. In: Gamulin. S MM, Krvavica R i sar. , editor. Patofiziologija. Zagreb: Med. naklada; 1995.

- [78]. Sherlock S DJ. Diseases of the liver and biliary system. London: Blackwell Science; 1997.
- [79]. Stadhouders AM, Jap PH, Winkler HP, Eppenberger HM, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase: a major constituent of pathological inclusions seen in mitochondrial myopathies. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1994;91(11):5089-93.
- [80]. Nigro G, Comi LI, Limongelli FM, Giugliano MA, Politano L, Petretta V, et al. Prospective study of X-linked progressive muscular dystrophy in Campania. Muscle & nerve. 1983;6(4):253-62.
- [81]. Rajappa M, Sharma A. Biomarkers of cardiac injury: an update. Angiology. 2005;56(6):677-91.
- [82]. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. Rheumatic diseases clinics of North America. 2002;28(4):723-41.
- [83]. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. Muscle & nerve. 2002;26(1):141-4.
- [84]. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1996;22(4):642-9.
- [85]. Miao P, Sheng S, Sun X, Liu J, Huang G. Lactate dehydrogenase A in cancer: a promising target for diagnosis and therapy. IUBMB life. 2013;65(11):904-10.
- [86]. Б. Д. Лабораторијска дијагностика анемија. In: Марисављевић Д МБ, и аутори, editor. Клиничка хематологија. Београд: Завод за уџбенике; 2012. p. 197-212.
- [87]. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. Cancer cell. 2006;9(6):425-34.
- [88]. El Mjiyad N, Caro-Maldonado A, Ramirez-Peinado S, Munoz-Pinedo C. Sugar-free approaches to cancer cell killing. Oncogene. 2011;30(3):253-64.

- [89]. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer cell*. 2012;21(3):297-308.
- [90]. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(7):2325-9.
- [91]. Agarwal S, Akbas N, Soundar EP, Gonzalez G, Devaraj S. Validation of the procalcitonin (PCT) assay: Experience in a pediatric hospital. *Clinical biochemistry*. 2015;48(13-14):886-90.
- [92]. Mathew B, Roy DD, Kumar TV. The use of procalcitonin as a marker of sepsis in children. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(2):305-7.
- [93]. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Annals of laboratory medicine*. 2014;34(4):263-73.
- [94]. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(5):426-35.
- [95]. Kaczka K, Mikosinski S, Fendler W, Celnik A, Pomorski L. Calcitonin and procalcitonin in patients with medullary thyroid cancer or bacterial infection. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2012;21(2):169-78.
- [96]. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewelin P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology*. 1972;25(4):326-9.
- [97]. Levi S, Arosio P. Mitochondrial ferritin. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(10):1887-9.
- [98]. Levi S, Corsi B, Bosisio M, Invernizzi R, Volz A, Sanford D, et al. A Human Mitochondrial Ferritin Encoded by an Intronless Gene. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(27):24437-40.
- [99]. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002;99(10):3505-16.

- [100]. Damade R, Rosenthal E, Cacoub P. [Hyperferritinemia]. *Annales de medecine interne*. 2000;151(3):169-77.
- [101]. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn MF, et al. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(5):890-5.
- [102]. Higashi S, Ota T, Eto S. Biochemical analysis of ferritin subunits in sera from adult Still's disease patients. *Rheumatology international*. 1995;15(2):45-50.
- [103]. Vignes S, Le Moel G, Fautrel B, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(5):347-50.
- [104]. Hazard JT, Drysdale JW. Ferritinaemia in cancer. *Nature*. 1977;265(5596):755-6.
- [105]. Broxmeyer HE, Williams DE, Geissler K, Hangoc G, Cooper S, Bicknell DC, et al. Suppressive effects in vivo of purified recombinant human H-subunit (acidic) ferritin on murine myelopoiesis. *Blood*. 1989;73(1):74-9.
- [106]. Broxmeyer HE, Lu L, Bicknell DC, Williams DE, Cooper S, Levi S, et al. The influence of purified recombinant human heavy-subunit and light-subunit ferritins on colony formation in vitro by granulocyte-macrophage and erythroid progenitor cells. *Blood*. 1986;68(6):1257-63.
- [107]. Broxmeyer HE, Cooper S, Levi S, Arosio P. Mutated recombinant human heavy-chain ferritins and myelosuppression in vitro and in vivo: a link between ferritin ferroxidase activity and biological function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(3):770-4.
- [108]. Gray CP, Franco AV, Arosio P, Hersey P. Immunosuppressive effects of melanoma-derived heavy-chain ferritin are dependent on stimulation of IL-10 production. *International journal of cancer*. 2001;92(6):843-50.
- [109]. Hann HL, Stahlhut MW, Millman I. Human ferritins present in the sera of nude mice transplanted with human neuroblastoma or hepatocellular carcinoma. *Cancer research*. 1984;44(9):3898-901.

- [110]. Cazzola M, Arosio P, Bellotti V, Bergamaschi G, Dezza L, Iacobello C, et al. Immunological reactivity of serum ferritin in patients with malignancy. *Tumori*. 1985;71(6):547-54.
- [111]. Lukina EA, Levina AA, Mokeeva RA, Tokarev Yu N. The diagnostic significance of serum ferritin indices in patients with malignant and reactive histiocytosis. *British journal of haematology*. 1993;83(2):326-9.
- [112]. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochimica et biophysica acta*. 2010;1800(8):760-9.
- [113]. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Seminars in hematology*. 2009;46(4):387-93.
- [114]. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2007;6(7):457-63.
- [115]. Hintze KJ, Theil EC. Cellular regulation and molecular interactions of the ferritins. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2006;63(5):591-600.
- [116]. Weinberg ED, Miklossy J. Iron withholding: a defense against disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2008;13(4):451-63.
- [117]. Wesselius LJ, Nelson ME, Skikne BS. Increased release of ferritin and iron by iron-loaded alveolar macrophages in cigarette smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;150(3):690-5.
- [118]. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(10):3070-80.
- [119]. Kirchbaum B. Profiling hemodialysis patients with high ferritin levels. *Clinical nephrology*. 2001;56(2):117-23.
- [120]. Kirschbaum B. Serial ferritin concentrations in hemodialysis patients receiving intravenous iron. *Clinical nephrology*. 2002;57(6):452-6.

- [121]. Lin TJ, Liao LY, Lin SY, Lin CL, Chang TA. Influence of iron on the severity of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(30):4897-901.
- [122]. Hoffman MJ, Bhatia R. Use of Microbiological Cultures in the Hospitalized Patient. *Hospital Medicine Clinics*. 2015;4(1):23-33.
- [123]. Balsam J, Ossandon M, Bruck HA, Lubensky I, Rasooly A. Low-cost technologies for medical diagnostics in low-resource settings. *Expert opinion on medical diagnostics*. 2013;7(3):243-55.
- [124]. Gan SD, Patel KR. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(9):e12.
- [125]. Ristić S P-SD, Tošović D. . Tumorski markeri. *Biomedicinska istraživanja* 2013;4(2):48-60.
- [126]. Agostini S, Mancuso R, Baglio F, Cabinio M, Hernis A, Costa AS, et al. High avidity HSV-1 antibodies correlate with absence of amnesic Mild Cognitive Impairment conversion to Alzheimer's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*.
- [127]. Khalil MM, Elmaraghy AA, Yousef YR. Could chest ultrasonography replace routine chest X-rays in mechanically ventilated patients? *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2015;64(4):857-63.
- [128]. P. R. Dijagnostika disajnih organa. In: D. M, editor. *Interna medicina*. Beograd Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2003. p. 338-405.
- [129]. Mahravan E, Naderan H, Damangir E. Frequency and wavelength prediction of ultrasonic induced liquid surface waves. *Ultrasonics*. 2016;72:184-90.
- [130]. P.E.S.Palmer. *Osnove ultrazvuka. Ultrazvučna dijagnostika*. Ženeva: Svetska zdravstvena organizacija; 2003. p. 1-17.
- [131]. Hu T, Liu J, Guan W, Zhang L, Jiang S, Chen B, et al. CT findings of severe dengue fever in the chest and abdomen. *Radiology of Infectious Diseases*. 2015;2(2):77-80.

- [132]. Uccella L, Zoia C, Perlasca F, Bongetta D, Codeca R, Gaetani P. Mild Traumatic Brain Injury in Patients on Long-Term Anticoagulation Therapy: Do They Really Need Repeated Head CT Scan? *World neurosurgery*. 2016;93:100-3.
- [133]. Guneyli S, Erdem CZ, Erdem LO. Magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Clinical imaging*. 2016;40(4):601-9.
- [134]. Shin HJ, Kim KA, Kim BH, Lee JK, Park YS, Lee J, et al. Benign enhancing components of mature ovarian teratoma: magnetic resonance imaging features and pathologic correlation. *Clinical imaging*. 2016;40(6):1156-61.
- [135]. Albano D, La Grutta L, Grassedonio E, Patti C, Lagalla R, Midiri M, et al. Pitfalls in whole body MRI with diffusion weighted imaging performed on patients with lymphoma: What radiologists should know. *Magnetic resonance imaging*. 2016;34(7):922-31.
- [136]. Basu S, Ranade R. 18-Fluoro-deoxyglucose-PET/Computed Tomography in Infection and Aseptic Inflammatory Disorders: Value to Patient Management. *PET clinics*. 2015;10(3):431-9.
- [137]. Albano D, Patti C, La Grutta L, Agnello F, Grassedonio E, Mule A, et al. Comparison between whole-body MRI with diffusion-weighted imaging and PET/CT in staging newly diagnosed FDG-avid lymphomas. *European journal of radiology*. 2016;85(2):313-8.
- [138]. Ferda J, Ferdova E, Zahlava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: a value of (18)F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *European journal of radiology*. 2010;73(3):518-25.
- [139]. Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, Ferhanoglu B. Diagnostic contribution of (18)F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014;19:53-8.
- [140]. Vadrucci M, Castellani M, Longari V. Acute cholangitis: An unexpected cause of fever of unknown origin diagnosed by (18)F-FDG PET/CT. *Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular*. 2016;35(5):339-40.

- [141]. Mete B, Vanli E, Yemisen M, Balkan, II, Dagtekin H, Ozaras R, et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *International journal of medical sciences*. 2012;9(8):682-9.
- [142]. O'Shea JJ, Murray PJ. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity*. 2008;28(4):477-87.
- [143]. Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T. Cytokines and fever. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2004;9:1433-49.
- [144]. Netea MG, Kullberg BJ, Van der Meer JW. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;31 Suppl 5:S178-84.
- [145]. Thelen M, Stein JV. How chemokines invite leukocytes to dance. *Nature immunology*. 2008;9(9):953-9.
- [146]. Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nature reviews Immunology*. 2007;7(6):454-65.
- [147]. Malek TR. The biology of interleukin-2. *Annual review of immunology*. 2008;26:453-79.
- [148]. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annual review of immunology*. 2007;25:821-52.
- [149]. Feng P, Jyotaki M, Kim A, Chai J, Simon N, Zhou M, et al. Regulation of bitter taste responses by tumor necrosis factor. *Brain Behav Immun*. 2015;49:32-42.
- [150]. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003;17(8):884-6.
- [151]. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012;119(3):651-65.

- [152]. Banji D, Pinnapureddy J, Banji OJ, Saidulu A, Hayath MS. Synergistic activity of curcumin with methotrexate in ameliorating Freund's Complete Adjuvant induced arthritis with reduced hepatotoxicity in experimental animals. *European journal of pharmacology*. 2011;668(1-2):293-8.
- [153]. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nature reviews Cancer*. 2009;9(5):361-71.
- [154]. Zetterstrom M, Sundgren-Andersson AK, Ostlund P, Bartfai T. Delineation of the proinflammatory cytokine cascade in fever induction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;856:48-52.
- [155]. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cytokines. *Cellular and molecular immunology*. 6th. ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2010. p. 267-301.
- [156]. Van Camp B, Van Riet I. Homing mechanisms in the biology of multiple myeloma. *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van Belgie*. 1998;60(3):163-94.
- [157]. Bila J MB. Multipli mijelom. In: Марисављевић Д МБ, и аутори, editor. Клиничка хематологија. Београд: Завод за уџбенике; 2012. p. 564-79.
- [158]. Trifunovic J, Miller L, Debeljak Z, Horvat V. Pathologic patterns of interleukin 10 expression--a review. *Biochemia medica*. 2015;25(1):36-48.
- [159]. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2008;180(9):5771-7.
- [160]. Matsumoto M, Baba A, Yokota T, Nishikawa H, Ohkawa Y, Kayama H, et al. Interleukin-10-producing plasmablasts exert regulatory function in autoimmune inflammation. *Immunity*. 2014;41(6):1040-51.
- [161]. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunological reviews*. 2004;202:175-90.
- [162]. Martinez-Nunez RT, Louafi F, Sanchez-Elsner T. The interleukin 13 (IL-13) pathway in human macrophages is modulated by microRNA-155 via direct targeting of interleukin

- 13 receptor alpha1 (IL13Ralpha1). *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(3):1786-94.
- [163]. Bottema RW, Nolte IM, Howard TD, Koppelman GH, Dubois AE, de Meer G, et al. Interleukin 13 and interleukin 4 receptor-alpha polymorphisms in rhinitis and asthma. *International archives of allergy and immunology*. 2010;153(3):259-67.
- [164]. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Advances in immunology*. 2007;96:41-101.
- [165]. Milovanovic M, Volarevic V, Radosavljevic G, Jovanovic I, Pejnovic N, Arsenijevic N, et al. IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology. *Immunologic research*. 2012;52(1-2):89-99.
- [166]. Martin MU. Special aspects of interleukin-33 and the IL-33 receptor complex. *Seminars in immunology*. 2013;25(6):449-57.
- [167]. Saranchova I, Han J, Huang H, Fenninger F, Choi KB, Munro L, et al. Discovery of a Metastatic Immune Escape Mechanism Initiated by the Loss of Expression of the Tumour Biomarker Interleukin-33. *Scientific reports*. 2016;6:30555.
- [168]. Guo L, Junttila IS, Paul WE. Cytokine-induced cytokine production by conventional and innate lymphoid cells. *Trends in immunology*. 2012;33(12):598-606.
- [169]. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nature reviews Immunology*. 2010;10(2):103-10.
- [170]. Jovanovic IP, Pejnovic NN, Radosavljevic GD, Pantic JM, Milovanovic MZ, Arsenijevic NN, et al. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. *International journal of cancer*. 2014;134(7):1669-82.
- [171]. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PloS one*. 2008;3(10):e3331.

- [172]. Arshad MI, Piquet-Pellorce C, Samson M. IL-33 and HMGB1 alarmins: sensors of cellular death and their involvement in liver pathology. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(8):1200-10.
- [173]. Elkabets M, Ribeiro VS, Dinarello CA, Ostrand-Rosenberg S, Di Santo JP, Apte RN, et al. IL-1beta regulates a novel myeloid-derived suppressor cell subset that impairs NK cell development and function. *European journal of immunology*. 2010;40(12):3347-57.
- [174]. Tago K, Noda T, Hayakawa M, Iwahana H, Yanagisawa K, Yashiro T, et al. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. *Biochemical and biophysical research communications*. 2001;285(5):1377-83.
- [175]. Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N, et al. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. *European journal of biochemistry*. 1999;264(2):397-406.
- [176]. Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood*. 2009;113(7):1526-34.
- [177]. Montasser MF, Abdelkader NA, Montasser IF, El Khouly AM. Changing the face of fever of unknown origin in Egypt: a single hospital study. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2015;19(3):334-5.
- [178]. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay R, Paul R, Roy D. Etiological study of Fever of unknown origin in patients admitted to medicine ward of a teaching hospital of eastern India. *Journal of global infectious diseases*. 2011;3(4):329-33.
- [179]. de Kleijn EM, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO): report on 53 patients in a Dutch university hospital. *The Netherlands journal of medicine*. 1995;47(2):54-60.
- [180]. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Archives of internal medicine*. 2003;163(9):1033-41.

- [181]. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine*. 2007;86(1):26-38.
- [182]. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2008;12(1):71-9.
- [183]. Yamanouchi M, Uehara Y, Yokokawa H, Hosoda T, Watanabe Y, Shiga T, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2014;53(21):2471-5.
- [184]. Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(4):1115-35, x-xi.
- [185]. Cunha BA, Syed U, Hamid N. Fever of unknown origin caused by late-onset rheumatoid arthritis. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2006;35(1):70-3.
- [186]. Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S. Fever of unknown origin in the elderly. *Journal of internal medicine*. 2002;252(4):295-304.
- [187]. Uppal SS, Al-Mutairi M, Hayat S, Abraham M, Malaviya A. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clinical rheumatology*. 2007;26(7):1055-60.
- [188]. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(3):424-30.
- [189]. Loizidou A, Aoun M, Klastersky J. Fever of unknown origin in cancer patients. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 2016;101:125-30.
- [190]. Tu Z, Pierce RH, Kurtis J, Kuroki Y, Crispe IN, Orloff MS. Hepatitis C virus core protein subverts the antiviral activities of human Kupffer cells. *Gastroenterology*. 2010;138(1):305-14.

- [191]. Lazear HM, Lancaster A, Wilkins C, Suthar MS, Huang A, Vick SC, et al. IRF-3, IRF-5, and IRF-7 coordinately regulate the type I IFN response in myeloid dendritic cells downstream of MAVS signaling. *PLoS pathogens*. 2013;9(1):e1003118.
- [192]. Crispe IN. Immune tolerance in liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;60(6):2109-17.
- [193]. Zhang J, Chen B, Xu X, Lin Z, Huang B, Song J, et al. Clinical features of 66 lymphoma patients presenting with a fever of unknown origin. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2012;51(18):2529-36.
- [194]. Zee YK, Soo RA. Non-small cell lung cancer presenting with neoplastic fever at diagnosis and relapse. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010;14(6):e518-21.
- [195]. Johnson M. Neoplastic fever. *Palliative medicine*. 1996;10(3):217-24.
- [196]. Sorensen HT, Mellekjær L, Skriver MV, Johnsen SP, Norgard B, Olsen JH, et al. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2005;6(11):851-5.
- [197]. Belhassen-Garcia M, Velasco-Tirado V, Lopez-Bernus A, Alonso-Sardon M, Carpio-Perez A, Fuentes-Pardo L, et al. Fever of unknown origin as the first manifestation of colonic pathology. *Clinical medicine (London, England)*. 2013;13(2):141-5.
- [198]. Lecoules S, Carmoi T, Klotz C, Rapp C, Perrot G, Galeano C, et al. [Fever as the presenting manifestation of colon cancer: a case series of 11 patients]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2013;34(3):136-40.
- [199]. Nishihara E, Ohye H, Amino N, Takata K, Arishima T, Kudo T, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2008;47(8):725-9.
- [200]. Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, Aldhukair H, Alyahya MM. Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:794943.

- [201]. Cunha BA, Thermidor M, Mohan S, Valsamis AS, Johnson DH. Fever of unknown origin: subacute thyroiditis versus typhoid fever. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2005;34(2):147-51.
- [202]. Cunha BA, Chak A, Strollo S. Fever of unknown origin (FUO): de Quervain's subacute thyroiditis with highly elevated ferritin levels mimicking temporal arteritis (TA). *Heart & lung : the journal of critical care*. 2010;39(1):73-7.
- [203]. Cunha BA. Fever of unknown origin (FUO): diagnostic importance of serum ferritin levels. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2007;39(6-7):651-2.
- [204]. Cunha BA, Durie N, Selbs E, Pherez F. Fever of unknown origin (FUO) due to Rosai-Dorfman disease with mediastinal adenopathy mimicking lymphoma: diagnostic importance of elevated serum ferritin levels and polyclonal gammopathy. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2009;38(1):83-8.
- [205]. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva, II, Tsioulos DI, Achimastos AD, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *European journal of internal medicine*. 2010;21(2):137-43.
- [206]. Kim SE, Kim UJ, Jang MO, Kang SJ, Jang HC, Jung SI, et al. Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin. *Disease markers*. 2013;34(3):211-8.
- [207]. Cunha BA, Pherez FM, Alexiadis V, Gagos M, Strollo S. Adult Kawasaki's disease with myocarditis, splenomegaly, and highly elevated serum ferritin levels. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2010;39(2):164-72.
- [208]. Cunha BA, Parchuri S, Mohan S. Fever of unknown origin: temporal arteritis presenting with persistent cough and elevated serum ferritin levels. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2006;35(2):112-6.
- [209]. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine*. 2000;32(4):274-8.
- [210]. Thomas-Rudolph D, Du Clos TW, Snapper CM, Mold C. C-reactive protein enhances immunity to *Streptococcus pneumoniae* by targeting uptake to Fc gamma R on dendritic cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007;178(11):7283-91.

- [211]. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(7):819-27.
- [212]. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, Bernhardt K, Bein B, Wegscheider K, et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC infectious diseases*. 2013;13:158.
- [213]. Vincent JL, Teixeira L. Sepsis biomarkers. Value and limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(10):1081-2.
- [214]. Gilbert D. Serum procalcitonin levels: comment on "Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in 'real life'". *Archives of internal medicine*. 2012;172(9):722-3.
- [215]. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(10):1102-10.
- [216]. Assink-de Jong E, de Lange DW, van Oers JA, Nijsten MW, Twisk JW, Beishuizen A. Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients - calculated sample size: 1816 patients. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):178.
- [217]. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*. 2013;39(2):165-228.
- [218]. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often? *Critical care medicine*. 2012;40(5):1404-9.
- [219]. Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proceedings of*

- the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013;110(9):3507-12.
- [220]. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care--reasons for caution. *The New England journal of medicine*. 2014;370(18):1673-6.
- [221]. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(8):958-64.
- [222]. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2015;372(17):1629-38.
- [223]. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Critical care medicine*. 2009;37(1):291-304.
- [224]. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 2013;369(21):2063.
- [225]. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *The New England journal of medicine*. 2012;366(22):2055-64.
- [226]. Amatucci A, Novobrantseva T, Gilbride K, Brickelmaier M, Hochman P, Ibraghimov A. Recombinant ST2 boosts hepatic Th2 response in vivo. *Journal of leukocyte biology*. 2007;82(1):124-32.
- [227]. Hoogerwerf JJ, Tanck MW, van Zoelen MA, Wittebole X, Laterre PF, van der Poll T. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis. *Intensive care medicine*. 2010;36(4):630-7.
- [228]. Tajima S, Oshikawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2003;124(4):1206-14.

- [229]. Becerra A, Warke RV, de Bosch N, Rothman AL, Bosch I. Elevated levels of soluble ST2 protein in dengue virus infected patients. *Cytokine*. 2008;41(2):114-20.
- [230]. Guerrero CD, Arrieta AF, Ramirez ND, Rodríguez L-S, Vega R, Bosch I, et al. High plasma levels of soluble ST2 but not its ligand IL-33 is associated with severe forms of pediatric dengue. *Cytokine*. 2013;61(3):766-71.
- [231]. Wagenaar JF, Gasem MH, Goris MG, Leeflang M, Hartskeerl RA, van der Poll T, et al. Soluble ST2 levels are associated with bleeding in patients with severe Leptospirosis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2009;3(6):e453.
- [232]. Tajima S, Bando M, Ohno S, Sugiyama Y, Oshikawa K, Tominaga S, et al. ST2 gene induced by type 2 helper T cell (Th2) and proinflammatory cytokine stimuli may modulate lung injury and fibrosis. *Experimental lung research*. 2007;33(2):81-97.
- [233]. Sweet MJ, Leung BP, Kang D, Sogaard M, Schulz K, Trajkovic V, et al. A novel pathway regulating lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 via inhibition of Toll-like receptor 4 expression. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2001;166(11):6633-9.
- [234]. Brint EK, Xu D, Liu H, Dunne A, McKenzie AN, O'Neill LA, et al. ST2 is an inhibitor of interleukin 1 receptor and Toll-like receptor 4 signaling and maintains endotoxin tolerance. *Nature immunology*. 2004;5(4):373-9.
- [235]. Yin H, Li XY, Yuan BH, Zhang BB, Hu SL, Gu HB, et al. Adenovirus-mediated overexpression of soluble ST2 provides a protective effect on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Clinical and experimental immunology*. 2011;164(2):248-55.
- [236]. Lawrence T, Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willoughby DA. Possible new role for NF-kappaB in the resolution of inflammation. *Nature medicine*. 2001;7(12):1291-7.
- [237]. Afonina IS, Muller C, Martin SJ, Beyaert R. Proteolytic Processing of Interleukin-1 Family Cytokines: Variations on a Common Theme. *Immunity*. 2015;42(6):991-1004.
- [238]. Espinassous Q, Garcia-de-Paco E, Garcia-Verdugo I, Synguelakis M, von Aulock S, Sallenave JM, et al. IL-33 enhances lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine

- production from mouse macrophages by regulating lipopolysaccharide receptor complex. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2009;183(2):1446-55.
- [239]. Garrean S, Gao XP, Brovkovich V, Shimizu J, Zhao YY, Vogel SM, et al. Caveolin-1 regulates NF-kappaB activation and lung inflammatory response to sepsis induced by lipopolysaccharide. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2006;177(7):4853-60.
- [240]. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(2):277-81.
- [241]. Dinarello CA. An IL-1 family member requires caspase-1 processing and signals through the ST2 receptor. *Immunity*. 2005;23(5):461-2.
- [242]. Ishikawa S, Shimizu M, Ueno K, Sugimoto N, Yachie A. Soluble ST2 as a marker of disease activity in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine*. 2013;62(2):272-7.
- [243]. Hladinova Z, Hruskova Z, Svobodova B, Malickova K, Lanska V, Konopasek P, et al. Increased levels of soluble ST2 in patients with active newly diagnosed ANCA-associated vasculitis. *Mediators of inflammation*. 2015;2015:603750.
- [244]. Mok MY, Huang FP, Ip WK, Lo Y, Wong FY, Chan EY, et al. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2010;49(3):520-7.
- [245]. Leung BP, Xu D, Culshaw S, McInnes IB, Liew FY. A novel therapy of murine collagen-induced arthritis with soluble T1/ST2. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2004;173(1):145-50.
- [246]. Duan L, Chen J, Gong F, Shi G. The role of IL-33 in rheumatic diseases. *Clinical & developmental immunology*. 2013;2013:924363.
- [247]. Jovanovic I, Radosavljevic G, Mitrovic M, Juranic VL, McKenzie AN, Arsenijevic N, et al. ST2 deletion enhances innate and acquired immunity to murine mammary carcinoma. *European journal of immunology*. 2011;41(7):1902-12.

- [248]. Jovanovic IP, Pejnovic NN, Radosavljevic GD, Arsenijevic NN, Lukic ML. IL-33/ST2 axis in innate and acquired immunity to tumors. *Oncoimmunology*. 2012;1(2):229-31.
- [249]. Milosavljevic MZ, Jovanovic IP, Pejnovic NN, Mitrovic SL, Arsenijevic NN, Simovic Markovic BJ, et al. Deletion of IL-33R attenuates VEGF expression and enhances necrosis in mammary carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(14):18106-15.
- [250]. Aggarwal BB, Gupta SC, Sung B. Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *British journal of pharmacology*. 2013;169(8):1672-92.
- [251]. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell death and differentiation*. 2003;10(1):45-65.
- [252]. Kant S, Swat W, Zhang S, Zhang ZY, Neel BG, Flavell RA, et al. TNF-stimulated MAP kinase activation mediated by a Rho family GTPase signaling pathway. *Genes & development*. 2011;25(19):2069-78.
- [253]. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Bmj*. 2016;352:i262.
- [254]. Sandri MT, Passerini R, Leon ME, Peccatori EA, Zorzino L, Salvatici M, Riggio D, Cassatella C, Cinieri S, and Martinelli G. Procalcitonin as a useful marker of infection in hemato-oncological patients with fever. *Anticancer research* 2008; 28: 3061-3066.
- [255]. Pukac L, Kanakaraj P, Humphreys R, Alderson R, Bloom M, Sung C, Riccobene T, Johnson R, et al. "HGS-ETR1, a fully human TRAIL-receptor 1 monoclonal antibody, induces cell death in multiple tumour types in vitro and in vivo". *British Journal of Cancer*, 2005; **92** (8): 1430–41. doi:10.1038/sj.bjc.6602487
- [256]. Barrie JR, English JC, Muller N: Castleman's disease of the lung: radiographic, high-resolution CT, and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:1055-1056

- [257]. Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, et al. A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. *Clin Cancer Res* 2013; 19:3659.
- [258]. Chan-Tack KM CB, Bartlett J, Talavera F, Sanders CV. Fever unknown origin: Medscape from WebMD; 2015 [cited 2016 10 July 2016]

8. ПРИЛОГ

8.1. КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације:

ТД

Монографска публикација

Тип записа:

ТЗ

Текстуални штампани материјал

Врста рада:

ВР

Докторска дисертација

Аутор:

АУ

Биљана Д. Поповска - Јовичић

Ментор/коментор:

МН

Проф. др Предраг Чановић

Наслов рада:

НР

Анализа фактора значајних у диференцијалној
дијагнози узрочника фебрилних стања
непознате етиологије

Језик публикације:

ЈП

Српски (ћирилица)

Језик извода:

ЈИ

Српски/енглески

Земља публиковања:

ЗП

Србија

Уже географско подручје: УГП	Србија
Година: ГО	2016.
Издавач: ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса: МС	34000, Крагујевац, Србија, Светозара Марковића 69
Физичи опис рада: ФО	Дисертација има 161 страну, садржи 8 поглавља, 66 слика, 11 табела, и 258 референци
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина: ДИ	Инфектолологија и имунологија
Предметна одредница/ кључне речи ПО	Температура, Нејасна фебрилна стања, Инфективне болести, IL-33 и sST2
УДК	
Чува се: ЧУ	У библиотеци Факултета медицинских наука у Крагујевцу, 34000 Крагујевац, Србија, Светозара Марковића 69
Важна напомена: МН	

Извод:

ИД

Фебрилна стања непознатог порекла представљају велики изазов за клиничаре, јер диференцијална дијагноза обухвата више поремећаја, него било које друго медицинско стање. Фебрилност нејасног порекла (FUO, енгл. *Fever of unknown origin*) су први пут дефинисали *Petersdorf* и *Besson* 1961. године као температуру која траје дуже од три недеље, у неколико наврата прелази 38,3°C и чији узрок остаје неоткривен након једне недеље хоспиталног испитивања. Напретком савремене медицине постојала је потреба за неколико модификација првобитне дефиниције. Тридесет година касније *Durack* и *Street* предлажу две измене које су и данас прихваћене као златни стандард у дефинисању

FUO. Измене се односе на разлику између класичног FUO и фебрилних стања која су удружена са неутропенијом, вирусом хумане имунодефицијенције (HIV) и нозокомијалним инфекцијама, као и на краће трајање хоспиталног испитивања, уместо седам, три дана. Фебрилна стања нејасног порекла представљају велики изазов за клиничаре јер диференцијална дијагноза обухвата више поремећаја него било које друго медицинско стање. До сада је откривено преко 200 различитих узрочника FUO којима припадају веома ретки, али и релативно чести клинички ентитети. Према етиолошким узрочницима FUO се деле у четири велике групе обољења: инфективна, малигна, реуматолошка и друге болести које укључују грануломатозне болести, температуру изазвану лековима и измишљену температуру. Упркос развоју брзих лабораторијских тестова и моћних дијагностичких уређаја број недиагностикованих случајева FUO је и даље значајан.

Циљеви истраживања се односе на диференцијалну дијагнозу између инфективних и неинфективних болести код болесника који испуњавају критеријуме за фебрилна нејасна стања непознате етиологије, а затим и на диферецијалну дијагнозу између инфективних, реуматолошких, малигнух и других болести.

Наши резултати показују да неинфективне болести представљају чешћи узрок фебрилности непознатог порекла у односу на инфективне болести. То указује да традиционално везивање фебрилности за инфективне болести, у случају дуготрајне фебрилности, нема увек своје место. Резултати истраживања показују да клиничке манифестације и неспецифичне лабораторијске анализе имају значај у диференцијалној дијагнози нејасних фебрилних стања. Анализом основних лабораторијских анализа утврђено је да постоји статистички значајна разлика између групе инфективних и неинфективних болести у вредностима C-реактивног протеина, феритина и прокалцитонина. У циљу евалуације анализиран је допринос циљаних дијагностичких процедура и утврђено је да су бактериолошке анализе имале највећи значај у групи циљаних лабораторијских анализа, док су ехосонографски прегледи имали највећи удео у групи визуализирајућих процедура. Анализом цитокинског профила показано је да солубилни ST-2 може имати улогу дијагностичког маркера у евалуацији инфективних и неинфективних болести код болесника са нејасним фебрилним стањем. Највише вредности са постојањем статистички значајне разлике у односу на друге групе код FUO болесника, забележене су у групи реуматолошких болести, због чега sST-2, у случају фебрилних стања непознатог узрока, може указивати на реуматолошке болести.

Датум прихватања теме од стране ННВ:
ДП

10.10.2012.

Датум одбране:
ДО

Чланови комисије:
КО

Председник:

Проф. др Олгица Гајовић, ванредни професор Факултета
медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу
научну област Инфективне болести

Ментор:

Проф. др Предрага Чановића, редовни професор
Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу
научну област Инфективне болести

Члан

Проф. др Драган Микић, редовни професор Медицинског
факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу
научну област Инфектологија,

Члан:

Проф. др Жељко Мијаиловић, ванредни професор
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област Инфективне болести,

Члан:

Доц. др Иван Јовановић, доцент Факултета
медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже
научне области Микробиологија и имунологија и
Основи онкологије,

Члан:

Доц. др Владислав Воларевић, доцент Факултета
медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу
научну област Микробиологија и имунологија,

*8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION***UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC**

Accession number:
ANO

Identification number:
INO

Documentation type: DT Monographic publication

Type of record: TR Textual printed material

Contents code: CC PhD thesis

Author: AU Biljana D. Popovska Jovicic

Menthor/co-menthor: MN Prof. dr Predrag Čanović

Title: Analysis of significant factor in differential
diagnosis of
febrile illness of unknown etiology

Language of text: LT Serbian (Cyrillic)

Language of abstract: Serbian/English

Country of publication: CP Serbia

Locality of publication: LP Serbia

Publication year: PY 2016.

Publisher: PU Author reprint

Publication place:
PP 34000, Kragujevac, Serbia,
Svetozara Markovića 69

Physical description:
PD Thesis contains 161 pages,
8 chapters, 66 pictures, 11 tables,
and 258 citations

Scientific field:
SF Medicine

Scientific discipline:
SD Immunology and Infectious diseases

Subject/ key words
SKW Fever, Fever of unknown origin,
infectious diseases, IL-33 and sST2

UDC

Holding data: Library of Faculty of Medical Sciences
Kragujevac, 34000 Kragujevac,
Serbia, Svetozara Markovića 69

Note:
N

Abstract:
AB

Febrile conditions of unknown origin present a great challenge for clinicians because the differential diagnosis includes more disorders than any other medical condition. Fever of unknown origin (FUO) were first defined by Petersdorf and Besson in 1961 as fever that lasts longer than three weeks, on several occasions exceeds $38,3^{\circ}\text{S}$ and whose cause remains undetected after one week hospital's testing. In modern medicine, there is a need for several modifications of the original definition. Thirty years later, Durack and Street propose two changes that are today accepted as the gold standard in defining FUO. Changes relating to the difference between a conventional FUO and febrile conditions associated with neutropenia, human immunodeficiency virus (HIV) infection and nosocomial infections, as well as to shorter duration of hospital tests, instead of seven, for three days. Febrile conditions of unknown origin present a great challenge for clinicians because the differential diagnosis includes more disorders than any other medical condition. Until now has been discovered over 200 different causes of FUO they belong to a very rare, but relatively common clinical entities. According to the etiological causes of FUO are divided into four major groups of diseases: infectious,

malignant, rheumatic and other diseases involving granulomatous diseases, drug-induced fever and fictional temperature. Despite the rapid development of laboratory tests, and powerful diagnostic tools FUO number of undiagnosed cases is still significant.

Research goals refer to the differential diagnosis and distinction between infectious and non-infectious diseases in patients who meet the criteria for unclear febrile status of unknown etiology. They also refer to the differential diagnosis between infectious, rheumatic, cancer and other diseases.

Our results show that non-infectious diseases are more frequent cause of fever of unknown origin compared to infectious diseases. This suggests that the traditional binding of fever to infectious diseases, in the case of prolonged fever, is not always appropriate. Our results show that the clinical manifestations and nonspecific laboratory tests are important in the differential diagnosis of unclear febrile illness. The analysis of basic laboratory tests demonstrated that there is a statistically significant difference between the group of infectious and non-infectious diseases in the values of C-reactive protein, ferritin and procalcitonin. We also analyzed the importance of targeted diagnostic procedures and demonstrated that the bacteriological analysis had the greatest significance, while echo sonographic procedures had the greatest share among visualizing procedures. Cytokine profile analysis has shown that a soluble ST-2 may play a role as a valuable diagnostic markers for differentiation of infectious and non-infectious causes in patients with fever of unknown origin. In the group of rheumatic diseases values of sST-2 were significantly higher compared to other groups of FUO patients. Elevated levels of sST-2 in sera, in the case of febrile illness of unknown cause, may indicate rheumatic cause.

Accepted by the Scientific Board on : 10.10.2012.
ASB

Defended on:
DE

Thesis defended board:
(Degree/name/surname/title/faculty)
DB

President: **Prof. dr Olgica Gajović**, Associate professor of Infectious Diseases, Faculty of Medical Sciences, , University of Kragujevac

Menthor: **Prof. dr Predrag Čanović**, Professor of Infectious diseases, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Member: **Prof. dr Dragan Mikić**, Professor of Infectious diseases, Medical Faculty of the Military Medical Academy, University of Defence in Belgrade

Member: **Prof. dr Željko Mijailović**, Associate professor of Infectious diseases, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Member: **Doc. dr Ivan Jovanović**, Assistant professor of Microbiology and Immunology and Basic oncology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Member: **Doc. dr Vladislav Volarević**, Assistant professor of Microbiology and Immunology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

8.3. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

Биљана Поповска-Јовичић, рођена је 12. 02. 1979. године у Крагујевцу, где је завршила основну и средњу школу са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је 1998. године, а завршила 2006. године са просечном оценом 8,51 (осам и 51/100). Запослена је на Клиници за инфективне болести КЦ Крагујевац од 2008. године. У марту 2015. године положила је специјалистички испит на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу из области Инфективне болести. На Факултету медицинских наука у Крагујевцу запослена је од децембра 2008. године, најпре у звању сарадника у настави, а од јуна 2015. године у звању асистента за ужу научну област Инфективне болести. Активно учествује у извођењу практичног дела наставе на ИАСМ, ИАСС, ИАСФ, ОСС, као и у организацији рада катедре за Инфективне болести. Докторске академске студије, уписала је на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу школске 2008/2009. године, а усмени докторски испит на смеру „Имунологија, инфекција, инфламација“ положила је октобра 2010, године са оценом 9. Ангажована је као главни истраживач на јуниор пројекту ЈП 12-14. Учествовала је на симпозијумима и конгресима са тематиком инфективне патологије.

Биљана Поповска-Јовичић остварила је 22,5 бодова по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима, бодованих према члану 177. Статута факултета:

- 3 рада у целини публикована у часописима међународног значаја;
- 10 радова у целини публикована у националним часописима;
- 6 сажетака на међународним научним скуповима.

8.4. СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА

Научни радови објављени у целини у часописима међународног значаја:

1. **Поповска-Јовичић В**, Čanović P, Gajović O, Raković I, Mijailović. Fever of unknown origin: Most frequent causes in adults patients. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(1): 5-8. **(M23, 3 бода)**
2. Jakovljevic B.M, Mijailovic D.Z, **Поповска Јовичић Д.В**, Canovic S.P, Gajovic M.O, Jovanovic R.M, Petrovic S.D, Milovanovic Z.O, Đorđević D.N. Assessment of Viral Genotype Impact to the Cost Effectiveness and Overall Cost of Care for Peg-Interferon-2a+Ribavirine treated Chronic Hepatitis C patients. *Hepat Mon* 2013; 13(6): e6750. **(M23, 3 бода)**
3. Petrović D, Mijailović Ž, **Поповска В**, Čanović P. Assessment of patient eligibility for kidney transplant procedure. *Med Glas* 2012;9(2):174-179. **(M23, 3 бода)**

Научни радови објављени у целини у часописима националног значаја:

1. Vuković V, Baskić D, Mijailović Ž, Đurđević P, Jovanović D, Mitrović S, Popović S, **Поповска-Јовичић В**. Association between hematological side-effects of hepatitis C therapy and treatment outcome. *Ser J Exp Clin Res* 2016; 17 (1): 9-14. **(M52, 1,5 бодова)**
2. Gajović O, SM, **Поповска-Јовичић В**, Nešić Lj, Mijailović Ž, Čekerevac I, Suša R, Gavrilović J. Life-threatening p. Falciparum malaria in patient after visiting Angola - case report . *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2016). (accepted) **(M52, 1,5 бодова)**
3. Raković I, **Поповска-Јовичић В**, Nikolic S, Čanović P. Colitis postantibioticum our exspirions . *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2016). (accepted) **(M52, 1,5 бодова)**
4. Čanović P, Vranić A, Petrović S, Raković I, **Поповска-Јовичић В**, Hamzagić N. Analysis of clinical, haematological and biochemical parameters in patients with

- infectious mononucleosis. Ser J Exp Clin Res 2015; 16 (4): 291-295. **(M52, 1,5 бодова)**
5. Todorović D, **Popovska-Jovičić B**, Raković I, Petrović S, Janićijević K. Infekcija uzrokovana bakterijom Clostridium difficile. Med J (Krag) 2015;49(1): 30-34. **(M53, 1 бод)**
 6. Petrović D, Čanović P, Mijailović Ž, **Popovska-Jovičić B**. Hepatitis C i bolesti bubrega-etiotogeneza, dijagnostika i lečenje. Apollinem medicum et aesculapium 2015; 13(2): 43-52. **(M53, 1 бод)**
 7. Nešić Lj, **Popovska-Jovičić B**, Raković I, Petrović S, Todorović D, Mijailović Ž. Encephalopathy response during the infection by the virus influenza A, H1N1. (Serbian Journal of Experimental and Clinical Research 2016; SJECD-15-00026R1). **(M52, 1,5 бодова)**
 8. Petrović D, Čanović P, Mijailović Ž, **Popovska-Jovičić B**, Jačović S. Hemolitičko-uremijski sindrom: etiotogeneza, dijagnostika i osnovni principi lečenja. Medicinski časopis 2015; 49:(2) doi:10.5937/mckg49-9121. **(M53, 1 бод)**
 9. Đorđević Z., Čanović P., Todorović Z., Gajović O., Mijailović Ž., **Popovska B**. Karakteristike gripa A(H1N1): Analiza slučajeva lečenih u Kliničkom centru u Kragujevcu. Medicinski časopis, 2011; 46. **(M52, 1,5 бодова)**
 10. **Popovska B.**, Čanović P. Savremeni aspekti lajmske bolesti. Medicinski časopis 2008; 2: 22-25. (часопис није категорисан за 2008. годину).

Зборници међународних и националних научних скупова:

1. Mijailović Ž, Nešić Lj, Čanović P, **Popovska-Jovičić B**, Petrović D, Zdravković N, Živić Ž. Therapy of chronic Hepatitis C Our experiences. 4th Congress of Infectiologist of Bosnia and Hercegovina with international participation. Konjic, Bosna and Hercegovina, Abstract Book 2012; p33. **(M34, 0,5 бодова)**.

2. Raković I, Milovanović D, **Popovska-Jovičić B**, Petrović S, Čanović P. Clostridium difficile infekcija: analiza slučajeva lečenih u Kliničkom centru „Kragujevac” tokom 2014. godine. Medicinski časopis 2015; 49 (Suplement 1) (**M 64, 0,2 бода**)
3. Raković I, Milovanović D, Čanović P, Gajović O, Todorović Z, Nešić Lj, Mijailović Ž, **Popovska-Jovičić B**, Petrović S. Kliničko-demografske karakteristike pacijenata sa Clostridium difficile infekcijom u bolničkim uslovima serija slučajeva. Medicinski časopis 2014; 48 (Suplement 2) (**M 64, 0,2 бода**)
4. **Popovska B**, Čanović P, Mijailović Ž, Raković I. Nejasna febrilna stanja na Klinici za infektivne bolesti u Kragujevcu u dvogodišnjem periodu. XXVI Oktobarski zdravstveni dani-sažeci radova, Medicinski časopis 2011; 45(1):p 35. (**M 64, 0,2 бода**)
5. Čanović P., **Popovska-Jovičić B**. Savremena terapija Influenca. Racionalna terapija 2011; volumen 3, broj 1. (**M 64, 0,2 бода**)
6. **Popovska B.**, Mijailović Ž., Čanović P. Karakteristike hepatitis C virusne infekcije u lečenih bolesnika. XXIV Oktobarski zdravstveni dani-sažeci radova. Medicinski časopis 2009; 43 (1): 32. (**M 64, 0,2 бода**)

8.5. THE LIST OF PUBLISHED PAPERS

The published papers in extenso in international journals:

1. **Popovska-Jovičić B**, Čanović P, Gajović O, Raković I, Mijailović. Fever of unknown origin: Most frequent causes in adults patients. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(1): 5-8. **(M23 = 3 point)**
2. Jakovljevic B.M, Mijailovic D.Z, **Popovska Jovicic D.B**, Canovic S.P, Gajovic M.O, Jovanovic R.M, Petrovic S.D, Milovanovic Z.O, Đorđević D.N. Assessment of Viral Genotype Impact to the Cost Effectiveness and Overall Cost of Care for Peg-Interferon-2a+Ribavirine treated Chronic Hepatitis C patients. *Hepat Mon* 2013; 13(6): e6750. **(M23 = 3 point)**
3. Petrović D, Mijailović Ž, **Popovska B**, Čanović P. Assessment of patient eligibility for kidney transplant procedure. *Med Glas* 2012;9(2):174-179. **(M23 = 3 point)**

The published papers in extenso in national journals:

1. Vuković V, Baskić D, Mijailović Ž, Đurđević P, Jovanović D, Mitrović S, Popović S, Popovska-Jovičić B. Association between hematological side-effects of hepatitis C therapy and treatment outcome. *Ser J Exp Clin Res* 2016; 17 (1): 9-14. **M52=1,5 points**
2. Gajović O, SM, Popovska-Jovičić B, Nešić Lj, Mijailović Ž, Čekerevac I, Suša R, Gavrilović J. Life-threatening p. Falciparum malaria in patient after visiting Angola - case report. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2016). (accepted) **M52=1,5 points**
3. Raković I, Popovska-Jovičić B, Nikoliv S, Čanović P. Colitis postantibioticum our experiences. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2016). (accepted) **M52=1,5 points**

4. Čanović P, Vranić A, Petrović S, Raković I, Popovska-Jovičić B, Hamzagić N. Analysis of clinical, haematological and biochemical parameters in patients with infectious mononucleosis. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16 (4): 291-295. **M52=1,5 points**
5. Todorović D, Popovska-Jovičić B, Raković I, Petrović S, Janićijević K. Infekcija uzrokovana bakterijom *Clostridium difficile*. *Med J (Krag)* 2015;49(1): 30-34. **M53= 1 point**
6. Petrović D, Čanović P, Mijailović Ž, Popovska-Jovičić B. Hepatitis C i bolesti bubrega-etiotogeneza, dijagnostika i lečenje. *Apollinem medicum et aesculapium* 2015; 13(2): 43-52. **M53= 1 point**
7. Nešić Lj, Popovska-Jovičić B, Raković I, Petrović S, Todorović D, Mijailović Ž. Encephalopathy response during the infection by the virus influenza A, H1N1. (*Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2016; SJECD-15-00026R1). **M52=1,5 points**
8. Petrović D, Čanović P, Mijailović Ž, Popovska-Jovičić B, Jačović S. Hemolitičko-uremijski sindrom: etiotogeneza, dijagnostika i osnovni principi lečenja. *Medicinski časopis* 2015; 49:(2) doi:10.5937/mckg49-9121. **M53= 1 point**
9. Đorđević Z., Čanović P., Todorović Z., Gajović O., Mijailović Ž., **Popovska B.** Karakteristike gripa A(H1N1): Analiza slučajeva lečenih u Kliničkom centru u Kragujevcu. *Medicinski časopis*, 2011; 46. **M52=1,5 points**
10. **Popovska B.**, Čanović P. Savremeni aspekti lajmske bolesti. *Medicinski časopis* 2008; 2: 22-25. (not categorised for 2008.).

The international and national congress presentations published as abstracts:

1. Mijailović Ž, Nešić Lj, Čanović P, **Popovska-Jovičić B**, Petrović D, Zdravković N, Živić Ž. Therapy of chronic Hepatitis C Our experiences. 4th Congress of Infectiologist of Bosnia and Hercegovina with international participation. Konjic, Bosna and Hercegovina, Abstract Book 2012; p33. **M 34=0,5 points**

2. Raković I, Milovanović D, **Popovska-Jovičić B**, Petrović S, Čanović P. Clostridium difficile infekcija: analiza slučajeva lečenih u Kliničkom centru „Kragujevac” tokom 2014. godine. Medicinski časopis 2015; 49 (Suplement 1) **M 64= 0,2 points**
3. Raković I, Milovanović D, Čanović P, Gajović O, Todorović Z, Nešić Lj, Mijailović Ž, **Popovska-Jovičić B**, Petrović S. Kliničko-demografske karakteristike pacijenata sa Clostridium difficile infekcijom u bolničkim uslovima serija slučajeva. Medicinski časopis 2014; 48 (Suplement 2) **M 64= 0,2 points**
4. **Popovska B**, Čanović P, Mijailović Ž, Raković I. Nejasna febrilna stanja na Klinici za infektivne bolesti u Kragujevcu u dvogodišnjem periodu. XXVI Oktobarski zdravstveni dani-sažeci radova, Medicinski časopis 2011; 45(1):p 35. **M 64= 0,2 points**
5. Čanović P., **Popovska-Jovičić B**. Savremena terapija Influenca. Racionalna terapija 2011; volumen 3, broj 1. **M 64= 0,2 points**
6. **Popovska B.**, Mijailović Ž., Čanović P. Karakteristike hepatitis C virusne infekcije u lečenih bolesnika. XXIV Oktobarski zdravstveni dani-sažeci radova. Medicinski časopis 2009; 43 (1): 32. **M 64= 0,2 points**

8.6. ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>	
Име и презиме: Биљана Д. Поповска-Јовичић	
Датум и место рођења: 12.02.1979. године у Крагујевцу	
Садашње запослење:	
1. Асистент за ужу научну област Инфективне болести, Факултет медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу;	
2. Специјалиста из инфективних болести, Клиника за инфективне болести, Клинички центар Крагујевац	
<i>II. Докторска дисертација</i>	
Наслов: Анализа фактора значајних у диференцијалној дијагнози узрочника фебрилних стања непознате етиологије	
Број страница: 161	
Број слика: 66	
Број библиографских података: 258	
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу	
Научна област (УДК): Имунологија и инфектологија	
Ментор: Проф. др Предраг Чановић	
<i>III. Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме: 11.01.2012.	
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 589-11 од 17.10.2012.	
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:	
<p>1. проф. др Предраг Чановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник</p> <p>2. проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан</p> <p>3. проф. др Дарко Ножић, редовни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Инфективне и тропске болести, члан</p>	
Комисија за оцену докторске дисертације:	
<p>1. Проф. др Олгица Гајовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник;</p> <p>2. Проф. др Жељко Мијаиловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан;</p> <p>3. Проф. др Драган Микић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну</p>	

област Инфектологија, члан;

4. Доц. др Владислав Воларевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област

Микробиологија и имунологија, члан;

5. Доц. др Иван Јовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан.

Комисија за одбрану докторске дисертације:

1. Проф. др Олгица Гајовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник;

2. Проф. др Жељко Мијаиловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан;

3. Проф. др Драган Микић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Инфектологија, члан;

4. Доц. др Владислав Воларевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;

5. Доц. др Иван Јовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан.

Датум одбране дисертације:

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а
број уписа

Билана Поповска Јовић
66/98

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Анализа фактора значајних у диференцијалној
дијагнози узрока фебрилних стања непознате етиологије

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

Потпис аутора

У Крагујевцу, 06.11.2016

Билана Поповска Јовић

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Бибана Поповска Јовичић
Број уписа 66/38
Студијски програм Имунологија, инфекција, итј. филозофија
Наслов рада Анализа фактора значајних у диференцијалној патологији узрочника
Ментор ФЕРИЛНИХ СИГА НЕПОЗНАТЕ ЕТИОЛОГИЈЕ

Потписани Бибана Поповска Јовичић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 06.11.2016

Бибана Поповска Јовичић

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

АНАЛИЗА ФАКТОРА ЗНАЧАЈНИХ У ДИФЕРЕНЦИЈАЛНОЈ ДИНАМИЦИ
УЗРОЦИМА РЕВЕРСИБЛНИХ СТАЊА НЕПОЗИТИВНЕ ЕТИМОЛОГИЈЕ

која је моје ауторско дело.

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

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

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

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 06. 11. 2016

