

INFLAMATORNI PARAMETRI

BAKTERIJEMIJA, SEPSA, SEPTIČKI ŠOK



Šta je bakterijemija?

Bakterijemija, predstavlja prisutnost bakterija u krvnoj cirkulaciji bez pojave sistemskog inflamatornog odgovora. Predstavlja veoma čestu pojavu i obično ne uzrokuje nikakve simptome. Čak se veoma blaga, prolazna bakterijemija, može pojaviti kada osoba čvrsto stisne zube, jer su bakterije koje žive oko zuba pod pritiskom saterane u krvnu cirkulaciju. Bakterije često ulaze u krvnu cirkulaciju iz creva, ali se i brzo uklanjaju prolazom krvi kroz jetru. Takođe leukociti brzo uklanjaju većinu bakterija koje ulaze u krvotok. Ponekad ima i previše bakterija, ne mogu se lako ukloniti, pa se nekontrolisano prošire putem svih krvnih sudova na čitav organizam. To stanje se pogrešno definisalo kao trovanje krvi ili sepsa. Međutim sepsa je reakcija organizma na tu infekciju. Dolazi do sistemskog inflamatornog odgovora, odnosno do reakcije organizma, koja je toliko burna i opsežna da postaje izrazito štetna. Odbrambeni, imunski sistem, umesto da kontroliše infekciju, dovodi do oštećenja sopstvenih tkiva i organa. Kao posledica dolazi do septičkog šoka, otkazivanja funkcija organa i na kraju, do smrti pacijenta.

Sepsa predstavlja najozbiljniju posledica bakterijskih infekcija. Pojedine vrste sepse imaju smrtnost veću čak i od 50 posto. Na sreću, retko zahvata osobe dobrog zdravlja, a pravovremenom terapijom moguće je i sprečiti posledice. Doktor mora odmah započeti lečenje antibioticima, čak pre nego dobije rezultate laboratorijskih analiza kojima se utvrđuje vrsta bakterija. **Odugovlačenje sa antibiotskim lečenjem znatno smanjuje mogućnost preživljavanja.** Na krajnji ishod bolesti utiče brzina uvođenja odgovarajuće terapije u prvim satima bolesti. Ukoliko se lečenje sprovede u prvom satu od pojave simptoma, preživljavanje je preko 80%, a posle šest sati svega 30%.

Oblici sepsе

- **primarna sepsа**
- **sekundarna sepsа** (primarna lokalizacija infekcije, tj. mesto odakle mikroorganizmi dospevaju u krvotok):
 - respiratorni trakt: 28-32%
 - urogenitalni trakt: 21-30%
 - gastrointestinalni trakt: 15-32%
 - koža i meka tkiva: 5-7%
 - nepoznata: 21-29%

Najčešća pokretači sepsе su upale plućа i озбилjne upale mokraćnih puteva, no bukvalno svaka bakterijska infekcija može преći u sepsu. Ipak, na sreću tek mali broj bakterijskih infekcija progredira u sepsu, a danas su poznati i neki od faktora koji su direktni krivci za to . Najvažniji faktor je sam bolesnik. **Sepsu može da dobije bilo ko, bez obzira na uzrast, pol ili socijalni status, ali takođe postoje i posebno rizične grupe ljudi.** Tako je, na primer sepsа češća kod starijih ljudi (moderna medicina je produžila životni vek, ali je značajno povećala rizik za nastanak sepsе) i male dece(bebe pogotovo), češća je kod bolesnika sa оštećenim imunološkim sistemom (neke retke urođene bolesti, ali i neke stečene kao što je primer AIDS), kod bolesnika sa drugim težim bolestima (malignim bolestima, šećernom bolesti kod kojih postoje razvijene komplikacije, bolesnicima sa poremećajem svesti kao posle teškog moždanog udara), ali i kod bolesnika koji se leče određenim lekovima (kortikosteroidi, lekovi koji se primjenjuju u transplantacijama).

Сепса у свим земљама света претставља озбиљан здравствен и економски проблем због чињеница да је инциденца сепсе у драматичном порасту, а лечење је веома скупо и неизвесно. Broj hospitalizovanih pacijenata koji obole od sepsе se kreće do 3%, a mortalitet pacijenata sa sepsom se kreće čak do 50%. Mortalitet se javlja kod 10-38% pravilno lečenih pacijenata, a čak do 100% je kod pacijenata sa neutropenijom ili kod onih koji su nepravilno lečeni.

Ponekad se sepsа razvije i nakon hirurškog zahvata. Svaka operacija, pa čak i ona planirana, tj. "hladna" (elektivna) nosi određeni rizik za razvoj komplikacija. Prilikom operacije prekida se kontinuitet kože - prirodne barijere protiv bakterija. Telo je u takvim okolnostima pod određenom dozom stresa, a u slučaju опште анестезije такође су краткотrajno poremećene životne funkcije tipа disanja i gutanja. Navedeno može u određenim slučajevima pogodovati razvoju bakterijske infekcije, a potom i sepsе. Postoje određeni tipovi bakterija koji su postali otporni na neke od antibiotika, a takve bakterije se češće "vrte" po hirurškim salama i jedinicama intenzivnog lečenja, uprkos svim strogim merama dezinfekcije. Srećom, danas još uvijek postoje dovoljno jaki antibiotici za lečenje i ovakvih infekcija.

Infekcije posredovane stranim telima nastaju kao posledica kolonizacije i formiranja biofilma na medicinskim implantatima tj stranim telima, a to su: svaki instrument, aparat, uređaj, materijal ili drugi predmet koji se koristi za:

- dijagnozu, prevenciju, monitoring, terapiju ili ublažavanje simptoma bolesti
- dijagnozu, monitoring, terapiju i ublažavanje posledica povreda ili hendikepa
- istraživanja, zamene ili modifikacije anatomskih i fizioloških procesa

A danas pogotovo široku primenu imaju:

intravaskularni i urinarni kateteri, kontaktna sočiva, veštački srčani zalisci, endotrahealni tubusi, pejsmejkeri, endoproteze,...

BIOFILM predstavlja zajednicu mikroorganizama koji su ireverzibilno adherisani za vrstu površinu i/ili jedni za druge i uronjeni u ekstracelularnu polimernu supstancu (EPS) koju sami proizvode.

DIJAGNOSTIKA

Sepsa postoji ako je sindrom sistemskog inflamatornog odgovora uzrokovan dokumentovanom infekcijom ili postojanjem sumnje na nju. Sistemski odgovor na inflamaciju podrazumeva prisustvo barem dva od sledećih glavnih kliničkih simptoma

- Tahikardija (puls >90 udara/min ili >2 SD iznad normalnog pulsa za dob);
- Tahipnea (>20 udaha/minut ili arterijski $pCO_2 < 4.2$ kPa);
- Leukocitoza (broj leukocita $>12.000/mm^3$) ili leukopenija (broj leukocita $<4000/mm^3$) ili $>10\%$ nezrelih formi.

U sepsi postoje i neki od sledećih simptoma:

- Izmijenjen mentalni status (snižen Glazgov koma skor >2 boda);
- Akutno oštećenje funkcije barem jednog organskog sistema;
- Hipotenzija (sistolni krvni pritisak <90 mmHg ili pad za >40 mmHg refrakteran na terapiju tečnostima);
- Poremećaj gasne razmjene ili akutni respiratorni distress sindrom (odnos $PaO_2/FiO_2 < 300$);
- Metabolička acidoza/laktatna acidoza;
- Značajni edemi ili pozitivan balans tečnosti (>20 ml/kg tokom 24 h);
- Hiperglikemija (nivo glukoze u plazmi >7.7 mmol/l) u odsustvu dijabetesa.

Za dijagnostikovanje sepse i za potvrdu dijagnoze koriste se, uz kliničke, inflamatorni, hemodinamski kriterijumi, kao i kriterijumi tkivne hipoperfuzije i organske disfunkcije.

Inflamatorni kriterijumi:

Leukocitoza (leukociti $>12.000/ml$) ili leukopenija (leukociti $<4.000/ml$); ili normalan broj leukocita uz $>10\%$ nezrelih formi;

CRP >2 SD u odnosu na normalnu vrijednost; (vrednosti mogu da idu i preko 300)

Prokalcitonin >2 SD u odnosu na normalnu vrijednost.

LEUKOCITI

Bela krvna zrnca ili Leukociti su krvne ćelije i njihova uloga je višestruka. Najvažnija je imunološka tj u odbrani organizma. Povećani leukociti (leukocitoza) su u slučaju infekcija, zapaljenskih procesa, leukemija, malignih bolesti i dr. Neka fiziološka stanja kao što su trudnoća, fizički napor, obilan obrok i stres dovode do blagog porasta broja leukocita. Smanjen broj leukocita (leukopenija) sreće se kod terapije citostaticima, virusnih infekcija i nekih naslednih bolesti. Normalan broj leukocita je $5,0 - 10,0 \times 10^9/L$.

LEUKOCITARNA FORMULA predstavlja međusobni odnos pojedinih vrsta leukocita i njihov relativni brojčani odnos:

Neutrofilni segmentirani granulociti – u akutnim bakterijskim infekcijama javlja se povećan broj leukocita sa povećanim procentom neutrofilnih granulocita. Normalan vrednost je 40.0 - 67.0 %

Limfociti – kod virusnih infekcija broj leukocita se smanjuje uz povećanje procenta limfocita (limfocitoza), a kod bakterijskih infekcija broj limfocita opada (limfocitopenija). Normalan broj limfocita je 21.0 - 40.0 %

Eozinofilni granulociti – povećan broj se javlja kod infekcija nekim bakterijama i parazitima, alergijskih stanja, psorijaze, gastrointestinalnih bolesti. Normalan broj je 2.0 - 10.0 %

Bazofilni granulociti – povećan broj se sreće kod preosetljivosti na lekove, hipotireoze, infekcija virusom gripa i varičele. Normalan broj je 0 – 1.0%

Monociti – povećan broj monocita javlja kod infektivne mononukleoze. Normalan broj je 0 – 8.0%

Pored savremenih naučno-tehnoloških dostignuća koje olakšavaju rad laboratorijama i omogućavaju dobijanje velikog broja analiza krvne slike u kratkom vremenskom roku, veoma je važno da se poznaje klasičan način pravljenja razmaza na mikroskopskoj pločici (koji je ranije jedino bio moguć) u cilju "ručnog" brojanja i određivanja vrste pojedinih ćelija krvi.

Glavni razlog pregleda leukocita na krvnom razmazu je dobijanje leukocitne formule koja podrazumeva procentualni odnos segmentiranih (zrelih) NG, štapićastih (mladih) NG, eozinofilnih i bazofilnih granulocita, limfocita, monocita na 100 izbrojanih ćelija.

Nakon dobijanja procentualnih vrednosti potrebno je izračunati njihove apsolutne vrednosti. Na osnovu ovih rezultata se može reći da je u pitanju pad ili porast pojedinih vrsta leukocita.

Mladi neutrofilni granulociti se nazivaju i štapićasti, band NG, a povećanje njihove zastupljenosti u krvi se naziva skretanje u levo. Pojava starih, hipersegmentiranih granulocita se naziva skretanje neutrofila u desno i označava produčeno zadržavanje NG u cirkulaciji koje najčešće

nastaje usled povećanja koncentracije kortikosteroida. Skretanje NG u levo označava ubrazanu granulopoezu, odnosno prisustvo inflamacije.

Takođe blizu mesta inflamacije se nalaze i **Plazmociti i Makrofagi**. Plazmociti predstavljaju ćelije vezivnog tkiva prisutne u velikom broju u organizmu na mestima do kojih lako dopiru bakterije i proteinske čestice kao i tamo gde postoje zapaljenski (inflamatorni) procesi. Ovalnog su oblika i prečnika od 10 do 20 μm i imaju ekscentrično postavljeno loptasto jedro. Nastaju od B-limfocita i imaju dobro razvijen sintetski aparat (veliki broj ribozoma i dobro razvijen granularni endoplazmatični retikulum) u kome se stvaraju imunoglobulini. Kod zdravih osoba su prisutni u veoma malom broju u perifernoj cirkulaciji.

Makrofag je krupna, pokretna ćelija ameboidnog oblika koja vrši fagocitozu stranih čestica ili dotrajalih ćelija. Strane čestice u najširem smislu predstavljaju antigene. Na površini ćelije se obrazuju mnogobrojni citoplazmatični nastavci, slični pseudopodijama. U unutrašnjosti ćelije imaju dobro razvijen lizozomski sistem sa širokim spektrom hidrolitičkih enzima što je u vezi sa njihovom sposobnošću fagocitoze. Zbog toga su ranije smatrani delom retikulo-endotelskog sistema. Vode poreklo od monocita. Prema organu u kome se nalaze, a prisutni su u velikom broju organa tako da svi zajedno obrazuju jednojedarni fagocitni sistem, mogu se klasifikovati na:

- Kupferove ćelije (Kupffer) u jetri;
- prašinske ćelije ili alveolusne ćelije u plućnim alveolusima;
- osteoklasti u kostima;
- moždani makrofagi u CNS-u
- makrofagi u limfnim čvorovima i slezini;
- histociti u rastresitom vezivnom tkivu;
- makrofagi pleura i peritoneuma u seroznim dupljama.

C – REAKTIVNI PROTEIN (CRP)

CRP je protein u krvi čoveka koji reaguje rastom u slučaju prisutnog akutnog upalnog procesa u organizmu. Sintetiše se u jetri u prisustvu upale. To je reaktant akutne faze koji brzo raste, ne specifično, kao odgovor na oštećenje tkiva i upalu. CRP je opšti marker, to znači da njegove povišena vrednost ukazuje **na prisutan upalni proces u organizmu**, ali ne i odakle upala potiče.

Merenje njegovog nivoa u krvi koristi se u dijagnostičke svrhe, za identifikovanje prisutnog zapaljenjskog procesa u organizmu, kao i za praćenje odgovora na primenjenu protivupalnu (najčešće antibiotsku) terapiju.

CRP test može pomoći kod:

- Procene težine zapaljenjskog procesa;

- Ranog otkrivanja postoperativnih komplikacija;
- Otkrivanje odbacivanja transplantanta;
- Praćenja uspešnosti lečenja antibioticima kod bakterijskih infekcija;
- Praćenje pacijenata sa inflamatornim reumatskim bolestima;

Vaš lekar može da traži CRP test da proveri da li ima upale, što može ukazivati na infekciju ili hroničnu upalnu bolest, poput reumatoidnog artritisa ili lupusa.

CRP je koristan marker u dijagnostici i praćenju efekata lečenja akutnih upalnih procesa naročito u odeljenjima intenzivne nege i kod male dece.

Određivanje njegovog nivoa se preporučuje kod osoba kod kojih se sumnja na zapaljenje izazvano bakterijskom infekcijom.

Posebno je koristan za razlikovanje virusnih od bakterijskih infekcija.

Naime, kod virusnih infekcija (upala) koje prate povišena sedimentacija i povišen broj leukocita, CRP ostaje u nižim granicama vrednosti nego ako je u pitanju bakterijska infekcija, u slučaju koje je njegov rast dosta viši (40-200mg/L)

Takođe je značajan i kod praćenja hroničnih stanja, kod osoba koje boluju od artritisa, autoimunih obolenja ili zapaljenskih bolesti creva.

Povećanje vrednosti CRP-a je prisutno u sledećim slučajevima:

- Kod upale: bakterijske infekcije, virusne infekcije, nakon srčanog udara i nakon operacije.
- Kada postoji sistemska inflamatorna oboljenja npr. reumatoidni artritis.
- U prisustvu malignih oboljenja;
- Alergijskih reakcija;
- Kod hroničnih upalnih bolesti, poput reumatoidnog artritisa ili lupusa.
- U poslednjem kvartalu trudnoće.

CRP referentne vrednosti i ostale vrednosti

U akutnoj upalnoj reakciji koncentracija CRP-a raste višestruko. Počinje da raste za 6-9h od pojave upale, a maksimum dostiže za 48h. Za ispitivanje CRP-a nije potrebna posebna priprema. Kao uzorak se može koristiti kako venska, tako i kapilarna krv, a nivo CRPa se određuje iz seruma i EDTA plazme.

Referentne (normalne) vrednosti **CRP su < 5mg/l**.

Blago povišene vrednosti **CRP između 10-40 mg/l** ukazuju na blagu upalu.

Povišene vrednosti **CRP između 40-200mg/L** ukazuju akutnu upalu.

Povišene vrednosti CRP-a između 40-200mg/L ukazuju akutnu upalu najčešće uzrokovanu bakterijama, dok se kod ozbiljnih bakterijskih infekcija nivo CRP-a može da bude i veći od 200 mg/l.

Blago povišene vrednosti CRP-a do 40 mg/l se mogu videti i kod starijih osoba, u trudnoći, pušača i virusnih infekcija.

PROKALCITININ

Prokalcitonin (PCT) je protein, čija koncentracija u plazmi raste kod teških bakterijskih infekcija, sepse i kod više-organskih zapaljenja. PCT ima svojstva koja se razlikuju od svojstava svih do danas korišćenih pokazatelja upalnih procesa, kao što su broj leukocita, sedimentacija i CRP. Iako je CRP veoma osetljiv parameter upale, on ne može biti dovoljno upotrebljiv u diferencijaciji bakterijskih od drugih infekcija, jer je nespecifičan reaktant (zbog velike osetljivosti može porasti nakon jednostavne hiruške intervencije, blagih virusnih infekcija). Takođe CRP ostaje duže povećan nego PCT i upravo je to nedostatak CRP-a u praćenju sistemskih infekcija.

PCT je dijagnostički parameter isključivo za bakterijske infekcije, odnosno povezan je sa sistemskom reakcijom organizma kod infekcije. Lokalne i ograničene bakterijske infekcije ne dovode do povećanja PCT u krvnoj cirkulaciji. Takođe, virusne autoimune i alergijske bolesti neće dovesti do porasta PCT-a. Bakterijski endotoksin igra veoma bitnu ulogu u indukciji PCT. Zbog toga bolest bez očite bakterijske upale, ali uz poznato bakterijsko oslobađanje endotoksina daje karakterističan porast PCT u krvi. Nivo PCT u krvnoj cirkulaciji srazmeran je veličini bakterijske infekcije.

Hemokultura

Hemokultura po definiciji je mikrobiološka analiza krvi bolesnika koja se radi kada se sumnja da je došlo do prodora mikroorganizama u krvnu cirkulaciju. Termin hemokultura prvenstveno se odnosi na ispitivanje prisustva bakterija u krvi. Osim bakterija u krvnoj cirkulaciji mogu da se nađu i gljivice, virusi i paraziti.

Prema svojoj fiziologiji krv je sterilna. Nalaz hemokulture za kliničara ima ogroman značaj: pozitivna hemokultura dijagnostikuje uzročnika, negativna hemokultura ukazuje da se radi o lokalnoj infekciji.

Hemokulturom je moguće izolovati veliki broj vrsta mikroorganizama eventualno prisutnih u krvi. Da ne bi došlo do kontaminacije krv se direktno unosi u bočicu za hemokulturu i ona predstavlja hranjivu podlogu za razvoj bakterija. Procenat kontaminacije se kreće od 0.6% – 6%. Krv treba uzimati pri pojavi prvih simptoma ili pri prvim znacima porasta temperature.

Krv se zasejava u odnosu 1:9 (jedan deo krvi i devet delova podloge)

Svaki uzorak krvi se zasejava u po jedan set bočica za anaerobne i jedan set za aerobne bakterije.

Kadase uzorkuje hemokultura, obavezno se mora voditi računa o redosledu bočica i epruveta.

Uzorak za hemokulturu prvi mora biti uzet da ne bi došlo do kontaminacije.

Preporuka Komiteta za Standarde u kliničkoj laboratoriji za redosled uzorkovanja

1. krv za hemokulturu (beli čep)
2. citrat-koagulacija (plavi čep)
3. biohemija bez aditiva (crveni čep)
4. biohemija sa aditivima (žuti čep)
5. epruvete sa antikoagulansima
 - heparin (zeleni čep)
 - EDTA (ljubičasti čep)
 - NaF (sivi čep)
 - epruveta za mikroelemente i toksikologiju (tamno-plavi čep)
 - citrat-sedimentacija (crni čep)

Mana testa za **HEMOKULTURU** je što se dugo čeka rezultat, do 7 dana. Ali za neke uzročnike, npr za BRUCELA inkubacija može najduže trajati i čekati se na izdavanje rezultata 21. dan pa čak i duže. Na svu sreću i pored svoje velike cene, u upotrebi je sve više PCR test kod koga su rezultati u toku jednog dana. Materijal za odgovarajuće kulture mora se dobiti pre započinjanja antibiotske terapije, ali ne smeju sprečavati brzu primjenu antibiotske terapije.

Uzročnici Sepsa

Uzročnici sepsa i njihova učestalost značajno variraju:

- | | |
|----------------------------|-------|
| - Gram pozitivne bakterije | 52,1% |
| - Gram negativne bakterije | 37.6% |
| - Polimikrobni uzročnici | 4.7 % |
| - Gljivice (Candida Spp.) | 4.6 % |
| - Anaerobne bakterije | 1 % |

SEPTIČKI ŠOK

Septični šok je stanje u kojem usled sepse krvni pritisak pada na vrlo nisku vrednost te ugrožava i sam život.

Septični šok se najčešće pojavljuje kod novorođenčadi, kod ljudi iznad 50 godina i ljudi sa kompromitiranim imunološkim sistemom. Septični šok predstavlja veći rizik kada je broj belih krvnih ćelija nizak (leukopenija), što je slučaj kod ljudi koji imaju rak, koji uzimaju lekove protiv raka (hemoterapija) ili koji imaju hronične bolesti, npr. šećerna bolest ili ciroza.

Često su prvi pokazatelji septičnog šoka, čak 24 ili više sati prije nego krvni pritisak padne, smanjena duševna živahnost i zbunjenost. Te simptome uzrokuje smanjeni dotok krvi u mozak. Izbačaj krvi iz srca se povećava, ali se krvne žile prošire i na taj način snize krvni pritisak. Čim simptomi septičnog šoka postanu očiti osobu treba lečiti u jedinici intenzivne njege. Intravenski se daju velike količine tečnosti da se podigne krvni pritisak (što se pažljivo nadgleda). Može se dati dopamin ili noradrenalin da se krvne sudovi stisnu (stegnu) a krvni pritisak povisi i povećava protok krvi prema mozgu i srcu.