

Strokovni prispevek/Professional article

SEPSA NA ODDELKU ZA INFEKCIJSKE BOLEZNI IN VROČINSKA STANJA SPLOŠNE BOLNIŠNICE V CELJU V LETIH 2000–2003

SEPSIS IN THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES AND FEBRILE CONDITIONS OF GENERAL HOSPITAL CELJE IN THE YEARS 2000–2003

Gorazd Lešničar, Janja Blatnik, Branko Šibanc

Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

Prispelo 2004-09-27, sprejeto 2004-12-02; ZDRAV VESTN 2005; 74: 27–32

Ključne besede: sepsa, definicija; incidenca; registracija; ne-intenzivni oddelek

Izvleček – Izhodišča. Namen naše raziskave je bil ugotoviti incidenco sepse, njene povzročitelje in izvor okužbe pri bolnikih, ki so se v l. 2000–2003 zdravili na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice v Celju.

Bolniki in metode. Z retrospektivno raziskavo smo proučili zdravstveno dokumentacijo 7260 bolnikov, ki so se v l. 2000–2003 bolnišnično zdravili na našem oddelku. Od 7260 sprejetih bolnikov v l. 2000–2003 smo z retrospektivno raziskavo ugotovili, da jih 816 (11,2%) izpolnjuje merila za diagnozo sepse. Pri opredeljevanju bolnikov s sepsa smo upoštevali dodatna in strožja merila, kot jih navaja literatura.

Rezultati. Izvor sepse (žarišče) smo prepoznali pri vseh 816 uvrščenih bolnikih, povzročitelja pa smo dokazali pri 460 (56,4%), od tega le pri 70 (8,6%) bolnikih iz hemokulture, iz drugih kužnin pa pri 390 (47,8%). Pri bolnikih s prepoznanim povzročiteljem (460 oseb) so prevladovala po Gramu negativne bakterije (332 bolnikov, tj. 72,2%). Če upoštevamo le osamitve iz krvi (70 oseb), je prevladovanje po Gramu negativnih bakterij manj izrazito, tj. v 38 primerih (54,3%).

Zaključki. Sepsa je po naši dokaj strogi opredelitvi vzrok za najmanj desetino (11,2%) sprejemov na oddelek. Epidemiološki službi pa smo v l. 2000–2003 žal prijavili od 816 v raziskavi prepoznanih bolnikov s sepsa le 102, kar je komaj nekaj več kot odstotek (1,4%). Iz celjske zdravstvene regije (približno 220.000 prebivalcev) je bilo epidemiološki službi RS za to obdobje dodatno prijavljenih le še 15 bolnikov s sepsa (skupaj 117), kar dovolj zgovorno kaže na nezadostno prepoznavanje, prijavljanje in evidentiranje bolnikov s sepsa. Ker v naši državi še ni strokovnega dogovora o definiciji sepse, prihaja do velikih razhajanj med številom diagnosticiranih bolnikov s sepsa in številom prijavljenih republiški epidemiološki službi. Resnost hitro naraščajočega števila bolnikov s sepsa, ki jo v vedno večji meri povzročajo tudi proti antibiotikom večkrat odporne bakterije, je še naprej prikrit kritični javnosti in odgovornim zdravstvenim institucijam in organom v državi.

Prikazani podatki govorijo o nujnosti takojšnjega dogovora o definiciji, prijavljanju in evidentiranju sepsa v državi.

Key words: sepsis, definition; incidence; registration; non-intensive ward

Abstract – Background. The aim of our study was to establish the incidence of sepsis, as well as to identify the causes and source of infection in patients treated at the Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions of General Hospital Celje in the years 2000–2003.

Patients and methods. By means of a retrospective research we reviewed medical records of 7,260 patients who were hospitalized in our ward in the years 2000–2003. The retrospective study revealed that 816 (11.2%) out of 7,260 patients admitted in the period 2000–2003 met the criteria for the diagnosis of sepsis. Our definition of patients with sepsis was based on additional and stricter criteria than those reported in the literature.

Results. The source of sepsis was known in all 816 patients included in the study, the causative agent was proved in 460 (56.4%) of them. Of the later, only in 70 (8.6%) patients it was isolated from hemoculture, while in the remaining 390 (47.8%) patients the causative agent was isolated from other infectious cultures. In patients with known cause of infection (460 persons), gram-negative bacteria were prevailing (332 patients, 72.2%). Considering only blood isolates (70 patients), the prevalence of gram-negative bacterial infections is less obvious, i.e. 38 cases (54.3%).

Conclusions. According to our relatively strict definition, at least one tenth of all admissions to our department are attributable to sepsis, while in the period 2000–2003, only 102 out of 816 cases of sepsis detected in our study were reported to the Epidemiological Service, which was hardly a bit more than one percent (1.4%). In the same period, only 15 additional patients with sepsis (altogether 117) were reported to the Epidemiological Service of R Slovenia from Celje health region (with approximately 220.000 population, which clearly indicates that the detection, reporting and registration of patients with sepsis is insufficient.

As in Slovenia we still have not reached an agreement on the definition of sepsis, there is a great discrepancy between the number of patients diagnosed with sepsis and the number of those reported to the national Epidemiological Service. Thus,

the severity of rapidly increasing number of patients with sepsis, which is nowadays ever so frequently caused by multi-resistant bacteria, still remains obscure to the critical public as well as to the responsible health institutions and government authorities.

The data presented call for an immediate consensus on the definition, reporting and registration of sepsis on the national level.

Uvod

Sepso najbolje opredelimo kot klinično stanje organizma, ki je posledica sistemskega vnetnega odziva gostitelja, povzročena z vdorom patogenih mikrobov oz. z delovanjem njihovih toksinov.

Sepse so povezane z visoko umrljivostjo kljub zdravljenju z novimi antibiotiki in izboljšanim podpornem zdravljenju.

Da bi sepso pravočasno prepoznali, ustrezno zdravili in jo kasneje tudi dosledno prijavili, moramo poznati merila, ki dovoljujejo tovrstno poimenovanje klinične slike. Poznavanje kliničnih simptomov in znakov pri sepsi usmerja zdravnika k pravočasnemu odvzemu kužnin, tj. še pred uvedbo protimikrobnih zdravil.

Po Boneu s sod. (1) sepso opredeljujemo s pojavom značilnih kliničnih znakov okužbe in očitnimi znaki sistemskega odgovora organizma nanjo, ki se kažejo vsaj z dvema od naslednjih stanj:

- hipertermijo ($> 38^{\circ}\text{C}$) ali hipotermijo ($< 36^{\circ}\text{C}$);
- tahikardijo (> 90 utripov/min ali 10 udarcev nad predvideno frekvenco);
- tahipnejo (> 20 vdihov/min ali pCO_2 , a < 32 mm Hg);
- levkocitozo $> 12 \times 10^9/\text{l}$ ali levkopenijo $< 4 \times 10^9/\text{l}$ oz. $> 10\%$ nezrelih oblik levkocitov.

O težki sepsi govorimo, kadar ima septični bolnik pridruženo motnjo delovanja vsaj enega od organov (pljuč, ledvic, jeter, strjevanja krvi, centralnega živčnega sistema), hipoperfuzijo (oligurija, laktacidoza, akutna sprememba mentalnega stanja) ali hipotenzijo.

Kadar v klinični sliki ugotavljamo hipotenzijo, ki se ne popravi z infuzijo nadomestnih tekočin, pa že lahko govorimo o septičnem šoku. Če ta traja več kot eno uro in se ne popravi ob zadostnem infuzijskem zdravljenju in dajanju zdravil, so izpolnjeni pogoji za t. i. refraktarni septični šok, ki ima najvišjo stopnjo umrljivosti (2).

Incidenca in etiologija seps se z leti spreminjata in epidemiološke študije so izredno pomembne zaradi ustreznega empiričnega zdravljenja, ki se v skladu z rezultati teh študij prav tako nenehno spreminja (3).

Bolniki s septičnim šokom se praviloma zdravijo na intenzivnih enotah bolnišnic, medtem ko se s septičnimi bolniki srečujemo predvsem na neintenzivnih oddelkih.

Namen naše raziskave je bil ugotoviti incidenco seps, njene povzročitelje in izvor okužbe pri bolnikih, ki so se v l. 2000–2003 zdravili na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice v Celju (OIBVS SBC).

Metode dela

Podrobno smo pregledali zdravstveno dokumentacijo vseh bolnikov, ki so se v l. 2000–2003 zdravili na OIBVS SBC. Z retrospektivno raziskavo smo želeli odkriti vse bolnike, ki so izpolnjevali klinično-laboratorijska merila za sepso, oz. so imeli znake sistemskega vnetnega odgovora, kot jih v zadnjih letih določajo dopolnjene definicije, povzete po Boneu in sod. iz l. 1992. Zaradi večje zanesljivosti pri postavitvi diagnoze smo omenjena merila še dopolnili oz. poosttrili z naslednjimi:

- temperatura $> 38,5^{\circ}\text{C}$ vsaj prva dva dni hospitalizacije;
- srčna frekvenca > 100 udarcev/minuto vsaj prvi dan hospitalizacije;
- opredeljeno žarišče vnetja;
- parenteralno protimikrobno zdravljenje bolnika vsaj prve tri dni hospitalizacije;
- celokupno protimikrobno zdravljenje bolnika v bolnišnici vsaj teden dni;
- število belih krvničk prvi dan hospitalizacije $> 15 \times 10^9/\text{L}$, $< 3 \times 10^9/\text{L}$;
- vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) prvi dan hospitalizacije > 150 mg/L.

Bolnikov nismo razlikovali po spolu, starosti, prisotnosti drugih oz. kroničnih bolezni, morebitnih operativnih posegih in drugih dejavnikih tveganja za nastanek seps. Zabeležili smo podatek o uživanju protimikrobnih zdravil pred prihodom v bolnišnico, ne pa tudi vrste protimikrobnih zdravil, ki so jih bolniki dobivali v času zdravljenja v bolnišnici.

Okužbo smo opredelili kot vnetni odziv gostitelja na vdor mikrobov v tkiva oz. organe ali kot odgovor na njihove izločke – toksine.

Izvor seps smo dokazali, če smo lahko mikrobiološko ali klinično opredelili žarišče okužbe.

Kužnine so pri večini bolnikov s seps bile predvsem kri, likvor, blato, koža in urin.

Rezultati

V letih 2000–2003 smo na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja zdravili 7260 bolnikov. V tem času smo ugotovili, da je naše pogoje za sepso izpolnjevalo 816 (11,2%) bolnikov: 125 v l. 2000, 177 v l. 2001, 194 v l. 2002 in 320 v l. 2003 (razpr. 1).

Pri 456 (55,0%) bolnikih s seps smo ugotovili povzročitelja vnetja. V 70 (8,6%) primerih smo povzročitelja osamili iz hemokulture (le-ta je bila odvzeta vsaj enkrat pri vseh 816 bolnikih), pri ostalih 390 (47,8%) bolnikih pa smo povzročitelja osamili iz drugih kužnin. Pri 356 (43,6%) bolnikih povzročitelja nismo dokazali (razpr. 1).

Večina bolnikov brez dokazanega povzročitelja seps je prej uživala protimikrobna zdravila (317 bolnikov, tj. 38,9%).

Najpogostejše, tj. v 309 primerih (67,8%), smo osamili *Salmonella spp.*, *Escherichia spp.* in *Staphylococcus aureus*, večinoma iz vzorcev blata, urina in kože, skupaj v 263 primerih (razpr. 2, 3, sl. 1). Iz razpredelnice 2 je tudi razvidno, da hkrati s porastom seps vsako leto narašča tudi število osamljenih povzročiteljev iz kužnin (72 l. 2000, 101 l. 2001, 104 l. 2002 in 179 v l. 2003).

Ugotovili smo trikrat večji delež izolatov s po Gramu negativnimi bakterijami (332 bolnikov, tj. 72,2%) v primerjavi s po Gramu pozitivnimi (128 bolnikov, tj. 27,8%) (razpr. 2, sl. 2).

Izvor seps (žarišče) smo prepoznali pri vseh 816 uvrščenih bolnikih s seps. Žarišče vnetja smo najpogostejše odkrili v koži in podkožju, tj. v 266 primerih (32,6%), sledila so prebavila z 206 (25,2%) primeri, dihalna s 189 primeri (23,2%) in sečila s 126 primeri (15,4%). Možganske ovojnice, kosti, sklepi in srce so bili skupaj izvor seps le v 29 primerih (3,6%) (razpr. 4).

Razpr. 1. *Etiološka opredelitev bolnikov s sepsa glede na izvor povzročitelja na Oddelku za infektivne bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje v obdobju 2000–2003.*

Table 1. *Etiological classification of patients with sepsis by source of infection at the Department for Infectious Diseases and Febrile Conditions, General Hospital Celje, in the period 2000–2003.*

Leto Year	2000	2001	2002	2003	Skupaj Total
Število septičnih stanj z dokazanim povzročiteljem iz hemokulture Number of septic conditions with known causative agent (isolated from hemoculture)	16	9	16	29	70 (8,6%)
Število septičnih stanj z dokazanim povzročiteljem iz drugih kužnin Number of septic conditions with known causative agent (isolated from other infectious cultures)	56	92	88	150	386 (47,3%)
Število septičnih stanj brez dokazanega povzročitelja Number of septic conditions without known causative agent	53	76	90	100	360 (44,1%)
Število vseh septičnih stanj Number of all septic conditions	125	177	194	320	816 (100%)

Razpr. 2. *Incidenca seps glede na osamljene povzročitelje pri bolnikih na Oddelku za infektivne bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje v obdobju 2000–2003.*

Table 2. *Incidence of sepsis by isolated causative agents in patients at the Department for Infectious Diseases and Febrile Conditions, General Hospital Celje, in the period 2000–2003.*

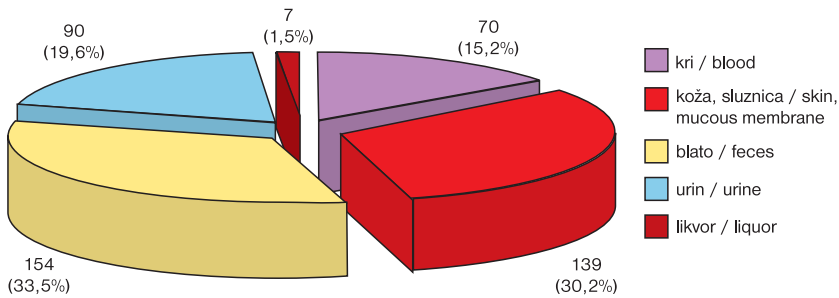
Vrste bakterij Type of bacteria	Leto Year 2000	Leto Year 2001	Leto Year 2002	Leto Year 2003	Skupaj Total
<i>Salmonella sp.</i>	22	31	24	76	153
<i>Campylobacter sp.</i>	0	1	2	8	11
<i>Escherichia sp.</i>	15	20	38	36	109
<i>Yersinia sp.</i>	1	0	4	1	6
<i>Pseudomonas sp.</i>	4	6	2	1	13
<i>Acinetobacter sp.</i>	3	6	2	1	12
<i>Serratia sp.</i>	1	0	1	0	2
<i>Proteus sp.</i>	1	3	3	1	8
<i>Morganella sp.</i>	1	0	0	0	1
<i>Haemophilus sp.</i>	0	1	1	0	2
Anaerobi	0	1	2	1	4
Anaerobic b.	0	1	0	0	1
<i>Stenotrophomonas sp.</i>	0	1	1	3	5
<i>Klebsiella sp.</i>	0	0	2	7	9
<i>Enterobacter sp.</i>	0	0	2	7	9
Po Gramu negativne bakterije – skupaj Gram-negative bacteria – total	48	71	82	135	336 (73,7%)
Enterococcus	1	2	2	1	6
Streptococcus-beta hemolitični Streptococcus-beta hemolytic	1	7	4	23	35
Streptococcus-alfa hemolitični Streptococcus-alpha hemolytic	1	1	4	5	11
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	5	2	4	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	14	9	9	47
MRSA	0	1	0	1	2
Staphylococcus-koagulaza neg. Staphylococcus-coagulase neg.	1	0	1	1	3
Po Gramu pozitivne bakterije – skupaj Gram-positive bacteria – total	24	30	22	44	120 (26,3%)
Skupaj Total	72	101	104	179	456

Večina, tj. 805 bolnikov (98,7%), je bilo odpuščenih iz bolnišnice v izboljšanim stanju, v redkih primerih (11 bolnikov, tj. 1,3%) je sepsa prešla v težjo obliko z motenim delovanjem vsaj enega od življenjsko pomembnih organov oz. je prišlo do zapletov, zaradi česar je bilo potrebno intenzivno zdravljenje v izolacijski enoti Oddelka za intenzivno interno medicino (OIIM) v naši bolnišnici (7 bolnikov). Dva bolnika smo zdravili na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja Kliničnega centra v Ljubljani.

Razpr. 3. *Vrste kužnin in povzročitelji seps, ki smo jih osamili pri bolnikih, zdravljenih na Oddelku za infektivne bolezni in vročinska stanja SB Celje v obdobju 2000–2003.*

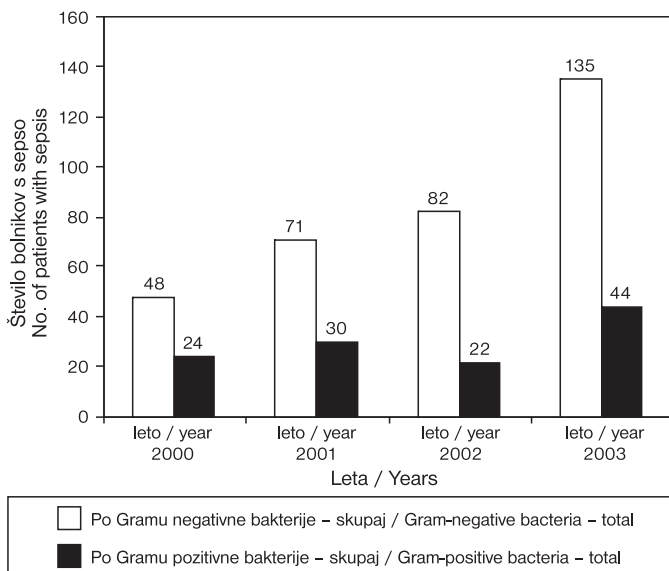
Table 3. *Types of infectious cultures and isolated causative agents in patients treated at the Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions, General Hospital Celje, in the period 2000–2003.*

Vrste bakterij, ki smo jih osamili Types of isolated bacteria	Kužnine, iz katerih smo osamili povzročitelje seps Infectious cultures that causative agents were isolated from					
Po Gramu negativne bakterije Gram-negative bacteria	Kri Blood	Koža, sluznica Skin, mucous membrane	Blato Feces	Urin Urine	Likvor Liquor	Skupaj Total
<i>Salmonella sp.</i>	15	0	137	0	0	152
<i>Campylobacter sp.</i>	0	0	11	0	0	11
<i>Escherichia sp.</i>	16	2	0	84	0	102
<i>Yersinia sp.</i>	0	0	6	0	0	6
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	12	0	0	0	13
<i>Acinetobacter sp.</i>	0	13	0	0	0	13
<i>Serratia sp.</i>	0	2	0	0	0	2
<i>Proteus sp.</i>	0	6	0	3	0	9
<i>Morganella sp.</i>	1	0	0	0	0	1
<i>Haemophilus sp.</i>	2	0	0	0	0	2
Anaerobi	3	3	0	0	0	6
Anaerobic b.	0	1	0	0	0	1
<i>Stenotrophomonas sp.</i>	0	4	0	1	0	5
<i>Klebsiella sp.</i>	0	4	0	1	0	5
<i>Enterobacter sp.</i>	0	9	0	0	0	9
Skupaj Total	38	52	154	88	0	332 (72,2%)
Po Gramu pozitivne bakterije Gram-positive bacteria						
Enterococcus	1	4	0	2	0	7
Streptococcus-beta hemolitični Streptococcus-beta hemolytic	9	32	0	0	0	41
Streptococcus-alfa hemolitični Streptococcus-alpha hemolytic	5	7	0	0	0	12
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	0	0	0	7	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	42	0	0	0	48
MRSA	0	2	0	0	0	2
Staphylococcus-koagulaza negativen Staphylococcus-coagulase negative	2	0	0	0	0	2
Skupaj Total	32	87	0	2	7	128 (27,8%)
Po Gramu negativne in po Gramu pozitivne bakterije – skupaj Gram-negative and Gram-positive bacteria – total	70 (15,2%)	139 (30,2%)	154 (33,5%)	90 (19,6%)	7 (1,5%)	460 (100%)



Sl. 1. Vrste kužnin, iz katerih smo osamili bakterije pri bolnikih s sepsio v obdobju 2000–2003.

Figure 1. Types of infectious cultures that bacteria were isolated from in patients with sepsis in the period 2000–2003.



Sl. 2. Incidenca seps po povzročiteljih, barvanih po Gramu, na Oddelku za infektivne bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje v letih 2000–2003.

Figure 2. Incidence of sepsis by causative agents stained according to Gram; Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions, General Hospital Celje; years 2000–2003.

Razpravljanje

V Slovarju slovenskega knjižnega jezika iz l. 1985 lahko preberemo, da je sepsa bolezensko stanje, ki nastopi po vdoru mikrobov in njihovih strupov v kri (4).

Slovenski medicinski slovar iz l. 2000 sepsio razloži kot sistemsko bolezen, ki jo povzročajo patogeni mikroorganizmi in njihovi toksini v krvi in drugih tkivih ter izzovejo obrambo imunskega sistema s kliničnimi znaki hipertermijo, tahikardijo, tahipnejo, levkocitozo in levkopenijo (5).

V slovenskem učbeniku infektivnih bolezni piše, da simptomi sepse nastopijo, kadar se bakterije v krvi razmnožujejo ali kadar bakterije iz žarišča okužbe, ki je lahko zelo majhno, vstopajo v kri v velikem številu in zasedajo v različne organe. Klinične pojavne oblike bolezni so posledica škodljivega in pretiranega delovanja obrambnih dejavnikov gostitelja (8).

Vse tri trditve so nekoliko zastarele, saj po novejši opredelitvi seps bakteriemija ni pogoj, marveč gre pri sepsi za klinično sliko sindroma sistemskega vnetnega odgovora (angl. Systemic Inflammatory Response Syndrom, SIRS), katerega izvor je okužba (2, 7).

Razpr. 4. Prikaz bolnikov s sepsio, zdravljenih na Oddelku za infektivne bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje v obdobju 2000–2003 glede na prepoznano žarišče vnetja.

Table 4. Patients with sepsis treated at the Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions, General Hospital Celje, in the period 2000–2003 according to detected primary site (focus) of inflammation.

Izvor sepse Primary site of infection	Število bolnikov s sepsio Number of patients with sepsis				
	Leto Year 2000	Leto Year 2001	Leto Year 2002	Leto Year 2003	Skupaj Total %
Koža in mehka tkiva Skin and soft tissues	48	71	58	89	266 (32,6%)
Dihala Respiratory tract	31	39	33	86	189 (23,2%)
Sečila Urinary system	19	25	56	26	126 (15,4%)
Prebavila Gastrointestinal tract	23	33	37	113	206 (25,2%)
Možganske ovojnice Meninges	2	6	6	4	18 (2,2%)
Kosti in sklepi Bones and joints	2	2	3	1	8 (1,0%)
Srce Heart	0	1	1	1	3 (0,4%)
Skupaj Total	125	177	194	320	816 (100%)

Septični bolniki so praviloma nemočni, utrujeni, velikokrat tudi bruhaajo in imajo drisko. Ob pregledu hiperventilirajo, trese jih mrzlica, telesna temperatura je povišana ali znižana, tožijo o glavobolu, navajajo bolečine v mišicah, pogosto tudi v križu, po koži lahko vidimo nespecifičen izpuščaj.

Domnevo, da gre za sepsio, okrepijo tudi laboratorijski izvidi, ki kažejo levkocitozo ali levkopenijo, prisoten je pomik levkocitne krivulje v levo, ugotovimo lahko respiracijsko alkalozo, povišana sta C-reaktivni protein (CRP) in prokalcitonin (PCT), prisotna je hipoalbuminemija, pogosto je rahlo patološki tudi hepatogram, anemija pa je najpogostejše hipokromna. Pri sladkornih bolnikih opazimo iztirjeno sladkorno bolezen, pri epileptikih pa so pogostejši epileptični napadi.

Infektologi se s septičnimi bolniki srečujemo vsak dan, čeprav jih v dosednji klinični praksi premalokrat prijavimo. V Sloveniji sepse obvezno prijavljamo od l. 1995, vendar epidemiologi ocenjujejo, da prijavljanje ni dosledno in da zanesljivih podatkov o pojavljanju sepse nimamo, nedoslednost pa se pojavlja tudi ob samem opredeljevanju septičnih bolnikov. Razlika med prijavljenimi in pri Zavodu za zdravstveno varstvo RS registriranimi bolniki s sepsio ter vsemi obolelimi sep-

tičnimi bolniki, ki jih prikazujemo v naši študiji, kaže na veliko pomanjkljivost in nedoslednost v prijavljanju seps, ki je danes sicer urejeno v mednarodnih okvirih (razpr. 5). OIBVS SBC je namreč v l. 2000–2003 epidemiološki službi RS prijavil le 102 bolnika s seps (16 bolnikov l. 2000, 23 bolnikov l. 2001, 19 bolnikov l. 2002 in 59 bolnikov l. 2003), v naši raziskavi pa smo prepoznali 816 bolnikov s tovrstno boleznijo. Razlika je verjetno nastala kot posledica različnega tolmačenja seps, septikemij in bakteriemij, saj smo prijavljali dejansko septikemične bolnike, ki so imeli seps z bakteriemijo, čeprav slednja danes ni obvezen del meril za seps. Bakteriemija pomeni evidentirano prisotnost bakterij v krvi, kar je verjetno vsaj kratkotrajen proces pri vseh infekcijskih boleznih. Danes večina avtorjev pod tem pojmom razume asimptomatsko prisotnost mikrobov v krvi.

Razpr. 5. Razvrstitev seps po mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10).

Table 5. Distribution of seps according to the international classification of diseases (ICD-10).

Bakteriemija Bacteremia	Šifra Code A49.9
Sepse / Sepsis	
– med porodom / perinatal	O75.3
– novorojenčka / in newborns	P36.–
– poporodna / postnatal	O85
– po parenteralnem zdravljenju / following parenteral therapy	T80.2
– po imunizaciji / following immunization (vaccination)	T88.0
– po posegu / following (surgical) intervention	T81.4
– streptokokna / streptococcal	A40.–
– stafilokok / staphylococcal	A41.–
– Haemophilus influenzae	A41.3
– meningokokna / meningococcal	A39.2–4
– listerijska / listerial	A32.7
– jersinioze / Yersinia. enterocolitica infections	A28.2
– gonokokna / gonococcal	A54.8
– tularemijska / tularemia	A21.7
– antraksna / anthrax	A22.7
– Erysipelothrix	A26.7
– kandidiozna / candidiasis	B37.7
– aktinomikozna / actinomycosis	A42.7
– anaerobna / anaerobic	A41.4
– Gram negativna BDO / Gram-negative BDO	A41.5
– druga opredeljena / other classified	A41.8
– neopredeljena, septični šok / unclassified, septic shock	A41.9

Septičen proces pa lahko poteka preko mediatorjev vnetja (citokinov), ne da bi bakterija sploh vstopila v krvotok, in sicer kot posledica interakcije žariščne, ekstravazalne okužbe in monocitov ter makrofagov, ki izločajo te citokine (1, 2, 7). Vsa ta dejstva znatno razširijo krog bolnikov s seps, kar nakazuje tudi naša raziskava.

V njej smo pri evidentiranju septičnih bolnikov uporabili stroža merila, kot jih sicer zahteva najbolj razširjena in sprejeta definicija iz leta 1992 (1). Za strožja merila smo se odločili glede na klinično prakso in zadnji mednarodni konsenz o definiciji seps (7). Ugotovili smo namreč, da bi po prvotni definiciji imeli na oddelku v proučevanih letih slabo četrtno septičnih bolnikov, kar pa se nam je glede na klinične izkušnje zdelo pretirano. Zato smo uporabili strožja merila in se pri tem sklicevali na zadnje predloge mednarodnega odbora za definicijo seps, ki je navajal, da je sedanja definicija sicer še ustrežna, da pa je potrebno pri tem upoštevati več diagnostičnih meril in oceno klinika, ali je posamičen bolnik po izgledu septičen. Klinični zdravnik naj si pri tem pomaga s splošnimi znaki seps (vročina, hipotermija, srčna frekvenca, tahipneja, sprememba mentalnega statusa, hiperglikemija), dejavniki vnetja (levkocitoza, levkopenija, pomik levkocitov v levo, CRP, PCT), hemodinamiko (arterijska hipotenzija, oksigenacija venske krvi, srčni indeks), organsko okvaro (arterij-

ska hipoksemija, akutna oligurija, porast kreatinina, motnje v koagulaciji, ileus, trombocitopenija, hiperbilirubinemija) in oceno perfuzije tkiv (hiperlaktatemija, upočasnjeno kapilarno polnjenje). Po konsenzu naj bi bil poudarek v postavljanju diagnoze seps ob bolnikovi postelji, kar naj ima prednost pred raziskovalnimi merili.

Bolniki, pri katerih se je razvil SIRS kot posledica okužbe, so septični. Napoved izida njihove bolezni je odvisna od predispozicijskega stanja organizma (spol, starost, pridružene bolezni, socialno-ekonomsko stanje, genske zasnove ...), narave okužbe (patogenost mikrobov, mesto okužbe, umetni materiali ...), reakcije telesa na okužbo (IL-6, prokalcitonin, koagulacijski sistem ...) in od stopnje motenj v delovanju organov (angl. Predisposing Condition Infection Response Organ Dysfunction, PIRO) (7).

Zaradi pomanjkljivosti in nedorečenosti metod za objektivno sledenje PIRO je zaenkrat nemogoče napovedati izid zdravljenja septičnih bolnikov. Prav tako ni mogoče izdelati opredeljenih priporočil za zdravljenje klinično široke slike, kakršno predstavljajo sepsa, težka sepsa in septični šok.

Do l. 1995 smo v RS prijavljali le meningokokne in poporodne (puerperalne) seps pri otročnicah (14–27 prijav letno). Od l. 1994 prijavljamo streptokokno seps ločeno od ostalih opredeljenih oz. neopredeljenih septikemij (A40–A41.9) (8). Le v prijavah smrti zaradi infekcijskih bolezni je iz poročil Zavoda za zdravstveno varstvo Slovenije od l. 1995 dalje mogoče ugotoviti podrobnejše razločevanje vzročno in s povzročitelji opredeljenih seps od vzročno neopredeljenih (9, 10).

V l. 2000–2003 je bilo v RS med povprečno 42.000 letno prijavljenimi infekcijskimi boleznimi 946 bolnikov s seps (l. 2000: 183, l. 2001: 199, l. 2002: 204, l. 2003: 360), od tega iz celjske zdravstvene regije 116 (l. 2000: 14, l. 2001: 23, l. 2002: 20 in l. 2003: 59). Povprečno je bilo tako v RS letno prijavljenih 236 bolnikov s seps (povprečno 0,6% prijav), v celjski zdravstveni regiji (pribl. 220.000 prebivalcev) s povprečno 6000 letno prijavljenimi bolniki z infekcijskimi boleznimi pa 29 (povprečno 0,5% prijav) (8, 11).

Število prijav bolnikov s seps na Celjskem je bilo torej sorazmerno s številom prijavljenih seps iz ostalih zdravstvenih regij v državi.

Med približno 1800 bolniki, ki so na naš oddelk sprejeti v enem letu, povprečno 26 bolnikov s prijavljeno seps epidemiološki službi RS (l. 2000: 20, l. 2001: 14, l. 2002: 18, l. 2003: 50), pomeni le blizu 1,4% bolnikov. Doslej smo torej prijavljali epidemiološki službi le nekaj manj kot desetino septičnih bolnikov (namesto 860 le 102 bolnika v l. 2000–2003!) (11).

Kot septične smo namreč doslej opredelili in prijavljali epidemiološki službi le bolnike, ki so razvili SIRS in sočasno bakteriemijo. Z diagnozo sepsa torej nismo opredelili bolnikov, ki so razvili SIRS, pri katerih smo povzročitelje ugotovili v drugih kužninah, kot je kri, kakor tudi ne tistih, kjer smo dodatno opredelili mesto (žarišče) okužbe.

V l. 1990–2003 je bilo v RS prijavljenih 556 bolnikov, ki so umrli za infekcijsko boleznijo, tj. povprečno letno 40 bolnikov (razpon 14–138). Seps med umrlimi bolniki z infekcijskimi boleznimi predstavljajo 203 primere (razpon 4–60), tj. povprečno 15 bolnikov letno, kar znaša nasproti vsem prijavljenim umrlim bolnikom približno 36,5%, torej več kakor tretjino bolnikov (8).

Glede na dejstvo, da na našem oddelku nismo zdravili bolnikov s težko seps in septičnim šokom in da je več kot tretjina bolnikov pred sprejemom v bolnišnico uživala protimikrobna zdravila, je podatek o nizkem številu povzročiteljev, ki smo jih osamili iz krvi (8,6%), razumljiv.

Primerjava podatkov o številu sprejetih bolnikov s seps v l. 2000–2003 na OIBVS SBC (816 bolnikov) s številom sprejetih bolnikov s seps na Oddelku za intenzivno interno medicino Splošne bolnišnice Celje (OIIM SBC) (336 bolnikov), kjer zdravijo pretežno bolnike s težko seps in septičnim šokom,

kaže na nesorazmerje v odnosu med lahkimi in težkimi oblikami sepse, zdravljenimi v naši bolnišnici, kjer se sicer letno zdravi približno 32.000 bolnikov. Sklepamo lahko, da se bolniki z lažjo sepsa zdravijo tudi na drugih neintenzivnih oddelkih in niso prijavljeni epidemiološki službi. 288 bolnikov s sepsa, ki se jih je povprečno letno zdravilo v Splošni bolnišnici Celje v obdobju 2000–2003, pomeni približno 0,9% od vseh bolnikov, ki so se zdravili v naši bolnišnici (približno 32.000 bolnikov letno) (12, neobjavljeni podatki OIIM).

Incidenca seps v celjski regiji ob upoštevanju povprečnega letnega števila zdravljenih bolnikov s sepsa na našem oddelku in OIIM, tj. 247 bolnikov, je 112,2/100.000 prebivalcev.

V ZDA je incidenca seps, registriranih v 21-letnem obdobju (1979–2000), letno v povprečju rasla za 13,7% (l. 1979 – 82,7/100.000 prebivalcev; l. 2000 – 240,4/100.000 prebivalcev). Do l. 1987 so prevladovali po Gramu negativne sepse, kasneje po Gramu pozitivne (13). Tudi naša raziskava že l. 2003 kaže na porast septičnih bolnikov na našem oddelku, kar je v skladu z literaturo (razpr. 1) (14–16). Naši rezultati so zgolj v navideznem nasprotju, saj prevladujejo po Gramu negativne sepse (332 bolnikov, tj. 72,2%) (razpr. 2, sl. 2). Do tega je dejansko prišlo zaradi uspešnejše osamitve oz. identifikacije povzročiteljev okužbe iz tkiv, kjer običajno prevladuje po Gramu negativna flora (sečila in prebavila). Če upoštevamo le osamitev bakterij iz krvi (70 oseb), je prevladovanje po Gramu negativnih bakterij manj izrazito, tj. v 38 primerih (54,3%).

Nasprotno smo zdravili največ septičnih stanj, ki so izvirala iz okužb kože, kjer osamitev povzročitelja ni tako pogosta, povzročajo pa jih praviloma po Gramu pozitivne bakterije, kar bi lahko potrdili posredno z ozdravljenjem po uporabi protimikrobnih zdravil z delovanjem pretežno na po Gramu pozitivne bakterije (razpr. 3). Žal gre večkrat tudi le za kolonizacijo kože z bakterijami, ki niso povzročitelji okužbe oz. sepse. Razlog za velik porast bolnikov s sepsa l. 2003 na OIBVS SBC, kjer smo kot izvor sepse opredelili dihala in prebavila (razpr. 4), je epidemičen porast respiracijskih in črevesnih okužb v tem letu.

Zaključki

Pojavnost sepse se je v zadnjih desetletjih povečala, zato je zgodnje prepoznavanje septičnih bolnikov in ustrezno racionalno antibiotično zdravljenje ključnega pomena za preprečevanje septičnega šoka, ki ima kljub napredku v medicini še vedno visoko smrtnost.

Klinični zdravniki, mikrobiologi, epidemiologi in raziskovalci moramo strniti dosedanja spoznanja o sepsi, jih nadgraditi z novimi, še neprepoznavnimi imunološkimi in biokemičnimi značilnostmi, ter uvesti v klinično prakso sodobnejšo stopnjevanje bolezenske slike tudi z upoštevanjem kliničnega izgleda septičnega bolnika.

Do tedaj pa bodo potrebni številni dogovori, predvsem pa dosledno upoštevanje vseh dosedanjih spoznanj, kamor ne nazadnje sodi tudi dosledno prijavljanje septičnih bolnikov epidemiološki službi.

Literatura

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644–55.
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864–74.
3. Salomao R, Rigato O, Pignatari AC, Freudenberg MA, Galanos C. Bloodstream infections: Epidemiology, pathophysiology and therapeutic perspectives. *Infection* 1999; 27: 1–11.
4. Slovar slovenskega knjižnega jezika. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1985. p. 631.
5. Slovenski medicinski slovar. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2002. p. 801.
6. Radšel-Medvešček A. Sepsa. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A eds. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 257–67.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Derek A, Cook D et al. For the International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–6.
8. Kraigher A, Hočvar-Grom A, Klavs I, Sočan M, Vitek-Grgič M, Pahor L. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji. *Zdrav Var* 1990–2003.
9. Zakon o nalezljivih boleznih (ZNB). Ur. l. RS 95/69.
10. Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje. Ur. l. RS 99/16.
11. Lešničar J, Lešničar G. Letna poročila Oddelka za nalezljive bolezni in vročinska stanja SB Celje, od l. 1990–2003. Celje: Splošna bolnišnica; 2003.
12. Parežnik R, Voga G, Podbregar M, Krivec B, Skale R, Gabršček L. Sepsa na internističnem intenzivnem oddelku: osamitev večkratno odpornih bakterij iz krvi. Infekciološki simpozij Celje 2001. Zbornik predavanj. Celje: Splošna bolnišnica; 2001.
13. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546–54.
14. Lešničar G, Blatnik J, Šibanc B. Sepsis in a department of infectious diseases a General hospital Celje 2000–2002. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Prague, 2004. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl 3: 545–5.
15. Lejko-Zupanc T. Racionalna uporaba antibiotikov pri sepsi. In: Mikrobiološki simpozij z mednarodno udeležbo »Mikrobi in antibiotiki 2001«. Ljubljana: Zavod za farmacijo in za preskušanje zdravil; 2001.
16. Jereb M, Trampuž A. Novosti v patogenezi in zdravljenju sepse. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 675–80.