

Vpliv vrste povzročitelja na porast koncentracije prokalcitonina pri bolnikih s sepsa

Infectious agent's influence on serum procalcitonin concentration in patients with sepsis

Sara Jereb, Natalija Planinc Strunjaš, Matjaž Jereb

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:
Matjaž Jereb,
e: matjaz.jereb@kclj.si

Ključne besede:
prokalcitonin; sepsa;
povzročitelj; etiologija;
povezava

Key words:
procalcitonin; sepsis;
causative agent;
aetiology; correlation

Citirajte kot/Cite as:
Zdrav Vestn 2015;
84: 108–15

Prispelo: 24. mar. 2014,
Sprejeto: 7. nov. 2014

Izvilleček

Teoretična izhodišča: Prokalcitonin (PCT) ima pri bolnikih s sepsa diagnostično in prognozično vlogo. Namen raziskave je bil ugotoviti povezavo med povzročiteljem sepse in porastom PCT, kar bi lahko vplivalo na izbiro izkustvenega protimikrobnega zdravljenja.

Metode: V retrospektivno raziskavo smo vključili 96 bolnikov s klinično sliko sepse in mikrobiološko dokazanim povzročiteljem, ki so bili sprejeti na oddelek za intenzivno zdravljenje Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja med septembrom 2011 in marcem 2013. V statistično obravnavo smo vključili 76 bolnikov, ki pred odvzemom hemokultur niso bili zdravljeni s protimikrobnimi zdravili ali pa je bil antibiotik glede na občutljivost osamljene bakterije neustrezen. Za določitev koncentracije PCT smo uporabili imunoluminometrično metodo in kot povišano upoštevali vrednost nad 0,5 µg/L.

Rezultati: Koncentracija PCT je bila pri bolnikih s po Gramu negativno sepsa (mediana 26,3 µg/L) v primerjavi s po Gramu pozitivno sepsa (mediana 11,2 µg/L) statistično pomembno višja ($p = 0,016$). Razlike v koncentraciji PCT med posameznimi po Gramu pozitivnimi povzročitelji niso bile statistično značilne ($p = 0,09$). Med po Gramu pozitivnimi povzročitelji sepse so imeli bolniki s sepsa, ki jo je povzročil *Staphylococcus aureus* (mediana PCT 12,8 µg/L), v primerjavi s skupino vseh ostalih po Gramu pozitivnih povzročiteljev sepse (mediana PCT 5,9 µg/L) statistično pomembno višjo koncentracijo PCT ($p = 0,016$). Med bolniki s sepsa, ki jo je povzročila *Escherichia coli* sepsa (mediana PCT 38,2 µg/L), in ostalimi enterobakterijami (mediana PCT 26,3 µg/L) pa razlik v koncentraciji PCT nismo dokazali ($p = 0,902$).

Zaključki: Vrsta bakterije pomembno vpliva na porast serumskega PCT. Višje koncentracije smo

ugotavljali pri po Gramu negativni sepsi, v skupini po Gramu pozitivnih povzročiteljev pa pri sepsi, ki jo je povzročil *S. aureus*.

Abstract

Theoretical background: Procalcitonin (PCT) is a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis. The objective of this study was to evaluate the correlation between sepsis causative agent and serum PCT concentration, since it would influence the initial empirical antimicrobial therapy selection.

Methods: This retrospective study included 96 patients with sepsis who were admitted to the Intensive Care Unit of the Department of Infectious Diseases and Febrile Illnesses of the University Medical Centre Ljubljana from September 2011 through March 2013. Sepsis was established clinically and defined aetiologically by haemoculture growth. Statistical evaluation was conducted in 76 patients who had not received proper antimicrobial therapy prior to blood collection. For PCT determination immunoluminometric method was used and concentrations above 5 µg/L were considered elevated.

Results: Serum PCT concentration was significantly higher in Gram-negative sepsis (PCT median was 26.3 µg/L) compared to Gram-positive sepsis (PCT median was 11.2 µg/L) ($p = 0.016$). The differences in PCT concentrations between Gram-positive pathogens were not statistically significant ($p = 0.09$), however, *S. aureus* sepsis is associated with higher serum PCT concentration (median PCT 12.8 µg/L) than all other Gram-positive agents put together (median PCT 5.9 µg/L) ($p = 0.016$). The difference in PCT concentration in *E. coli* sepsis (median PCT 38.2 µg/L) compared to other enterobacteria (median PCT 26.3 µg/L) is not statistically significant ($p = 0.902$).

Conclusions: The causative agent has a significant effect on serum PCT concentration in patients with sepsis. Higher values were present in Gram-negative than in Gram-positive

sepsis. Among Gram-positive pathogens, *S. aureus* caused greater increase in PCT than other Gram-positive bacteria put together.

Uvod

Sepsa je sistemski odgovor organizma na okužbo in je pogost vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov. Pojavnost bolezni v zadnjih letih raste, kar je posledica različnih vzrokov. Široka in velikokrat nekritična uporaba antibiotikov, ki vodi v razvoj odpornih bakterij, agresivni kirurški posegi, invazivni diagnostični postopki, zdravljenje na intenzivnih oddelkih, imunosupresivno zdravljenje in vse višja povprečna starost prebivalcev s številnimi kroničnimi boleznimi so pomembni dejavniki tveganja. Incidenca sepse v Združenih državah Amerike je ocenjena na 300 primerov na 100 000 prebivalcev,¹ v Evropi pa, odvisno od države, tudi do 367 primerov sepse na 100 000 prebivalcev letno.² Težje oblike bolezni, kot sta huda sepsa ali septični šok, so redkejši. V povprečju zdravimo 50 do 100 bolnikov na 100.000 prebivalcev letno.^{3,4} V Sloveniji vsako leto zdravimo približno 2000 bolnikov s hudo sepso ali septičnim šokom, praviloma na oddelkih za intenzivno zdravljenje.⁵ Z resnostjo bolezni narašča smrtnost bolnikov s sepso in je pri hudi sepsi 30 %, pri septičnem šoku pa več kot 50 %.⁶ Napoved izida pri bolnikih s sepso poleg teže okužbe in s tem povezane okvare tkiva, sočasnih kroničnih bolezni in genetskega polimorfizma, ki usmerja vnetni odziv posameznika, določata še vrsta povzročitelja in čas začetka protimikrobnega zdravljenja. Sepsa povzročajo različne po Gramu negativne in po Gramu pozitivne bakterije ter redkeje tudi glive. Med po Gramu negativnimi povzročitelji najpogosteje dokažemo okužbe z bakterijo *Escherichia coli* in *Klebsiella* spp., med po Gramu pozitivnimi povzročitelji pa so: *Staphylococcus aureus*, koagulazno negativni stafilokoki (KNS) in streptokoki. Smrtnost bolnikov s hudo sepso ali septičnim šokom je podobna, ne glede na to, ali gre za okužbe s po Gramu negativnimi ali pozitivnimi bakterijami. Med po Gramu negativnimi povzročitelji je

višja smrtnost opisana pri bolnikih s sepso, povzročeno z bakterijo *Ps. Aeruginosa*,⁷ med po Gramu pozitivni povzročitelji pa slabšo napoved izida povezujejo z okužbami, ki jih povzroča *S. aureus*, predvsem v primerih, ko gre za seve, odporne na metilicilin. Slabšo napoved izida imajo še bolniki z bolnišnično, polimikrobno in glivno sepso.⁸

Dokončna diagnoza sepse temelji na osamitvi bakterij iz krvi, žal pa postopek zahteva določen čas in kultura krvi je lahko lažno negativna. Hitrost samega diagnostičnega postopka in začetek protimikrobnega zdravljenja na drugi strani odločilno vplivata na potek bolezni. Kumar s sodelavci poroča, da je preživetje bolnikov s septičnim šokom 80 %, če antibiotik prejmejo znotraj ene ure po nastopu hipotenzije. Z vsako zamujeno uro se smrtnost zviša za 7,6 %.⁹ Odločilna je lahko tudi izbira ustreznega antibiotika. Raziskave jasno kažejo, da je smrtnost v primeru neustrezne izbire izkustvenega antibiotičnega zdravljenja pomembno višja.^{10,11}

V klinični praksi z zdravljenjem prične mo izkustveno, še preden je znan povzročitelj. Odločitev temelji na kliničnih merilih in na porastu nekaterih laboratorijskih označevalcev vnetja, kot so C-reaktivni protein (CRP), levkociti v periferni venski krvi in prokalcitonin (PCT). Povišana koncentracija PCT v serumu je v primerjavi z drugimi laboratorijskimi označevalci sepse, kot so CRP ali levkociti v periferni venski krvi, občutljivejša, bolj specifična in ima višjo pozitivno in negativno napovedno vrednost za diagnozo sepse. Pri virusnih okužbah PCT praviloma ostaja nižji in običajno ne poraste preko mejne koncentracije 0,5 µg/L.^{12,13} Mesto sinteze PCT, katerega porast spodbudi bakterijsko vnetje, ni povsem pojasnjeno. Z raziskavo na živalskem modelu sepse so našli mRNA, ki kodira nastanek kalcitonina, v pljučih, jetrih, ledvicah, možganih, trebušni slinavki, tankem črevesju in v srcu. Najviš-

jo koncentracijo so zaznali v jetrih in prav jetra so lahko organ z odločilno vlogo pri nastajanju PCT.¹⁴ V primerjavi z nekaterimi starejšimi označevalci vnetja, kot je CRP, povečanje PCT hitreje spremlja začetek sistemske okužbe. Po intravenskem vbrizganju endotoksina po Gramu negativne bakterije je bil pri zdravih prostovoljcih PCT v serumu zaznaven že 2 uri po začetku raziskave, vrh je koncentracija dosegla v 8 urah.¹⁵ S spremljanjem PCT lahko ocenimo aktivnost vnetja in napovemo razplet sistemske okužbe. Če visoka koncentracija PCT v serumu vztraja, je to neugoden znak, ki ga spremlja velika smrtnost. Umrli bolniki s sepsa imajo ob sprejemu običajno višjo koncentracijo PCT kot preživeli.¹⁶

PCT ima pri bolnikih s sepsa diagnostično in prognostično vlogo, ni pa jasno, kakšna je povezava med porastom PCT in povzročiteljem sistemske okužbe. V retrospektivni raziskavi smo želeli oceniti, ali lahko povežemo stopnjo porasta PCT v serumu in vrsto osamljene bakterije pri bolnikih z dokazano sepsa, in nato opredeliti vpliv vrednosti PCT na izbiro izkustvenega protimikrobnega zdravljenja.

Metode dela in bolniki

V retrospektivno raziskavo smo zajeli 96 bolnikov s klinično sliko sepse in opredeljeno okužbo z osamitvijo povzročitelja

iz hemokultur, ki so bili sprejeti na oddelek za intenzivno zdravljenje Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja med septembrom 2011 in marcem 2013. Pri diagnozi smo upoštevali merila Ameriškega združenja za bolezni prsnega koša in Ameriškega združenja za intenzivno medicino, ki sistemske okužbe glede na resnost razdelita na podskupine sepsa, huda sepsa in septični šok.¹⁷ V statistično obravnavo smo vključili samo bolnike, ki smo jim ob sprejemu odvzeli kri za določitev laboratorijskih kazalcev vnetja in hemokulture ter pred tem niso bili zdravljeni s protimikrobnimi zdravili ali pa je bil antibiotik glede na občutljivost osamljene bakterije neustrezen. Iz raziskave smo izključili 20 bolnikov, ki so bili pred odvzemom krvi za hemokulture izkustveno že zdravljeni z antibiotikom, na katerega je bil kasneje osamljen povzročitelj sepse občutljiv. Povzročitelje smo razdelili v skupine glede na barvanje po Gramu ter glede na taksonomsko uvrstitev patogena.

Za določitev PCT smo uporabili imunoluminometrično metodo (Brahms Diagnostica GmbH, Berlin). Test je specifičen in temelji na uporabi dveh antigensko specifičnih monoklonskih protiteles. Spodnja zaznavna meja testa je 0,04 µg/L. Kot povišano smo označili vsako vrednost, višjo od 0,5 µg/L.¹⁸

V statistični obdelavi podatkov smo za opredelitev vključenih bolnikov uporabili opisno statistiko. Za primerjavo vzorcev

Tabela 1: Vrednosti prokalcitonina pri različnih povzročiteljih sepse.

Skupine povzročiteljev sepse	Število bolnikov	Mediana PCT ob sprejemu (µg/L)
<i>S. aureus</i>	19	12,8 (1,0–164,7)
Streptokoki	16	12,5 (0,1–79,7)
Enterobakterije	15	33,9 (0,7–242,8)
KNS	7	4,6 (0,1–59,4)
<i>Enterococcus spp.</i>	3	3,3 (1,5–5,3)
<i>Neisseria meningitidis</i>	2	101,1 (99,2–103,0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	13,0 (12,6–13,5)
<i>Acinetobacter baumani</i>	1	20,6
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1	4,5
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	0,2

Legenda: PCT = prokalcitonin; KNS = koagulazno negativni stafilokoki

med seboj smo glede na njihove značilnosti in število uporabili sledeče teste: Mann-Whitneyev U-test, Kruskal-Wallisov test, Pearsonov hi-kvadrat test, Studentov T-test in enosmerna ANOVA. Kot statistično značilne smo opredelili razlike pri vrednosti $p < 0,05$.

Rezultati

V analizo smo vključili 76 bolnikov, starih od 18 do 86 let z mediano 68,5 let. 50 (65,8 %) jih je bilo moškega, 26 (34,2 %) pa ženskega spola. 84,2 % (N = 64) sprejetih bolnikov je imelo sepso iz domačega okolja, 15,8 % (N = 12) pa je bilo sprejetih iz drugega vzroka ter se je pri njih razvila bolnišnična sepsa. Bolnike smo glede na povzročitelja razdelili v skupini s po Gramu pozitivno (46 bolnikov) in po Gramu negativno (21 bolnikov) sepso ter v 10 skupin glede na taksonomsko uvrstitev patogenov. Bolnike s polimikrobno sepso, teh je bilo 9, smo uvrstili v svojo skupino in sepse pri njih glede na barvanje po Gramu nismo opredelili. V vseh devetih primerih polimikrobne sepse smo izolirali po dva povzročitelja. Skupine povzročiteljev sepse prikazuje Tabela 1.

Umrlo je 28 bolnikov od 76. V skupini po Gramu pozitivnih povzročiteljev sepse je umrlo 18 bolnikov (39,1 %), pri po Gramu negativni sepsi jih je umrlo 6 (28,6 %). Razlika ni bila statistično pomembna ($p = 0,40$).

Mediana vrednost APACHE II ob sprejemu v skupini s po Gramu pozitivno sepso je bila 21,0, v skupini s po Gramu negativno sepso pa 20,0 ($p = 0,72$). V skupini umrlih bolnikov je bil povprečni APACHE II statistično pomembno višji kot pri preživelih ($p = 0,009$).

Sepso z mediano PCT 3,3 $\mu\text{g/L}$ (0,09–35,7 $\mu\text{g/L}$) je imelo 27 bolnikov. Hudo sepso je imelo 28 bolnikov z mediano PCT 13,6 $\mu\text{g/L}$ (2,0–219,0 $\mu\text{g/L}$). Septični šok je imelo 21 bolnikov z mediano PCT 38,9 $\mu\text{g/L}$ (4,5–242,8 $\mu\text{g/L}$). Koncentracija PCT je bila pri bolnikih s septičnim šokom signifikantno višja ($p < 0,001$). Umrlo je 6 (22,2 %) bolnikov s sepso, 10 (35,7 %) bolnikov s hudo sepso in 12 (57,1 %) s septičnim šokom. Razlika v smrtnosti je bila statistično pomembna ($p = 0,045$).

Povprečna serumska koncentracija PCT pri preživelih je bila 33,9 $\mu\text{g/L}$ (0,09–242,8 $\mu\text{g/L}$), pri umrlih pa 31,6 $\mu\text{g/L}$ (0,71–164,7 $\mu\text{g/L}$) ($p = 0,57$).

Koncentracija PCT je bila pri bolnikih s po Gramu negativno sepso v primerjavi s po Gramu pozitivno sepso statistično pomembno višja. Mediana vrednost PCT pri polimikrobni sepsi je bila 12,90 $\mu\text{g/L}$ (0,66–219,00 $\mu\text{g/L}$). Statistično pomembnih razlik med po Gramu pozitivno sepso in polimikrobno sepso ($p = 0,24$), oziroma med po Gramu negativno sepso in polimikrobno sepso ($p = 0,42$) nismo dokazali. Laboratorijski kazalci vnetja so prikazani v Tabeli 2.

Med posameznimi skupinami znotraj po Gramu pozitivnih povzročiteljev sepse nismo dokazali statistično pomembne razlike v koncentraciji PCT ($p = 0,09$). Smo pa našli statistično pomembno višjo koncentracijo PCT pri bolnikih s *S. aureus* sepso v primerjavi s skupino vseh ostalih po Gramu pozitivnih povzročiteljev skupaj ($p = 0,016$).

Med po Gramu negativnimi povzročitelji nismo našli statistično pomembnih razlik v koncentraciji PCT med najpogostejšim povzročiteljem sepse, *E. coli*, in drugimi enterobakterijami ($p = 0,90$). Enako ni bilo razlik

Tabela 2: Laboratorijski kazalci vnetja ob sprejemu.

Barvanje po Gramu	Po Gramu negativna sepsa	Po gramu pozitivna sepsa	p
PCT mediana (razpon)	26,3 (0,7–242,8)	11,2 (0,09–164,7)	0,016
CRP mediana (razpon)	181,0 (58–316)	191,5 (15–408)	0,56
L mediana (razpon)	13,5 (0,1–36,7)	12,3 (1,6–35,4)	0,99

Legenda: PCT = prokalcitonin v $\mu\text{g/L}$; CRP = C-reaktivni protein v mg/L ; L = levkociti $\times 10^9/\text{L}$

v vrednosti PCT med sepsjo, povzročeno z bakterijo *E. coli* in sepsjo, povzročeno z drugimi po Gramu negativnimi povzročitelji ($p = 0,94$).

Razpravljanje

V več kot 90 % je vzrok sepse bakterija. Pogostost po Gramu negativnih in po Gramu pozitivnih okužb je približno enaka, so pa podatki v različnih okoljih različni in nekateri poročajo o višjem odstotku po Gramu pozitivnih povzročiteljev.¹⁹ Podobno smo tudi v predstavljeni retrospektivni raziskavi po Gramu pozitivno sepsjo dokazali v 60 %, z najpogostejšim povzročiteljem *S. aureus*, ki smo ga osamili v 41 %. Po Gramu negativno sepsjo smo dokazali v 28 % in znotraj te skupine smo najpogosteje osamili bakterijo *E. coli*, ki je povzročila sepsjo v 47 %. Višja smrtnost je bila zabeležena pri bolnikih s po Gramu pozitivno sepsjo, vendar razlika ni bila statistično pomembna ($p = 0,40$). Podobne zaključke v retrospektivni raziskavi predstavi Danese s sodelavci,²⁰ ki poroča o 20 % višji smrtnosti bolnikov s sepsjo, ki jo je povzročila *S. aureus*, v primerjavi s sepsjo, povzročeno z drugimi povzročitelji. Drugačne zaključke predstavijo Charles in sodelavci,²¹ ki poročajo o 40 % smrtnosti v skupini bolnikov s po Gramu negativno sepsjo in nižji, 21 % smrtnosti pri bolnikih s po Gramu pozitivno sepsjo. Z razliko od naše raziskave so med povzročitelji po Gramu negativne sepse v desetih primerih dokazali okužbo z bakterijo *Ps. aeruginosa*, ki jo običajno spremlja slabša napoved izida.⁷ Drugačne rezultate predstavi Zahar s sodelavci,²² ki poroča, da vrsta povzročitelja nima pomembnega vpliva na izid sepse. Na izid bolezni pomembneje vpliva teža bolezni. V naši raziskavi je umrlo 6 bolnikov s sepsjo, 10 bolnikov s hudo sepsjo in 12 bolnikov s septičnim šokom. Rezultati so primerljivi s podatki iz literature. Huda sepsa in septični šok sta namreč najpogostejša vzroka umrljivosti bolnikov, zdravljenih v bolnišnici. Umre od 30 % do 50 % bolnikov.⁶

Diagnoza sepse temelji na osamitvi povzročitelja iz krvi, kar pa v klinični praksi velikokrat ne uspe. Objavljeni podatki kažejo, da je rast mikroorganizmov v odvzetih hemo-

kulturah povprečno zaznana le pri 40–70 % bolnikov s klinično sliko sepse.²³ Odločitev o protimikrobnem zdravljenju je tako odvisna od klinične slike in od laboratorijskih kazalcev vnetja. Številne raziskave kažejo, da igra tu PCT pomembno vlogo. V primerih hude sepse ali septičnega šoka lahko njegova serumska koncentracija za več stokrat preseže mejno vrednost 0,5 µg/L. Stopnja povečanja PCT je neposredno povezana z resnostjo sepse. Brunkhorst s sodelavci²⁴ je našel pomembne razlike v serumski koncentraciji PCT med bolniki s sepsjo, hudo sepsjo in septičnim šokom. Do podobnih zaključkov smo prišli tudi v naši raziskavi, v kateri smo najvišje koncentracije PCT našli pri bolnikih s septičnim šokom. Z izjemo treh bolnikov so imeli vsi ostali vključeni bolniki s sepsjo ob sprejemu PCT višji od 0,5 µg/L. Pri dveh smo v hemokulturi osamili KNS in pri enem *S. pneumoniae*. Nizka vrednost PCT je bila lahko povezana s povzročiteljem, saj podatki v literaturi kažejo, da je koncentracija PCT pri bolnikih s KNS sepsjo nižja kot pri sepsi, ki jo je povzročil *S. aureus*.²⁵ Koncentracija PCT je bila lahko nizka tudi zaradi prekratkega časa med začetkom bolezni in odvzgom krvi ob sprejemu.¹⁵

Razlik v koncentraciji PCT med umrlimi in preživelimi nismo dokazali ($p = 0,57$). Al-Nawas s sod. na drugi strani poroča o statistično pomembno višji povprečni serumski koncentraciji PCT ob sprejemu pri bolnikih, umrlih zaradi sepse.²⁶ Do enakih sklepov so prišli tudi Hausfater in sod., ki so pri umrlih bolnikih s sepsjo ob sprejemu določili povprečni PCT 17,8 µg/L, pri preživelih pa 1,5 µg/L.¹⁶

PCT je v klinični praksi splošno sprejet laboratorijski označevalec sistemske bakterijske okužbe, ki je najmočnejši dražljaj za njegovo tvorbo. Tvorba PCT je v tesni zvezi z aktivnostjo vnetja in s provnetnimi citokini, kar so dokazale tudi klinične raziskave. Pri sepsi in septičnem šoku povečanje koncentracije PCT sledi povečanju IL-6 in TNF-alfa.¹⁵ Manj je jasno, kakšen vpliv imajo na porast koncentracije PCT različni bakterijski povzročitelji. Sproščanje posrednikov vnetja je pri različnih povzročiteljih različno. Casey in sodelavci²⁷ poročajo o višji koncentraciji TNF-alfa pri bolnikih s po Gramu pozitivno

septo v primerjavi z bolniki, pri katerih so dokazali po Gramu negativno septo. Nekateri drugi avtorji dokazujejo, da je vnetni odgovor pri po Gramu negativni sepsi burnejši, nivo TNF-alfa pa višji.²⁸

Raziskav, ki bi neposredno primerjale povečanje serumske koncentracije PCT pri bolnikih s septo z vrsto povzročitelja, v literaturi ni veliko in njihovi rezultati niso enotni. Fleischhack in sodelavci²⁹ pri otrocih z rakom in nevtropenijo poročajo o pomembno višji koncentraciji PCT v skupini bolnikov z dokazano po Gramu negativno septo v primerjavi z bolniki brez dokazane okužbe. Niso pa našli razlik med skupino s po Gramu pozitivno septo in bolniki s temperaturo nejasnega izvora. Bolniki s po Gramu negativno septo so imeli sicer višji PCT kot bolniki z dokazano po Gramu pozitivno septo, vendar skupin glede na različne skupine povzročiteljev statistično niso primerjali. Na drugi strani smo v naši raziskavi pri bolnikih z dokazano po Gramu negativno septo zabeležili statistično pomembno višjo koncentracijo PCT kot pri bolnikih s po Gramu pozitivno septo ($p = 0,016$). Razlika je lahko odraz različnega vpliva mikroorganizmov na vnetni odziv posameznika in posredno na porast PCT. Vendar so si rezultati glede vpliva povzročiteljev na porast posrednikov vnetja nasprotujoči.^{27,28} Morda je razlika v koncentraciji PCT posledica različnega neposrednega vpliva sestavin bakterijske stene na tkiva ali celice v posameznem organu, kjer poteka tvorba PCT oziroma je razlika lahko odraz odločilnega vpliva posameznih bakterij znotraj skupine. Rezultati naše raziskave so podobni objavi Charlesa in sodelavcev,²¹ ki so v retrospektivni raziskavi pri bolnikih s po Gramu negativno septo našli statistično pomembno višjo koncentracijo PCT kot pri skupini bolnikov s po Gramu pozitivno septo. Povprečne koncentracije PCT so bile sicer v obeh skupinah višje kot v naši raziskavi, vendar neposredna primerjava zaradi različnega števila posameznih povzročiteljev ni možna. Poleg tega iz objavljene raziskave ni razvidno, kakšen odstotek bolnikov je imel hudo septo oziroma septični šok. Podobno tudi Brodska s sodelavci³⁰ poroča o statistično pomembno višji koncentraciji PCT pri bolnikih s po Gramu negativno

septo. V primerjavi z našo raziskavo so imeli v povprečju nižje koncentracije PCT. Predvsem izstopajo nizke vrednosti PCT v skupini bolnikov s po Gramu pozitivno septo ($0,73 \mu\text{g/L}$), znotraj katere so v 65 % osamili stafilokoke. Ni pa razvidno, kako pogosto so dokazali okužbo z bakterijo *S. aureus* oziroma s KNS.

Znotraj skupine po Gramu pozitivnih povzročiteljev sepse smo pri bolnikih s septo, povzročeno z bakterijo *S. aureus*, v primerjavi z vsemi ostalimi po Gramu pozitivnimi povzročitelji našli statistično višjo koncentracijo PCT ($p = 0,016$), ni pa bilo razlik med posameznimi bakterijami ($p = 0,099$). Na drugi strani so imeli v drugi raziskavi,²⁵ narejeni v našem prostoru, bolniki s *S. aureus* infekcijskim endokarditisom statistično pomembno višjo koncentracijo PCT ($p = 0,009$) kot bolniki z viridans streptokoknim oziroma KNS endokarditisom. Pri naših bolnikih smo v sedmih primerih osamili KNS, medtem ko okužb s streptokoki skupine viridans nismo dokazali. Naši raziskavi podobne rezultate predstavi Cuculi s sodelavci,³¹ ki poroča o statistično pomembno višji koncentraciji PCT pri bolnikih s septo, ki jo je povzročil *S. aureus*, in infekcijskim endokarditisom v primerjavi z vsemi ostalimi po Gramu pozitivnimi povzročitelji endokarditisa.

Znotraj skupine po Gramu negativnih povzročiteljev sepse nismo našli statistično pomembnih razlik med najpogostejšim povzročiteljem, *E. coli*, in ostalimi enterobakterijami. Enako ni bilo razlik v koncentraciji PCT med *E. coli* in vsemi ostalimi po Gramu negativnimi bakterijami. Za statistično oceno vpliva posamezne vrste po Gramu negativne bakterije na porast PCT je bil vzorec premajhen. Tovrstnih podatkov tudi v literaturi ni zaslediti.

Zaključek

Na osnovi rezultatov opravljene retrospektivne raziskave lahko zaključimo, da vrsta bakterije pomembno vpliva na porast PCT. Višje koncentracije smo našli pri bolnikih s po Gramu negativno septo. Znotraj skupine po Gramu pozitivnih povzročiteljev je bila koncentracija PCT statistično

pomembno višja pri bolnikih z dokazano sepsjo, ki jo je povzročil *S. aureus*, kar ima lahko posredno vpliv na izkustveno izbiro protimikrobnega zdravila. Za natančnejšo

oceno vpliva ostalih posameznih bakterij na porast PCT pri bolnikih s sepsjo je bil vzorec premajhen.

Literatura

- 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.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007; 35: 1284–9.
- Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 589–96.
- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 2332–8.
- Beovic B, Hladnik Z, Pozenel P, Siuka D. Epidemiology of severe sepsis in Slovenian intensive care units for adults. *J Chemother* 2008; 20: 134–6.
- Pavon A, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Crit Care Med* 2013; 41: 2600–9.
- Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 760–6.
- Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34: 2588–95.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care. Med* 2006; 34: 1589–96.
- Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barreiro-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2742–51.
- Lueangarun S, Leelarasamee A. Impact of Inappropriate Empiric Antimicrobial Therapy on Mortality of Septic Patients with Bacteremia: A Retrospective Study. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012; 2012: 765205.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206–17.
- Jereb M, Muzlovič I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 2001; 29: 209–12.
- Müller B, White JC, Nysten ES, Snider RH, Becker KL, Habener JE. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396–404.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subject. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605–8.
- Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: A prospective study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 895–901.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644–55.
- Meisner M. Procalcitonin – Biochemistry and Clinical Diagnosis. Bremen: UNI-MED, 2010.
- Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 701–6.
- Danese MD, Griffiths RI, Dylan M, Yu HT, Dubois R, Nissenson AR. Mortality differences among organisms causing septicemia in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2006; 10: 56–62.
- Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 38.
- Zahar JR, Timsit JE, Garrouste-Orgeas M, François A, Vesin A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 1886–95.
- Phua J, Ngerng WJ, See KC, Tay CK, Kiong T, Lim HF, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit care* 2013; 17: 1–12.
- Burnkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 148–52.
- Jereb M, Kotar T, Jurca T, Lejko Zupanc T. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infective endocarditis. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 221–6.
- Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331–3.
- Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients

- with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 771–8.
28. Gao H, Evans TW, Finney SJ. Bench-to-bedside review: sepsis, severe sepsis and septic shock—does the nature of the infecting organism matter? *Crit Care* 2008; 12: 213.
 29. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin – a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med* 2000; 26: 202–11.
 30. Brodska H, Maličkova K, Adamkova V, Benakova H, Štastna MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. 2013; 13: 165–70.
 31. Cuculi F, Toggweiler S, Auer M, der Maur ChA, Zuber M, Erne P. Serum procalcitonin has the potential to identify *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 1145–9.