

Procjena pokazatelja sindroma sustavnog upalnog odgovora u pasa



Petra Dmitrović*, Dmitrij Kvitka, Gintaras Zamokas i Dražen Vnuč

Uvod

Upala je odgovor na infekciju, antigen ili tkivnu ozljedu stvoren da bi iskorijenio mikroorganizme ili druge tvari koje lokalno draže i da bi potaknuo cijeljenje tkiva (Torre, 2011.). Ona je, u pravilu, koristan i primjeren odgovor na ozljedu bez obzira na njen uzrok (ishemija, trauma ili infekcija). Crvenilo, temperiranost, otečenje i bol znaci su upale koji nastaju vazodilatacijom, pojačanom dostavom krvi, povećanom propusnošću kapilara i stimulacijom živčanih završetaka. Te i brojne druge promjene prouzročene su medijatorima upale koji utječu na stanice kako bi one promijenile svoju funkciju i međustaničnu komunikaciju. Upalni proces je u pravilu samoograničavajući i uravnotežen između proupalnih i protuupalnih procesa (Aldrich, 2007.). Intenzitet upalne reakcije ovisit će o tipu i težini početne ozljede. Na njega utječu i čimbenici poput spola, dobi, genetike, prehrane, kao i prisustvo usporedne bolesti (Nemzek i sur., 2012.). Sistemski upalni odgovor razvit će se kad lokalizirana upala izmakne kontroli i zahvati udaljena tkiva. Medijatori sistemske reakcije isti su kao i u lokalnom upalnom odgovoru. No,

ovdje nije riječ samo o upali, već o pojavi proupalnih komponenti imunskog sustava u tolikoj mjeri da one preplave normalan protuupalni odgovor, a upala izmakne kontroli (DeClue, 2009.). Trenutne teorije govore kako se sindrom sustavnog upalnog odgovora (SSUO) i kompenzatorni protuupalni odgovor u suštini javljaju u isto vrijeme, a ishod ovisi o odgovarajućoj ravnoteži ta dva sindroma. Pretjeran protuupalni odgovor može dovesti do imunosupresije, a pojačana primljivost na bakterijsku infekciju povezuje se sa sepsom, operacijskim zahvatima, opeklinama i traumom (Nemzek i sur., 2012.).

SSUO je definiran kao klinički sindrom prouzročen sistemskom upalom infektivnog ili neinfektivnog podrijetla (DeClue, 2009.). On može nastati zbog brojnih uzroka poput: sepse, pankreatitisa, opeklina, jake traume (npr. udarac automobila, pad s visine, napad druge životinje), hipovolemičnog šoka, imunosnih reakcija (autoimune bolesti), toplinskog udara i tkivne ishemije nastale zbog različitih uzroka (Torre, 2011.). SSUO u ljudi karakterizira dobro definiran skup pokazatelja koje

Petra DMITROVIĆ*, dr. med. vet., (dopisni autor, e-mail: petra.dmv@gmail.com), dr. sc. Dražen VNUČ, dr. med. vet., redoviti profesor, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Dmitrij KVITKA, dr. med. vet., Gintaras ZAMOKAS, dr. med. vet., izvanredni profesor, Dr. L. Kriauceliunas Small Animal Clinic, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Litva

čine promjene tjelesne temperature, frekvencije rada srca, krvnog tlaka, disanja i broja leukocita u krvi. U veterinarskoj medicini SSUO je lošije definiran zbog iznimnih varijacija fizioloških pokazatelja među životinjskim vrstama i povišenjima istih pri manipulaciji životinjama radi njihovog mjerenja (Nemzek i sur., 2012.). Dijagnoza SSUO-a se postavlja na temelju ispunjena dva ili više od sljedećih kriterija: tahikardija, hipertermija ili hipotermija, tahipneja i leukocitoza ili leukopenija sa ili bez pomaka u lijevo, u pacijenta u kojeg znamo da je došlo do sistemskog otpuštanja medijatora upale (Torre, 2011.). Premda su kriteriji za SSUO napravljeni za ljude, postoji nekoliko klasifikacijskih sistema za pse i mačke, no njihova osjetljivost i specifičnost su upitne. Koncept SSUO-a uveden je kako bi se naglasilo značenje upalne kaskade u patofiziologiji sepse (Stanzani i Otto, 2012.). Sepsa je definirana kao sistemski upalni odgovor na infekciju (DeLaforcade i sur., 2003., Aldrich, 2007., DeClue i sur., 2012., Lewis i sur., 2012., Pachtinger, 2015.). Naziv sepse potječe od grčke riječi *sepsis* koja označava raspadanje organske tvari životinjskog ili biljnog podrijetla uz prisustvo bakterija. Klinički gledano, sepsa označava infekciju uz kliničke znakove sistemskog upalnog odgovora. Svojevremeno su sepsa i bakterijemija smatrane sinonimima. Novim saznanjima ustanovljeno je kako se klinička manifestacija sepse veže za raširenu upalu, no ne nužno i raširenu infekciju (DeClue, 2009.). Razlikovanje sepse od neinfektivnih oblika SSUO-a predstavlja dijagnostički izazov jer su kliničke manifestacije vrlo slične (DeClue i sur., 2012.). Dijagnoza sepse postavlja se kada uz SSUO postoji izvor infekcije (Nemzek i sur., 2012.). Isto tako, ne smijemo smetnuti s uma da SSUO neinfektivne etiologije zbog nozokomijalne infekcije može progredirati u sepsu (Torre, 2011.). Prisustvo tkivne hipoperfuzije uz sepsu, naziva se teškom sepsom. Smatra se da

su u septičnom šoku septični pacijenti sa zatajenjem cirkulacije koja ne reagira na intravaskularnu nadoknadu volumena (Silverstein i Santoro Beer, 2015.). Septični šok je klasičan primjer distribucijskog šoka (zvanog još i vazodilatacijski šok). No i druga vazodilatacijska stanja mogu dovesti do distribucijskog šoka, kao na primjer SSUO. Kategorije šoka nisu međusobno isključive te će mnoge životinje u distribucijskom šoku također imati izraženu hipovolemiju određenog stupnja, pogotovo u SSUO s obzirom da on dovodi do povećane propusnosti krvnih žila i gubitka tekućine. Upalni medijatori koji se aktiviraju prilikom SSUO-a i ishemijsko-reperfuzijska ozljeda uključuju tvari koje mogu doprinijeti disfunkciji srca. Na taj način distribucijski šok preko hipovolemičnog može napredovati do kardiogenog šoka (Boller i Otto, 2009.). Pacijenti u septičnom šoku mogu pokazivati kliničke znakove kompenzirane faze (hiperdinamička ili "topla" faza) ili dekompenzirane faze (hipodinamička ili "hladna" faza) (Stanzani i Otto, 2012.). U ranoj, kompenziranoj fazi, klinički znaci uključuju zažarene sluznice ili su one ciglaste boje, skraćeno vrijeme ponovnog punjenja kapilara (<1sekunde), tahikardiju, tahipneju, hipertermiju. Sve te promjene nastaju zbog periferne vazodilatacije. Ukoliko se ne primjeni odgovarajuća terapija u hiperdinamičkoj fazi šoka, doći će do dekompenzacije. Dekompenzirana se faza očituje blijedim sluznicama, produženim vremenom ponovnog punjenja kapilara (>2sekunde), refrakternom hipotenzijom i slabim perifernim pulsom. Ta faza može dovesti do višestrukog zatajenja organa i smrti (Pachtinger, 2015.).

Kada sistemska upala postane kaskada koja se širi i utječe na funkciju različitih organa, tada je ona problem, umjesto rješenje. Slabo regulirane promjene koje bi trebale pomoći oštećenom tkivu, prouzroče mikrovaskularne ozljede,

disfunkciju srca, hipotenziju i šok. Organi udaljeni od mjesta ozljede mogu zatajiti – to se naziva sindromom višestrukog zatajenja organa (SVZO) (Aldrich, 2007.). Neki autori definiraju ga kao progresivnu disfunkciju dva ili više organska sustava koji nisu uključeni u prvotnu ozljedu. Pretpostavka je da višestruko zatajenje organa nastaje posljedično velikoj, samouništavajućoj upali. Isto se tako smatra da ovaj sindrom nastaje kao posljedica fenomena “dva udarca”. Odnosno, prvi događaj potiče neutrofile i makrofage na pretjeran odgovor na sljedeće događaje poput sekundarne infekcije ili duge hipotenzije. Ironično, ti sekundarni događaji koji prouzroče upalu uključuju liječenje poput kirurške intervencije i mehaničke ventilacije pa se stoga ovaj sindrom smatra bolešću moderne medicine (Nemzek i sur., 2012.). SVZO je relativno nov koncept i u humanoj i u veterinarskoj medicini te se opisuje kao jatrogeni poremećaj. Primjena naprednog medicinskog znanja i tehnologije omogućila je da ljudi i životinje prežive početne inzulte koji bi inače završili fatalno. U ljudi, SVZO je uglavnom posljedica teške sepse ili septičnog šoka, no javlja se i posljedično traumi, novotvorini ili drugim uzrocima SSUO-a. Prijavljena incidencija SVZO u pasa je oko 4% u traumatiziranih te oko 50% u septičnih pasa. U oba slučaja, SVZO se povezuje sa slabom prognozom (Osterbur i sur., 2014.). Najčešće zahvaćeni organski sustavi su: krvožilni (endotel), pluća, bubrezi, srce, jetra i sustav zgrušavanja krvi (Aldrich, 2007.). SVZO je povezan s visokim letalitetom, kako u ljudi, tako i u životinja. U usporedbi s humanom medicinom, vrlo malo se izvan laboratorijskih uvjeta zna o njegovom razvoju u životinja (Osterbur i sur., 2014.).

Materijali i metode

U istraživanju su korišteni podatci iz arhiva Klinike za kirurgiju, ortopediju i

oftalmologiju prikupljeni u vremenskom razdoblju od 14.8.2013. do 17.8.2015. U istraživanje su uključeni psi kod kojih je na temelju kliničkih znakova ili laboratorijskih pretraga utvrđen sindrom sustavnog upalnog odgovora prilikom primitka na Kliniku ili nakon operacijskog zahvata. U istraživanje nisu uključeni psi za koje nisu pronađeni svi podatci o bolesti i liječenju.

Svi psi zaprimljeni su na Kliniku za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju gdje su klinički pregledani te kirurški obrađeni i stacionirani. Svima je mjerena tjelesna temperatura rektalno, digitalnim toplomjerom. Frekvencija disanja bilježena je inspekcijom kretnji grudnog koša životinje kroz jednu minutu. Frekvencija rada srca mjerena je palpacijom perifernog bila na femoralnoj arteriji kroz jednu minutu. Svim životinjama uzeta je krv za hematološku, a polovici i za biokemijsku pretragu. Krv je obrađena u Centralnom kliničkom laboratoriju Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta. Hematološka analiza provedena je na automatskom elektronskom brojaču (Vet ABC, Animal Blood Counter, HORIBA ABX, Dyagnostic, Montpellier, Francuska), a biokemijska na automatskom analizatoru (Olympus AU 600, Beckman, Coulter, SAD). Raspon vrijednosti za pojedine pokazatelje preuzet je od Centralnog kliničkog laboratorija Klinike za unutarnje bolesti. Krv je vađena iglom i brizgalicom iz *v. cephalica antebrachii* ili *v. saphena lateralis*, a koža u području venepunkcije je netom prije poiššana i pripremljena primjenom antiseptika (70% etilni alkohol).

Od hematoloških pokazatelja analiziran je broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, prosječan obujam eritrocita (MCV), prosječna masa hemoglobina po eritrocitu (MCH), prosječna koncentracija hemoglobina po eritrocitu (MCHC), raspodjela eritrocita po obujmu (RDW), broj trombocita, prosječan

Tabela 1. Prikaz korištenih vrijednosti pokazatelja SSUO-a

Bilo (o/min)	Disanje (u/min)	Temperatura (°C)	Broj leukocita (x10 ⁹)	Nesegmentirani neutrofili (%)
>160	>40	< 37,8 ili >39,7	< 4 000 ili >12 000	>10

obujam trombocita (MPV), leukociti, segmentirani neutrofili, limfociti, monociti, nesegmentirani neutrofili i eozinofili.

Od biokemijskih pokazatelja u serumu analizirani su koncentracija ukupnih proteina (TP), albumina (ALB), natrija (Na), kalija (K), ureje, kreatinina (Crea) i glukoze (GLU).

Psi su praćeni do izlječenja ili uginuća. Podatci o pojavi simptoma SSUO-a prikupljeni su tijekom hospitalizacije pasa. Za potvrdu SSUO-a koristili smo vrijednosti pokazatelja prikazanih u tabeli 1. (Matičić i Vnuk, 2010., DeClue i sur., 2012.).

Psi su podijeljeni s obzirom na uzrok nastanka SSUO-a u dvije skupine. Skupinu 1 čine psi koji su doživjeli traumu, dok su skupinu 2 činili psi kod kojih nije prijavljen nikakav traumatski događaj, već su primljeni na Kliniku radi operacijskih zahvata u trbušnoj šupljini.

Prikupljeni podatci potom su obrađeni u računalnom programu (Excell, Microsoft Office). Analizirani podatci prikazani su kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Dobiveni podatci potom su obrađeni u računalnom programu (STATISTICA 12 FOR WINDOWS). Korišten je neparametrijski Mann-Whitney test. Razina značajnosti utvrđena je na $P < 0,05$.

Rezultati

Od 10 pasa u istraživanju, uključen je po jedan od sljedećih pasmina: labrador retriever, malteški psić, čivava, njemački ovčar, njemačka doga, bernardinac,

tibetski španijel, pekinški psić i Jack Russel terijer.

Prosječna starost pacijenata u istraživanju bila je $4,32 \pm 3,54$ godina (raspon 8 mjeseci-10 godina). Svi psi bili su muškog spola.

U sedam pasa (70%) SSUO nastao je nakon traume. Trauma je u dva psa proizročena udarcem automobila (28,57%), u tri psa riječ je o ugriznim ranama (42,86%), a u dva je nepoznat uzrok traume (28,57%). U preostala tri psa (30%) SSUO nije nastao kao posljedica traume, već se radilo o životinjama koje su razvile sindrom nakon operacijskih zahvata u trbušnoj šupljini. U sva tri slučaja bila je riječ o proširenju i zavrnuću želuca. Svi psi liječeni su potrebnim operacijskim zahvatom, tekućinskom i antibiotskom terapijom uz primjenu odgovarajuće analgezije. Šest pasa podvrgnuto je samo jednom operacijskom zahvatu, dok su četiri psa dvaput operirana. U tri psa postavljen je urinarni kateter. Jednom psu postavljena je jednjačka sonda, jednom prsni dren, jednom potkožni Penrose drenovi i jednom trbušni dren.

Skupinu 1 čine po jedan od sljedećih pasmina: labrador, malteški psić, čivava, tibetski španijel, Jack Russel terijer i pekinški psić. Prosječna starost u skupini 1 bila je $3,50 \pm 3,22$ godina (raspon 8 mjeseci – 8 godina). Svi psi u ovoj skupini bili su muškog spola.

Skupinu 2 činio je po jedan pas sljedećih pasmina: bernardinac, njemački ovčar i njemačka doga. Prosječna starost pasa u skupini 2 bila je $6,25 \pm 4,17$ godina (raspon 1 god. i 9 mj. – 10 godina). I u ovoj skupini svi psi bili su muškog spola.

Tabela 2. Vrijednosti trijasa za obje skupine podijeljenih prema vremenu uzorkovanja

Pokazatelj	Temperatura °C	Bilo o/min.	Disanje u/min.
Vrijednost po primitku	37,80±1,23	137,00±32,39	75,25±64,86
Vrijednost 24h	37,82±1,10	117,85±30,50	43,57±17,16
Vrijednost 48h	38,52±0,89	104,28±22,64	43,42±14,68
Vrijednost 3.-4. dan	38,10±0,93	108,25±38,20	33,16±13,15
Vrijednost 5.-6. dan	38,72±1,04	102,71±26,60	27,33±12,24
Vrijednost 7.-9. dan	38,71±0,76	125,20±31,80	34,66±18,4

*masno otisnutim slovima prikazane su vrijednosti koje se statistički značajno razlikuju u odnosu na vrijednost po primitku, P<0,05

Što se tiče hematoloških vrijednosti, prema izračunu aritmetičke sredine, u svih pasa kroz cijeli period praćenja uočen je smanjen broj eritrocita, osim u prvih 24-48 sati. Isto vrijedi i za hemoglobin. Hematokrit je pak, bio snižen od početka do kraja liječenja. Isto je tako vidljiva leukocitoza kroz cijeli tijek praćenja. U prvih 96 sati povišene su vrijednosti segmentiranih neutrofila, dok su vrijednosti nesegmentiranih neutrofila povišene spram referentnih vrijednosti kroz cijeli tijek praćenja. Vrijednosti MCH bile su povišene u 80%

(8/10) pasa, dok su vrijednosti MCHC bile povišene u 50% (5/10) pasa.

Pregledom biokemijskih vrijednosti, u vrijeme svih mjerenja bila je prisutna snižena srednja vrijednost ukupnih proteina, kao i albumina. Srednje vrijednosti ureje bile su povećane, kao i natrija. Srednja vrijednost razine kreatinina u krvi povišena je unutar prvih 96 sati, nakon toga se nalazi u referentnom rasponu. Srednje vrijednosti kalija i glukoze u vrijeme svih mjerenja ostale su u referentnom rasponu.

Tabela 3. Pokazatelji sindroma sustavnog upalnog odgovora za svakog psa pojedinačno kroz cijeli period liječenja

ID	Skupina	Temp.		Tahikardija	Tahipneja	Leukociti			Σ	Preživljavanje
		Hipo	Hiper			↑	↓	Neseg		
P1	1	-	+	-	+	+	-	-	3	-
P2	1	-	-	-	+	+	-	+	2	+
P3	1	+	-	-	+	+	-	-	3	+
P4	1	-	-	-	+	+	-	+	2	+
P5	1	-	+	+	-	+	-	+	3	+
P6	1	+	+	+	+	+	-	+	4	+
P7	1	+	-	+	+	+	-	-	3	+
P8	2	+	-	+	+	+	-	+	4	+
P9	2	-	-	-	+	+	-	-	2	Eutanazija
P10	2	-	+	-	+	+	-	-	3	+
		4/10	4/10	4/10	9/10	10/10	0/10	5/10		8/10

U tabeli 2 prikazane su vrijednosti temperature, bila i disanja u pasa obje skupine, prema vremenskom periodu mjerenja. Iz tabele 2 je vidljivo da je pri primitku kao i u prvih 24 h od primitka, s obzirom na srednju vrijednost, prevladavala hipotermija. Tahipneja je, s obzirom na srednju vrijednost, bila prisutna u prvih 48 sati od primitka životinje.

U tabeli 3 prikazani su pokazatelji SSUO-a i ishod liječenja zasebno za svakog pacijenta. Na temelju toga spoznali smo u kolikom se broju slučajeva javio određeni broj pokazatelja te koji su se od pokazatelja najčešće javljali u naših pacijenata. Promjene u bijeloj krvnoj slici zapažene su u svih životinja.

Rasprava

U ovom istraživanju, omjer mužjaka i ženki ide 100% u prilog mužjacima (10M:0Ž). Razlog ovome mogla bi biti izraženija sklonost mužjaka konfliktima koji dovode do ugriznih rana, kao i veća sklonost lutanju pa time i stradavanju od automobila. U dosadašnjim istraživanjima nije zabilježena ovakva spolna predispozicija. DeClue i sur. (2012.) u svom istraživanju imaju 12M:10Ž u septičnoj grupi te 11M:12Ž u grupi s neinfektivnim SSUO-om. Webb i sur. (2007.) u svojem istraživanju imaju 6M:7Ž, dok DeLaforcade i sur. (2003.) imaju 4M:16Ž. S druge strane, Cimino Brown (2012.) navodi da je veći rizik razvoja infekcije kirurške rane u nekastriranih muških pasa što odgovara istraživanjima u ljudi gdje se zna da je rizik razvoja infekcije nakon operacije 50% veći u muškaraca nego u žena. Ova pojava objašnjava se imunomodulatorskim učinkom androgenih hormona.

S obzirom da je svih deset pasa uključenih u istraživanje bilo različite pasmine, smatramo da nema pasminske predispozicije za razvoj SSUO-a. U dosadašnjim istraživanjima također nije

istaknuta pasminska predispozicija, no u svim pregledanim radovima spominju se labrador retrieveri i njemački ovčari (DeLaforcade i sur., 2003., Webb i sur., 2007., DeClue i sur., 2012.). Po jedan pripadnik tih pasmina bio je prisutan i u ovom istraživanju. Jedan od mogućih razloga nešto većoj zastupljenosti tih pasmina je i to što su to vrlo česte i popularne pasmine koje su prisutne u cijelom svijetu.

Gledajući prosječnu starost pasa koja iznosi $4,32 \pm 3,54$ godina, odnosno raspon 8 mjeseci - 10 godina, možemo zaključiti da ne postoji niti dobna predispozicija za nastanak SSUO-a.

Dostupni podatci o pojavnosti sepse i SSUO-a u veterinarskoj medicini dosta su oskudni. Tako Silverstein i Santoro Beer (2015.) navode da je incidencija sepse nepoznata u veterinarskoj medicini. Lewis i sur. (2012.) u svom radu ističu kako nisu dostupna opsežna veterinarska epidemiološka istraživanja, no smatra se kako je znatan dio kritičnih pacijenata u stvari septičan. Podatci o preživljavanju su različiti. DeLaforcade i sur. (2003.) navode da je unatoč liječenju operacijskim zahvatom, antibioticima i kardiovaskularnom potporom, smrtnost u ljudi i pasa sa sepsom velika, a da studije pasa sa sepsom bilježe preživljavanje u 20-68% slučajeva. Naše istraživanje pokazuje stopu preživljavanja od 80%. Istraživanja navode da stopa smrtnosti za pse i mačke sa sepsom varira od 48% do 79% unatoč agresivnom liječenju (DeClue, 2009.). U našem istraživanju, smrtnost je iznosila svega 20%, što se znatno razlikuje od podataka u literaturi. Teško je objasniti koji su razlozi zašto je u našem istraživanju manja smrtnost nego u drugim istraživanjima. Možda se to može objasniti malim brojem pacijenata u našem istraživanju, ali i time da u pojedinih pacijenata koji su uginuli SSUO nije bio dijagnosticiran jer je bolest prebrzo dovela do uginuća.

U jednom istraživanju s 500 pasa, letalitet je bio značajno povezan s brojem ispunjenih kriterija SSUO-a (DeClue, 2009.). Naše istraživanje ne podupire te podatke, s obzirom da su psi s ispunjena sva četiri kriterija preživjeli, uginuo je pas s tri ispunjena kriterija, dok je eutanazirana životinja ispunjavala svega dva od četiri kriterija SSUO-a. Razlog vjerojatno leži ne samo u ispunjenim kriterijima, već u težini primarnog inzulata, utjecaju kirurškog zahvata, kao i u primijenjenoj terapiji te pojavi i opsegu komplikacija. Iz našeg istraživanja proizlazi da ne postoji pouzdana korelacija između pojave određenog broja pokazatelja SSUO-a i stope preživljavanja te smatramo da bi trebalo pronaći pouzdaniju poveznicu.

Dijagnoza SSUO-a postavljena je na temelju zadovoljenja minimalno dva od moguća četiri kriterija. Leukocitoza je jedini pokazatelj čiji su kriterij zadovoljili svi pacijenti. U niti jedne se životinje nije razvila leukopenija. Pomak u lijevo uočen je u 50% (5/10) pasa, no on čak nije niti bio potreban za potvrdu SSUO-a s obzirom da su svi psi razvili leukocitozu. U ovom istraživanju sljedeći pokazatelj po učestalosti pojave je tahipneja. Ona se razvila u 90% (9/10) slučajeva. Hipotermija i hipertermija te tahikardija bile prisutne svaka u 40% (4/10) pacijenata. Ovakav rezultat mogao bi značiti da je pojava promjene u bijeloj krvnoj slici u vidu leukocitoze, uz pojavu tahipneje, jedan od prvih i pouzdanih kriterija SSUO-a. Hipotermija je češće zabilježena u malih pasmina pasa, dok su veće pasmine bilježile hipertermiju. Što se tiče tahikardije, 60% (6/10) pasa nije zadovoljilo taj kriterij od 160 otkucaja u minuti. Moguće je da je to stoga što je ubrzan rad srca vrlo često odraz boli, a naši su pacijenti primali primjerenu dozu analgetika te je moguće da su oni utjecali na frekvenciju rada srca njenim smanjenjem. Jedan od mogućih razloga je i to što su korišteni opioidni analgetici koji mogu prouzročiti bradikardiju, odnosno

smanjenje frekvencije rada srca te su možda na taj način i prikrili tahikardiju koja bi inače bila prisutna u životinje s SSUO-om. Ono što je još vidljivo iz našeg istraživanja jest da su tahikardija i pomak u lijevo češće zabilježeni u skupini 1. Čak 75% (3/4) pojave tahikardije zabilježeno je u prvoj skupini, a samo 15% (1/4) u drugoj. Pomak u lijevo uočen je u 80% (4/5) slučajeva u skupini 1, a u skupini 2 u samo 20% (1/5). Potrebno je napomenuti da je uzimanje trijasa bilo otežano kod dijela pacijenata zbog njihovog agresivnog ponašanja prilikom manipulacije kako bismo izmjerili vrijednosti trijasa. Iz tog razloga postoji određena nedosljednost u mjerenju svih pokazatelja, svakodnevno, od svakog pacijenta.

Analizom hematoloških vrijednosti pasa, uočena je normocitna normokromna anemija u 70% pasa, dok je u njih 10% zabilježena mikrocitna normokromna anemija. Preostalih 20% pasa nije razvilo anemiju. Thrall (2012.) navodi da je blaga, neregenerativna anemija uz porast broja nezrelih neutrofila vrlo vjerojatno posljedica upale te da je to najčešća anemija u domaćih životinja. Ovakva se anemija povezuje s raznim upalnim procesima poput infekcije, traume, novotvorine te je obično blaga do umjerena, neregenerativna i normocitna. Uzimajući u obzir te kriterije, možemo reći da je u 75% (6/8) naših anemičnih pasa uočena upravo anemija kao posljedica upale.

Broj trombocita bio je snižen u 50% (5/10) naših pasa. Torre (2011.) navodi kako kod SSUO-a mogu biti prisutne trombocitopenija i hemokonzracija. U ovom istraživanju nije zabilježena niti jedna životinja s hemokonzracijom.

Što se tiče bijele krvne slike, u 100% (10/10) pasa uočena je leukocitoza. U njih 70% (7/10) zapažena je neutrofilija. Konzracija neutrofila može varirati od jako povišene do znatno snižene. To ovisi o ravnoteži između njihove potrošnje i proizvodnje. U malih životinja, većina

upalnih procesa rezultira neutrofilijom što znači da koštana srž ispušta u krvotok više stanica nego što ih se potroši na mjestu upale. Pojava neutrofilije označava blage do teške odgovore na nastale lezije (Weiser, 2012.). Neutropenija se pojavila u 30% (3/10) pasa. Vrlo teške i obično akutne upalne lezije, mogu trošiti neutrofile brže nego što ih koštana srž može otpustiti u krvotok. Kada se to dogodi, nastupi neutropenija. Psi imaju najveću rezervu neutrofila i najveću sposobnost njihove proizvodnje. Zbog toga se neutropenija javlja samo kod jako velike potrošnje neutrofila. Neutropenija u pasa nastala zbog upale, smatra se hitnim stanjem (Weiser, 2012.). Pomak u lijevo, odnosno povišenje razine cirkulirajućih nezrelih, tj. nesegmentiranih neutrofila, uočeno je u 100% (10/10) pasa uzevši u obzir referentne vrijednosti laboratorija. Poštujući vrijednosti pokazatelja SSUO-a, 70% (7/10) pasa zadovoljio je kriterij ovog pokazatelja. Campbell (2012.) navodi da pomak u lijevo odgovara jačini upale ili infekcije te da se pomak prati mjerenjem apsolutne koncentracije nezrelih neutrofila u krvi. Limfopenija je bila prisutna u 60% (6/10) životinja. Limfocitoza zabilježena je jednom u 10% (1/10) pacijenata. Monocitoza je bila jednokratna nalaz u 20% (2/10) pasa. Snižena vrijednosti monocita i eozinopenija uočene su u 60% (6/10) pasa. Weiser (2012.) iznosi da se naziv "citopenija" ne koristi za monocite, jer njihova snižena koncentracija nije značajna.

Najčešći leukocitni odgovor je tzv. "stresni leukogram". To se događa kao odgovor na jaka sistemska oboljenja, metaboličke poremećaje i bol. Najčešća promjena je limfopenija. Nju prati otprilike dvostruko povećanje cirkulirajućih neutrofila. Pomak u lijevo pojaviti će se samo kod upale. Upalno stanje može prouzročiti kombinaciju upalnog i steroidnog odgovora. Steroidni odgovor će u tom slučaju biti prepoznatljiv samo po

prisutnosti limfopenije (Weiser, 2012.). Uzevši to u obzir, u ovom je istraživanju zabilježena kombinacija stresnog i upalnog leukograma u 50% (5/10) pasa.

Biokemijski pokazatelji praćeni su u pet pacijenata. Ukupni proteini (TP) bili su sniženi u 100% (5/5) pasa. Allison (2012.) navodi kako smanjenje ukupnog broja proteina nastaje zbog smanjene koncentracije albumina, globulina ili oboje. Vrijednosti albumina (ALB) su isto tako bile snižene u 100% (5/5) pasa, što ide u prilog tome da je hipoproteinemija u stvari nastala zbog hipoalbuminemije. Jedan od najvažnijih uzroka hipoalbuminemije je promjena propusnosti krvnih žila tijekom upalnih stanja. Takav se akutni gubitak albumina može javiti kod SSUO-a, opekline, gastroenteritisa, pankreatitisa, piometre, peritonitisa i pleuritisa. Nastala hipoalbuminemija može ugroziti život, jer dovodi do sistemske organske disfunkcije, plućnog edema, slabog cijeljenja rana i hiperkoagulabilnog stanja. Osim toga, hipoalbuminemija se povezuje s povećanim morbiditetom i mortalitetom u ljudi i životinja. U stanjima metaboličkog stresa, sinteza albumina je niskog prioriteta. Tijekom akutnog stresa, razina albumina privremeno pada jer se sintetiziraju proteini akutne faze. Ukoliko je prehrana dostatna, sinteza albumina se postupno povećava nakon 16-18 sati. Međutim, tijekom mnogih bolesti i kirurške traume, smanjeno je uzimanje hrane što znači da je nedovoljan unos aminokiselina potrebnih za sintezu albumina (Mazzaferro i sur., 2002.). Iz našeg istraživanja vidljivo je da nije došlo do povrata koncentracije albumina u referentne vrijednosti za 16-18 sati, a i većina pacijenata je razvila inapetencu.

Koncentracija ureje u krvi mjerena je u pet pacijenata te je bila povišena u 40% (2/5) pacijenata. Squires (2005.) ističe kako bilo koje stanje koje potiče endogeni katabolizam proteina neovisno o prehrani i ekskretornoj funkciji bubrega

dovodi do povišene koncentracije ureje u krvi. Neka od takvih stanja su: vrućica, gladovanje, naporno vježbanje, nedavna primjena glukokortikoida, opekline i sepsa. Vrijednosti kreatinina (Crea) bile su povišene u 40% (2/5) pasa. Vrijednosti natrija (Na), kalija (K) i glukoze (GLU) mjerene su u tri pacijenta. Vrijednost natrija (Na) bila je snižena u 33,33% pasa (1/3), a u isto toliko povišena. Vrijednosti kalija (K) bile su unutar referentnog raspona u 100% (3/3) pacijenata. Vrijednosti glukoze bile su unutar referentnog raspona u 100% (3/3) pasa. Torre i sur. (2007.) u svom istraživanju zabilježili su hiperglikemiju u 16% pasa zaprimljenih i hospitaliziranih u jedinici intenzivne njege, što se značajno razlikuje od naših rezultata.

Zaključci

Na temelju provedenog istraživanja i analize prikupljenih podataka došli smo do zaključaka koji bi u budućnosti mogli doprinijeti lakšoj, boljoj i bržoj dijagnostici sindroma sustavnog upalnog odgovora, a samim time i njegovom uspješnijem liječenju.

Iz podataka o dobi i spolu zaključujemo da ovaj sindrom može zahvatiti sve dobne skupine. Iz podataka o pasmini možemo zaključiti da ne postoji pasminska predispozicija, no u drugim istraživanjima nešto češće je SSUO zabilježen u labrador retrievera i njemačkih ovčara, vjerojatno jer su obje pasmine vrlo popularne.

Prilikom analize kliničkih znakova, odnosno vrijednosti trijasa, možemo zaključiti da je najučestalija tahipneja. No, od svih pokazatelja SSUO-a, jedini pokazatelj utvrđen u svih pacijenata bila je leukocitoza. Trenutni kriteriji određivanja SSUO-a nisu dovoljno specifični niti osjetljivi da bi bili pouzdani.

Stopa preživljavanja znatno je viša u našem istraživanju, nego u dosad objavljenim istraživanjima.

Zapažena je anemija upalnog podrijetla u 75% pacijenata, što je podatak na koji nismo naišli u drugim istraživanjima. Ukupni proteini i albumini u svih pacijenata u ovom istraživanju bili su sniženi.

U istraživanju nije pronađena poveznica između pojave određenog simptoma SSUO-a i letalnog ishoda, a nije pronađena niti poveznica između broja zadovoljenih kriterija SSUO-a i letalnog ishoda. Smatramo da trenutna klasifikacija SSUO-a nije prognostički pouzdana te je potrebno tražiti biomarkere koji će imati prognostičko značenje. Bilo bi poželjno napraviti i istraživanje koje bi obuhvatilo veći broj pacijenata i u kojem bi se uz dokaz pokazatelja SSUO-a pokušala dokazati i sepsa, tj. infekcija, kao i izmjeriti biomarkeri upale te pokušati utvrditi njihov utjecaj na letalitet.

Sažetak

Sindrom sustavnog upalnog odgovora (SSUO) je klinička manifestacija sistemski proširene upale, različitog uzroka. Neki od najčešćih uzroka su sepsa, trauma, opekline i novotvorine. Ovaj sindrom često se povezuje s povećanim morbiditetom i mortalitetom u životinja. U ovo istraživanje uključeno je deset pasa zaprimljenih na Kliniku za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju zbog traume ili zahvata u trbušnoj šupljini, u kojih su primijećeni simptomi SSUO-a. Svi podatci prikupljeni su u vremenskom razdoblju od 14.8.2013. do 17.8.2015. SSUO je dijagnosticiran na temelju zadovoljenja najmanje dva od četiri potrebna kriterija: hipotermija ili hipertermija, tahikardija, tahipneja, leukopenija ili leukocitoza ili pojava nesegmentiranih neutrofila u krvotoku. Svim psima uzeta je krv za hematološku pretragu, a polovici i za biokemijsku. Svi psi praćeni su klinički za vrijeme hospitalizacije. Uspoređene su vrijednosti trijasa, hematološki i biokemijski nalazi. Istraživanje je pokazalo da je najučestaliji pokazatelj SSUO-a leukocitoza, a potom tahipneja. Međutim, nije pronađena poveznica između pojedinog pokazatelja i letalnog ishoda. Isto tako nije pronađena

poveznica između broja utvrđenih pokazatelja i letalnog ishoda. Utvrđena je znatno veća stopa preživljavanja nego u drugim istraživanjima. S obzirom na varijabilnost kriterija te nepouzdanost pokazatelja SSUO-a u pasa, potrebna su daljnja istraživanja kojima bi se utvrdili dijagnostički i prognostički značajniji pokazatelji.

Cljučne riječi: *sindrom sustavnog upalnog odgovora (SSUO), sepsa, leukocitoza, psi*

Literatura

- ALDRICH, J. (2007): Assessment and diagnosis of shock. In: BSAVA Manual of canine and feline emergency and critical care, 2nd Edition (King, L., A. Boag, eds.). BSAVA. Pp. 24-29.
- ALLISON, R. W. (2012): Laboratory evaluation of plasma and serum proteins. In: Veterinary hematology and clinical chemistry, 2nd Edition (Thrall, M. A., G. Weiser, R. W. Allison, T. W. Campbell, eds.). Wiley-Blackwell, Iowa. Pp. 464-466.
- BOLLER, E. M. and C. M. OTTO (2009): Shock. In: Textbook of veterinary internal medicine, Vol. 1, 7th Edition (Ettinger, S. J., E. C. Feldman, eds.). Elsevier Saunders, Missouri. Pp. 1563-1565.
- CAMPBELL, M. T. (2012): Hemolymphatic, immunologic, and oncology emergencies. In: Veterinary technician's manual of small animal emergency and critical care (Norkus, C. L., ed.). Wiley-Blackwell, UK. Pp. 235-240.
- CIMINO BROWN, D. (2012): Wound infections and antimicrobial use. In: Veterinary small animal surgery, Vol. 1 (Tobias, K. M., S. A. Johnston, eds.). Elsevier Saunders, Missouri. Pp. 137.
- DeCLUE, A. E., C. R. SHARP and M. HARMON (2012): Plasma inflammatory mediator concentrations at ICU Admission in dogs with naturally developing sepsis. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 624-630.
- DeCLUE, A. (2009): Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. In: Textbook of veterinary internal medicine, Vol 1, 7th Edition. Ettinger, S. J., E. C. Feldman, eds.). Elsevier Saunders, Missouri. Pp. 1551-1559.
- DeLAFORCADE, A. M., L. M. FREEMAN, S. P. SHAW, M. B. BROOKS, E. A. ROZANSKI and J. E. RUSH (2003): Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 674-679.
- LEWIS, D. H., D. L. CHAN, D. PINHEIRO, E. ARMITAGE-CHAN and O. A. GARDEN (2012): The immunopathology of sepsis: Pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 457-482.
- MATIČIĆ, D. i D. VNUK (2010): Šok. U: Veterinarska kirurgija i anesteziologija. (Matičić, D., D. Vnuk, ur.). Medicinska naklada, Zagreb. Str. 195-199.
- MAZZAFERRO, E. M., E. RUDLOFF and R. KIRBY (2002): The role of albumin replacement in critically ill veterinary patient. *JVECC* 12, 113-124.
- NEMZEK, J. A., T. COTRONEO and L. HAMPTON (2012): Inflammatory response. In: Veterinary small animal surgery, Vol. 1 (Tobias, K. M., S. A. Johnston, eds.). Elsevier Saunders, Missouri. Pp. 13-14.
- OSTERBUR, K., F. A. MANN, K. KUROKI and A. DeCLUE (2014): Multiple organ dysfunction syndrome in humans and animals. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 1141-1151.
- PACHTINGER, G. E. (2015): Septic shock. *Clinician's Brief March* 2015, 13-16.
- SILVERSTEIN, D. C. and K. A. SANTORO BEER (2015): Controversies regarding choice of vasopressor therapy for management of septic shock in animals. *JVECC* 25, 48-54.
- SQUIRES, R. A. (2005): Laboratory evaluation of renal disorders. In: Manual of canine and feline clinical pathology, 2nd Edition (Villiers, E., L. Blackwood, eds.). BSAVA. P. 170.
- STANZANI, G. and C. M. OTTO (2012): Shock. In: Veterinary small animal surgery, Vol. 1 (Tobias, K. M., S. A. Johnston, eds.). Elsevier Saunders, Missouri. Pp. 89-92.
- THRALL, M. A. (2012): Nonregenerative anemia. In: Veterinary hematology and clinical chemistry, 2nd Edition (Thrall, M. A., G. Weiser, R. W. Allison, T. W. Campbell, eds.). Wiley-Blackwell, Iowa. P. 83.
- TORRE, D. M. (2011): Systemic inflammatory response syndrome. In: Clinical veterinary advisor: Dogs and cats, 2nd Edition (Côté, E. ed.). Mosby, Missouri. Pp. 2257-2259.
- TORRE, D. M., A. M. DeLAFORCADE and D. L. CHAN (2007): Incidence and clinical relevance of hyperglycemia on critically ill dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 971-975.
- WEBB, C., K. McCORD and S. DOW (2007): Neutrophil function in septic dog. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 982-989.
- WEISER, G. (2012): Interpretation of leukocyte responses in disease. In: Veterinary hematology and clinical chemistry, 2nd Edition (Thrall, M. A., G. Weiser, R. W. Allison, T. W. Campbell, eds.). Wiley-Blackwell, Iowa. Pp. 127, 135.

Assessment of the parameters of systemic inflammatory response syndrome in dogs

Petra DMITROVIĆ, DVM, Dražen VNUK, DVM, PhD, Full Professor, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia; Dmitrij KVITKA, DVM, Gintaras ZAMOKAS, DVM, PhD, Associate Professor, Dr. L. Kriauceliunas Small Animal Clinic, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is a clinical manifestation of systemic inflammation induced by various causes. Some of the most common include sepsis, trauma, burns and neoplasia. This syndrome is often related to increased morbidity and mortality in animals. This study included ten dogs that developed signs of SIRS and that were admitted to the Clinic for surgery, orthopaedics and ophthalmology due to trauma or requiring surgical intervention in the abdominal cavity. All data was collected in the period from 14 August 2013 to 17 August 2015. Systemic inflammatory response syndrome was diagnosed based on the fulfilment of at least two of the following four criteria: hypo- or hyperthermia, tachycardia, tachypnea, leukocytosis or leukopenia or a left shift. Blood samples were collected from all

ten dogs for haematological analysis, and from five dogs for serum biochemistry analysis. All dogs were re-evaluated clinically during hospitalization. Clinical, haematological and serum biochemistry data were examined. This study showed that the most frequent SIRS parameter was leukocytosis, followed by tachypnea. However, no link was found between specific SIRS parameters and a fatal outcome, nor between the number of occurring parameters and a fatal outcome. A much higher survival rate was observed in this study than in the literature. Considering the variability of the SIRS criteria and its unreliability in dogs, further study should be aimed at determining the relevant diagnostic and prognostic factors.

Key words: *systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, leukocytosis, dogs*