



Pikkuvarsojen sepsiksen diagnostiikka ja sepsispisteytykset Yliopistollisen hevossairaalan potilasmateriaalissa

Anni Sarvilinna

Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma
Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Hevosten sisätaudit

2025



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen pieneläin- ja hevoslääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author Anni Sarvilinna			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Pikkuvarsojen sepsiksen diagnostiikka ja sepsispisteytykset yliopistollisen hevossairaalan potilasmateriaalissa			
Oppiaine - Läroämne – Subject Hevosten sisätaudit			
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatintutkielma – Alkuperästudiumin sisältävä tutkielma		Aika - Datum – Month and year Maaliskuu 2025	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 30
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Tutkielman tavoitteena oli perehtyä varsojen sepsisdiagnostiikkaan ja tutkia diagnostiikan apuvälineiksi kehitettyjen sepsispisteytysten käyttökelpoisuutta Helsingin yliopistollisen hevossairaalan potilasmateriaalissa. Tarkoituksena oli selvittää, ovatko sepsispisteytykset validoitavissa suomalaisessa hevospopulaatiossa ja kannattaako niitä käyttää apuvälineenä diagnostiikassa. Sepsisdiagnostiikan tulisi olla nopeaa ja sensitiivistä, jotta hoito olisi vaikuttavaa ja ennuste parempi.</p> <p>Sepsispisteytyksiä verrattiin potilaiden veriviljelytuloksiin. Hypoteesina oli, että positiivisen veriviljelyn saaneet varsat saavat pisteytysten kynnyсарvot ylittävät pisteet, ja vastaavasti negatiivinen veriviljelytulos olisi yhteydessä mataliin pisteisiin. Aineisto koostettiin retrospektiivisesti yliopistollisen hevossairaalan potilaina vuosina 2020–2022 hoidetuista varsoista, joilta oli otettu veriviljely (n=102). Tutkimusotokseen sisällytettiin sepsisdiagnoosin saaneita varsoja sekä varsoja, joiden tulosy liittyi muutoin yleisvoimnin heikkouteen. Varsoille laskettiin kirjattujen potilastietojen perusteella sepsispisteet kahden eri pisteytyksjärjestelmän mukaisesti sekä suppeammat SIRS-pisteet, ja pisteitä verrattiin varsojen veriviljelytuloksiin.</p> <p>Tilastollisessa analyysissä millään tutkitulla pisteytyksellä ei ollut tilastollisesti merkittävää yhteyttä veriviljelyn tulokseen. Tulos oli tutkimushypoteesin vastainen. Pisteytysten avulla ei voi päätellä, onko potilaan veressä bakteerilöydös, mutta ne soveltuvat diagnostiikan apuvälineiksi ja voivat auttaa hahmottamaan potilaan kliinisen voimnin ja oireiston kokonaiskuvaa. Lisätutkimusta tarvitaan vielä useiden varsojen sepsisdiagnostiikkaan liittyvien kysymysten osalta.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Varsa, hevonen, sepsis, veriviljely, sepsis score			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Johtaja: prof. Anna Mykkänen, ELT Ohjaajat: Jenni Mönki, ELL, DipICEIM, Katarina Eskola, ELL			

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS: PIKKUVARSOJEN SEPSIS JA SEN DIAGNOSTIIKKA	3
2.1 Varsan immunitteetti.....	3
2.2 Sepsiksen riskitekijät	5
2.3 Sepsis ja elimistön vasteet	5
2.3.1 Sepsiksen määritelmä	5
2.3.2 Patofysiologia	6
2.3.3 Neutrofiilit	7
2.3.4 Elimistön laajuiset vaikutukset.....	8
2.4 Sepsisdiagnoosi	9
2.4.1 Veriviljely	9
2.4.2 Kliininen sepsisdiagnoosi	11
2.4.3 Sepsis score -järjestelmät.....	13
2.4.4 Diagnoosi ja hoito	17
3 MATERIAALIT JA MENETELMÄT	18
3.1 Datan keruu	18
3.2 Tilastolliset menetelmät.....	19
4 TULOKSET	21
4.1 Sepsis- ja SIRS-pisteet.....	21
4.2 Tilastollinen analyysi	22
4.3 Bakteeriviljelyt	23
5 POHDINTA	25
6 LÄHDELUETTELO	31

1 JOHDANTO

Sepsis eli verenmyrkytys on yksi merkittävimmistä kuolleisuuden syistä vastasyntyneillä varsoilla (Bernard ja Barr 2011). Sepsis on seurausta immuunivasteen säätelyn pettämisestä vasteena systeemiseen tai paikalliseen infekioon (Wong ym. 2024a). Säätelyn pettäessä immuunivaste on liioiteltu, riittämätön, krooninen tai suunnattu yksilön normaaleja kudoksia vastaan (Wong ym. 2024a). Vastasyntyneen varsan sepsisoireet etenevät usein hyvin nopeasti ja johtavat hoitamattomana kuolemaan, minkä vuoksi nopea diagnostiikka ja hoidon aloittaminen parantavat ennustetta (Dunkel ja Corley 2015). Sepsis on sekä oma tautikokonaisuutensa että merkittävä muiden vastasyntyneiden varsojen sairauksien komorbiditeetti (Wong ym. 2024a). Kultainen standardi sepsiksen luotettavassa diagnosoinnissa on veriviljely (Sanchez 2005, Pusterla ym. 2009, Giancola ja Hart 2023, Wong ym. 2024a), joka ei kuitenkaan ole ainoana diagnostiikkavälineenä kovin luotettava (Sanchez 2005, Pusterla ym. 2009, Bernard ja Barr 2011, Giancola ja Hart 2023, Wong ym. 2024a).

Koska sepsiksen oireet ovat usein systeemisiä ja epäspesifejä, kliinisen diagnostiikan tueksi on kehitetty pisteytysjärjestelmiä, joiden avulla varsan sepsisriskiä voidaan arvioida. Pisteytysten etuna on helppokäyttöisyys kliinisessä ympäristössä (Brewer ym. 1988).

Tämä liseniaatintyö luo katsauksen varsojen sepsisdiagnostiikkaan sekä kahteen pisteytysjärjestelmään, joissa kliinisten oireiden ja laboratorioparametrien perusteella pyritään määrittämään potilaan sepsisstatus tai -riski nopeasti klinikoille olennaisin ja mahdollisin keinoin. Tarkastellut pistejärjestelmät ovat kehittäneet Brewer ja Koterba vuonna 1988 ja Wong ym. vuonna 2018.

Tutkimusosuuden tavoitteena on selvittää näiden sepsispisteytysjärjestelmien käyttökelpoisuutta Helsingin yliopistollisen hevossairaalan potilasmateriaalissa ja verrata pisteytyksiä keskenään. Pisteytyksiä tarkastellaan Helsingin yliopistollisen hevossairaalan varsapotilaiden veriviljelytuloksiin verraten. Tutkimuksen hypoteesina on, että positiivisen veriviljelytuloksen saaneet varsat saavat pisteytysten kynnyksarvon ylittävät pisteet eli ovat

pisteytysten mukaan septisiä. Vastaavasti negatiivinen veriviljelytulos olisi yhteydessä mataliin sepsispisteisiin.

Aikaisemmissa tutkimuksissa sepsispisteytysten käyttökelpoisuudesta on saatu vaihtelevia tuloksia (Weber ym. 2015), ja tämä tutkielma pyrkii arvioimaan pisteytysten validiteettia suomalaisessa hevospopulaatiossa. Tutkielman tarkoituksena on kehittää pikkuvarsojen sepsisdiagnoosia yliopistollisessa hevossairaalassa. Pisteytysten avulla sepsisdiagnoosi voidaan saavuttaa nopeammin myös sellaisilla varsoilla, jotka eivät välttämättä osoita tyypillisiä sepsiksen oireita, ja näin ollen nopeuttaa tarkoituksenmukaisen hoidon aloittamista. Ajoissa aloitettu hoito lisää hoidon vaikuttavuutta ja parantaa ennustetta (Dunkel ja Corley 2015).

2 KIRJALLISUUSKATSAUS: PIKKUVARSOJEN SEPSIS JA SEN DIAGNOSTIIKKA

2.1 Varsan immuniteetti

Varsa on syntyessään immunologisesti naiivi (Dunkel ja Corley 2015), koska sen immuunijärjestelmän kehitys on alkanut kohdussa, joka on vieraista antigeeneistä vapaa ympäristö (Felippe 2024). Vaikka useat varsan immuunijärjestelmän osat ovat toimintakykyisiä syntymästä lähtien, niiden vaste on epäkypsä ja niiden säätely poikkeavaa täysikasvuisiin verrattuna (Perkins ja Wagner 2015, Piel ja Hart 2024). Esimerkiksi T-lymfosyyttivasteessa ja komplementin toiminnassa on eroja aikuiseen nähden, eikä vaste uusia antigeenejä vastaan ole yhtä nopea (Perkins ja Wagner 2015). Kohdennettu immuniteetti kehittyy vasta n. 8–12 viikon iässä (Piel ja Hart 2024). Nämä erityispiirteet voivat osaltaan selittää vastasyntyneiden suurempaa alttiutta tartunnalle. Fysiologinen peruste näennäisesti heikommalle immuunipuolustukselle lienee helpompi siedätyminen yksilön omalle kommensaalimikrobistolle sekä normaaleille ympäristön antigeeneille sekä syntymän jälkeen tapahtuva nopea kasvu, mitä kumpaakaan immuunijärjestelmä ei saa häiritä (Perkins ja Wagner 2015). Toisaalta nopea vaste potentiaaliin patogeeneihin on vastasyntyneelle tärkeä sen siirtyessä kohdusta ulkomaailman infektiopaineen alle (Piel ja Hart 2024).

Ternimaidossa varsa saa immunoglobuliinien lisäksi immuunipuolustukseen osallistuvia soluja sääteleviä sytokiineja sekä emän immuunijärjestelmän soluja, joihin varsan elimistö tottuu (Perkins ja Wagner 2015). Tätä kutsutaan passiiviseksi immunisaatioksi (Piel ja Hart 2024). Vastasyntyneen varsan on ensimmäisten 12 elintuntinsa aikana saatava emänsä maidosta riittävästi vasta-aineita (Perkins ja Wagner 2015). Tämän jälkeen varsan suolen seinämän solurakenne muuttuu maidon vasta-aineita läpäisemättömäksi ja passiivinen immunisaatio ei tapahdu riittävällä tasolla (Sanchez 2005, Perkins ja Wagner 2015). Imeytymistä voi häiritä myös suoliston iskeeminen vaurio tai varsan epäkypsyys tai enneaikaisuus (Felippe 2024). Passiivisen immunisaation epäonnistuminen (*failure of passive transfer*, FPT) tarkoittaa sitä, ettei varsalla ole riittävästi tarvittavia vasta-aineita veressään.

Varsoille, joilla ei vielä ole ympäristönsä patogeenejä vastaavia vasta-aineita, voimakas bakteeri-infektio voi olla tappava (Perkins ja Wagner 2015). Varsojen ensimmäisten elintuntien ja -päivien aikana on tärkeää huolehtia varsan riittävästä ternimaidon saannista sekä tautipaineen vähentämisestä ympäristössä (Perkins ja Wagner 2015). FPT ei kuitenkaan suoraan ennusta sepsisriskiä (Felippe 2024).

Passiivisen immunisaation tehokkuutta voidaan arvioida mittaamalla seerumin gammaglobuliinikonsentraatiota (Magdesian 2024). Gammaglobuliineja esiintyy veressä runsaammin kuin muita immunoglobuliineja ja niiden puoliintumisaika on pitkä (Hart ja Wong 2024). Mittaus tulisi ajoittaa siten, että puute passiivisessa immunisaatiossa on vielä mahdollista korjata, yleensä 12–24 tunnin iässä (Taylor 2015, Magdesian 2024). Etuna aikaisin tehdyssä mittauksessa on se, että FPT voidaan korjata juottamalla varsalle ternimaitoa (Magdesian 2024). Liian aikaisin tehty mittaus antaa kuitenkin helposti virhenegatiivisen tuloksen, jos vasta-aineiden pitoisuus veressä ei ole vielä saavuttanut huippuaan (Magdesian 2024). Onnistuneen passiivisen immunisaation raja-arvona on yleisesti pidetty 800 mg/dl IgG -pitoisuutta, ja osittaisesta FPT:stä puhutaan pitoisuuden ollessa 400-800 mg/dl (Magdesian 2024). Täydellisessä FPT:ssä seerumin IgG-pitoisuus on alle 400 mg/dl (Magdesian 2024). Alhainen IgG-pitoisuus on yhdistetty heikkoon selviämisenusteeseen, mutta tarkka suojaava gammaglobuliinien pitoisuus todennäköisesti vaihtelee tapauskohtaisesti ja riippuu mm. ympäristötekijöistä ja komorbiditeeteista (Hart ja Wong 2024).

IgG-mittausten kultainen standardi on immunodiffuusiokoe, mutta kliiniseen käyttöön on kehitetty nopeampia testejä (Magdesian 2024). Yleisessä käytössä on mm. semikvantitatiivinen ELISA SNAP Foal IgG-testi (Idexx, Westbrook, Maine, Yhdysvallat), jonka tulokset vastaavat immunodiffuusion vastaavia suhteellisen hyvin erityisesti täydellisen FPT:n osalta (Magdesian 2024).

2.2 Sepsiksen riskitekijät

Sepsiksen riskitekijät ovat osittain tutkimuksissa tunnistettuja mutta suurilta osin edelleen kokemuksiin perustuvia (Wong ym. 2024a). Esitiedot voivat kuitenkin olla hyödyllisiä varsan sepsisriskiä arvioidessa (Bernard ja Barr 2011). Riskitekijät voidaan kategorioida niiden esiintymisajankohdan perusteella (Wong ym. 2024a).

Tamman aikaisempien tiineyksien poikkeavuudet, kuten kaksostiineydet, luomiset ja tiineydenaikainen sairaus voivat olla yhteydessä varsan kohonneeseen sepsisriskiin (Wong ym. 2024a). Likaiset varsomisolosuhteet, endeemiset infektioaudit ja suuri eläintiheys ovat tekijöitä, joihin tamman omistajalla on mahdollisuus vaikuttaa ehkäisevästi (Wong ym. 2024a). Ennen varsan syntymää tapahtuvat muutokset ympäristössä ja emän hoidossa voivat auttaa ehkäisemään varsan infektiota (Bernard ja Barr 2011).

Tamman sairaus, matkustus, istukan sairaudet, synnytysvaikeus, keisarinleikkaus, varsomisen induktio tai epänormaali sikiökalvojen ulkonäkö voivat olla yhteydessä kohonneeseen sepsisriskiin varsalla (Wong ym. 2024a). Syntymää edeltävä tai syntymän yhteydessä tai sen jälkeen koettu hypotermia, hypoksia, stressi sekä emän hylkiminen ovat olleet yhteydessä kohonneeseen sepsisriskiin (Bernard ja Barr 2011). Varsan ennenaikaisuus tai epäkypsyys voivat lisätä sepsisriskiä, sillä ennenaikaisen tai epä kypsän varsan synnyntäisen immunitetin kehitys voi olla kesken (Wong ja Dembek 2024). Myös ennenaikaisuuden taustasyyt, kuten *in utero*-infektio tai istukan ongelmat voivat altistaa sepsikselle (Wong ja Dembek 2024).

2.3 Sepsis ja elimistön vasteet

2.3.1 Sepsiksen määritelmä

Sepsiksen määritelmästä on esitetty kirjallisuudessa useita tulkintoja, ja hevoslääketieteessä määritelmä on vielä jokseenkin hatara (Dunkel ja Corley 2015, Wong ym. 2024a). Brewer ja Koterba (1988) määrittelevät sepsiksen ns. verenmyrkytyksenä eli bakteerien tai niiden toksiinien läsnäolona veressä, kun taas Sanchez (2005) sekä Dunkel ja Corley (2015) ovat sisällyttäneet käyttämäänsä määritelmään myös tulehdusvasteen systeemisen aktivaation

(*systemic inflammatory response syndrome, SIRS*); tämän määritelmän mukaan sepsis tarkoittaa SIRS:iä todetun infektiivisen prosessin seurauksena. Humaanilääketieteessä SIRS ei enää sisälly sepsiksen määritelmään, koska se on ilmenemismuodoiltaan liian moninainen tarkan määritelmän asettamiseksi (Wong ym. 2024a).

Viimeisimmät määritelmät liittyvät immuunipuolustuksen säätelyn pettämiseen ja siitä seuraaviin systeemivaikutuksiin ja elinvaurioihin (Wong ym. 2024a). Sepsis on usein taudinkuvaltaan vakava ja etenee nopeasti, ja suuri kuolleisuus liittyy varsinaista septistä infektiota usein seuraaviin komplikaatioihin (Bernard ja Barr 2011). Käytännössä sepsis on kliininen diagnoosi (Bernard ja Barr 2011), mutta konsensusmääritelmän puuttuminen hankaloittaa tutkimustiedon vertailua.

Useat sepsiksen kliiniset tunnusmerkit ovat seurausta systeemisestä immuunivasteesta, joka on epäspesifinen, eikä siis välttämättä kohdistu infektion aiheuttamaan patogeeniin, vaan aiheuttaa koko elimistön laajuisia vaikutuksia (Sanchez 2005, Bernard ja Barr 2011). Nopea voimien heikentyminen on seurausta kehittymättömästä kyvystä säädellä elimistön immuunivastetta ja metaboliaa ja rajallisista energiavarastoista (Eaton 2023).

2.3.2 Patofysiologia

Infektiota vastaan suojaavia keskeisiä ominaisuuksia ovat epiteelisolujen muodostama fyysinen este ulkomaailman ja elimistön välillä, ruoansulatuskanavan ja hengitysteiden normaalifloora sekä immuunijärjestelmän solu- ja molekyyliivasteet (Eaton 2023). Infektio aiheutuu patogeenin ohittaessa nämä suojatekijät (Eaton 2023). Limakalvojen lisäksi varsalle ominaisia mahdollisia infektiotoksuja ovat napa ja sen surkastumattomat suonet, sekä nivelet ja kasvulinjat, joiden verenkierto on vastasyntyneellä varsalla vielä aktiivista (Eaton 2023).

Immuunivasteen laukaisevana tekijänä toimivat patogeenille ominaiset rakenteet (PAMP, *pathogen associated molecular patterns*) kuten bakteerien lipopolysakkaridit, lipoteikkohapot ja peptidoglykaanit tai virusten yksijuosteinen DNA sekä kudostuhossa vapautuvat yhdisteet (DAMP, *damage associated molecular patterns*), kuten solunsisäiset

proteiinit tai soluhengityksen komponentit, kuten ATP, jotka immuunijärjestelmän solut tunnistavat vierainksi (Sheats 2019, Eaton 2023). Soluvasteen keskeisiä signaalintireittejä ovat ns. malleja tunnistavat reseptorit (PRR, *pattern recognition receptors*), kuten Tollin kaltaiset reseptorit, jotka lisäävät toisiolähettiketjun avulla tulehdusvälittäjäaineiden transkriptiota (Sheats 2019).

Immuunijärjestelmän vaste patogeenin päästessä elimistöön on välitön, ja alkaa proinflammatoristen kemokiinien eli tulehdusvälittäjäaineiden erittymisellä sekä komplementin ja koagulaatiokaskadin aktivaatiolla (Eaton 2023). Tärkeimpiin tulehdusvälittäjäaineisiin lukeutuvat TNF α , interleukiinit ja histamiini (Sheats 2019). Kemokiinit rekrytoivat paikalle neutrofiileja, monosyyttejä ja mastsoluja (Eaton 2023).

Mastsolut mm. lisäävät verisuonten läpäisevyyttä paikallisesti, mikä johtaa paikalliseen kudosturvotukseen ja verenpaineen laskuun (Sheats 2019, Eaton 2023). Koagulaatiokaskadin aktivaatio johtaa mikrotrombimuodostukseen, jonka tarkoituksena on estää patogeenin leviäminen pienten verisuonten välityksellä (Sheats 2019). Tulehdusvasteen ensisijainen tavoite on eliminoida patogeeni paikallisesti (Sheats 2019).

2.3.3 Neutrofiilit

Neutrofiilit ovat välttämättömiä toimivalle immuunivasteelle ja erityisen tehokkaita infektion rajoittamisessa, sillä niitä on verenkierrossa runsaasti ja niiden vaste kemokiiniaktivaatioon on nopea (Sheats 2019). Neutrofiilit suunnistavat infektiopaikalle seuraamalla tulehdusvälittäjäaineiden ja kemoattraktanttien pitoisuusgradienttia (Sheats 2019). Kudoksessa ne vapauttavat reaktiivisia happilajeja, bakteriosidisia ja proteolyttisiä entsyymejä sekä lisää tulehdusvälittäjäaineita (Eaton 2023).

Normaali immuunivaste koostuu vasoaktiivisista ja fagosytoivista komponenteista, joita säädellään tulehdusvälittäjäaineiden avulla, mutta jos tulehdusvaste ylittää elimistön säätelykyvyn, voivat immuunivasteen solut muuttua haitallisiksi (Eaton 2023). Neutrofiilien normaali apoptoosi viivästyy, ne voivat hyökätä elimistön omia soluja vastaan ja kertyä elimiin aiheuttaen sekundäärisiä vaurioita mm. reaktiivisten happilajien vaurioittaessa

isäntäsoluja (Eaton 2023). Keuhkot ovat yleensä ensimmäinen kohde-elin, ja neutrofiilit osallistuvat akuutin keuhkovaurion syntymiseen, mutta kertymistä voi tapahtua myös munuaisiin, sydämeen, maksaan ja kaviolamelleihin (Sheats 2019).

Suurin osa verenkierron leukosyyteistä on neutrofiileja, joten neutrofiilipopulaation muutokset vaikuttavat leukosyyttien kokonaismäärään voimakkaasti (Sheats 2019). *Left shift*, eli neutrofiilien nuoruusmuotojen esiintyminen veressä on merkki voimakkaasta tulehdusvasteesta, jossa neutrofiileja kuluu runsaasti (Sheats 2019). Nuoruusmuodoilla on rajallinen fagosytoottinen ja bakteriosidinen aktiivisuus ja mahdollisesti myös alentunut kyky vastata tulehdusreaktion säätelyyn (Sheats 2019).

2.3.4 Elimistön laajuiset vaikutukset

Voimakas systeeminen tulehdusvaste voi johtaa elinvaurioihin, joihin viitataan lyhenteellä MODS (*multi-organ dysfunction syndrome*) (Wong ym. 2024a). Tulehdusvälittäjäaineiden runsas vapautuminen johtaa neuroendokriiniseen aktivaatioon, joka stimuloi keskushermostoa ja vaikuttaa tätä kautta myös kauempana infektiokohteen sijaitsevien elimien toimintaan, jolloin tulehdusvaste voi muuttua koko elimistön laajuiseksi (Eaton 2023). Varsalla elinjärjestelmien epäkykyisyys on erityinen riski fysiologisille poikkeamille (Wong ym. 2024a). Hevosella MODS ilmenee usein kaviokuumeena, koagulopatioina sekä munuaisten, maksan, ruoansulatuskanavan, verenkiertoelimistön sekä hengityselimistön toimintahäiriönä (Sanchez 2005, Wong ym. 2024a). Maksa vapauttaa tulehdusvälittäjäaineiden vaikutuksesta akuutin faasin proteiineja, kuten fibrinogeenia, C-reaktiivista proteiinia ja seerumin amyloidi A:ta, joiden pitoisuuksia voidaan mitata verinäytteestä (Taylor 2015). Pikkuvarsalla sepsiksen vakavimmat systeemivaikutukset kohdistuvat yleensä verenkiertoelimistöön (Sanchez 2005).

SIRS:iä tasapainottaa elimistön kompensatorinen anti-inflammatorinen vaste (*compensatory anti-inflammatory response syndrome*, CARS), ja näiden kahden yhdistelmä on nimeltään MARS (*mixed anti-inflammatory response syndrome*) (Sanchez 2005). CARS:in rooli mahdollisessa mm. leukopeniaan johtavassa immunosuppressiossa sepsiksen seurauksena

on vielä jokseenkin kiistanalainen (Sheats 2019). SIRS:n ja CARS:n vuorovaikutus on keskeistä immuunivasteen tasapainottamisessa ja oikein mitoittamisessa (Sanchez 2005).

2.4 Sepsisdiagnostiikka

2.4.1 Veriviljely

Kultainen standardi sepsiksen diagnosoinnissa on veriviljely (Sanchez 2005, Pusterla ym. 2009, Giancola ja Hart 2023). Veriviljelyn etuna on bakteerin tunnistaminen lajitasolle asti, mikä mahdollistaa infektiin osallisten tekijöiden tunnistamisen (Sanchez 2005, Wong ym. 2024a), mikrobilääkeherkkyyssmäärityksen (Wong ym. 2024a) sekä kohdennetun lääkehoidon (Sanchez 2005, Pusterla ym. 2009, Giancola ja Hart 2023). Aikaisemmin suurin osa sepsiksen aiheuttajabakteereista on ollut gramnegatiivisia, mutta nykyään grampositiiviset bakteerit ovat sepsiksen aiheuttajina yhä yleisempiä (Russell ym. 2008, Hackett ym. 2015). Magdesian (2017) listaa artikkelissaan yleisimmiksi varsojen sepsispatogeeneiksi mm. koliformit, actinobacillukset, enterobakteerit, enterokokit ja streptokokit. Väärin valittu mikrobilääke voi mahdollistaa mikrobilääkeresistenssien patogeenisuuden valikoitumisen ja mikrobilääkeresistenssin kehittymisen yksilössä ja ympäristössä, huonontaa yksittäisen potilaan ennustetta ja aiheuttaa ei-toivottuja sivuvaikutuksia sekä ylimääräisiä kustannuksia (Brewer ja Koterba 1988, Giancola ja Hart 2023).

Veriviljely on diagnostiikkakeinona kuitenkin ongelmallinen johtuen mm. sen heikosta sensitivisyydestä ja hitaudesta (Sanchez 2005, Pusterla ym. 2009, Bernard ja Barr 2011, Giancola ja Hart 2023). Talliolosuhteissa otetuissa näytteissä tapahtuu helposti kontaminaatiota ihon ja ympäristön bakteereista, ja osa varsinaisista taudinaiheuttajabakteereista on puolestaan vaikeita kasvattaa *in vitro* (Bernard ja Barr 2011). Negatiivinen tulos ei siis välttämättä poissulje bakteremiaa tai sepsistä. Lisäksi positiivisen viljelytuloksen saanut varsa voi olla muulta olemukseltaan ja muilta oireiltaan täysin hyvinvoiva, mikä puolestaan vaikeuttaa kliinisen diagnoosin tekemistä (Bernard ja Barr 2011). Viljelytuloksen valmistumisessa kestää menetelmästä riippuen keskimäärin 48 tuntia (Sanchez 2005, Giancola ja Hart 2023), ja negatiivisen tuloksen varmistamiseen voi kulua jopa viidestä seitsemään päivää (Giancola ja Hart 2023).

Vaihtoehdoksi veriviljelylle on kokeiltu mm. reaaliaikaista PCR-tutkimusta, joka Pusterlan ym. (2009) tutkimuksessa säästi keskimäärin yli 20 tuntia inkubaatioaikaa. PCR on hyvä, kun halutaan poissulkea bakteeri- tai virusinfektio nopeasti, mutta tutkimus onnistuu vain etukäteen tunnettujen patogeenien genomitiedon avulla eikä sillä näin ollen voida seuloa kaikkia mahdollisia sepsiksen aiheuttajapatogeenia tai esimerkiksi endotoksiineja (Pusterla ym. 2009).

Veriviljelyn onnistumiseen vaikuttavia tekijöitä ovat mm. näytteenotto- ja viljelytekniikka, saatu näytevolyyymi, primääri-infektion sijainti ja kontaminanttien yksilöllinen ja maantieteellinen esiintyvyys (Giancola ja Hart 2023). Näytesarja olisi sensitiivisempi havaitsemaan bakteremia, mutta sarjanäytteitä otetaan käytännössä harvoin (Wong ym. 2024a). Useita näytteitä ottaessa suositellaan käytettävän eri näytteenottoaikoja, jolloin sensitiivisyys patogeenin ja mahdollisten kontaminanttien erottamiseksi toisistaan on parempi (Wong ym. 2024a).

Näytteenoton ajoitus on keskeistä riittävän bakteerimäärän saamiseksi näytteeseen (Giancola ja Hart 2023), mutta voi olla käytännössä vaikeaa. Verinäyte viljelyyn otetaan usein heti varsan tullessa sairaalaan riippumatta siitä, onko sillä kuumetta vai ei, eikä kuumeella välttämättä ole merkitystä veriviljelyn sensitiivisyyteen (Giancola ja Hart 2023, Wong ym. 2024a). Veriviljely tulisi ottaa ennen antibioottihoidon aloitusta, mutta hoidon aloitusta ei kannata pitkittää näytteenoton takia (Wong ym. 2024a). Varsoilla voi esiintyä transienttia itsestään rajoittuvaa bakteremiaa ruoansulatuskanavan ja hengitysteiden normaalifloorakolonisaation yhteydessä, minkä aikana varsalla voi olla sepsisoireita (Hackett ym. 2015). Bakteremia voi myös olla intermittoivaa, jolloin sitä ei välttämättä voi todeta yksittäisestä näytteestä (Giancola ja Hart 2023). Kuume antaa viitettä siitä, että bakteremia tai muu aktiivinen tulehdusprosessi on käynnissä (Giancola ja Hart 2023).

Positiivinen veriviljelytulos kertoo bakteerien läsnäolosta veressä, muttei välttämättä paljasta endotoksemiaa (Bernard ja Barr 2011). Endotoksiinit ovat gramnegatiivisten bakteerien solukalvon lipopolysakkarideja, jotka indusoivat mm. sytokiinien, entsyymien ja akuutin faasin proteiinien vapautumista soluista (Wong ym. 2024b). Lisätutkimusta vaatii,

voiko lipopolysakkaridien tai akuutin faasin proteiinien pitoisuuksien perusteella ennustaa sepsistä (Wong ym. 2024b). Tutkimusta tehdään nykyään myös tulehdusvälittäjäaineiden ekspresion aktiivisuudesta sekä molekyyli­markkereista systeemisen tulehdusvasteen tunnistamiskeinona (Wong ym. 2024a).

Koska veriviljelyyn sepsisdiag­nostiikan työvälineenä liittyy heikkouksia, sepsiksen diag­nostiikassa onkin pitkään korostettu kliinikon silmän harjaantumista tunnistamaan ”septisen näköiset” varsat (Sanchez 2005).

2.4.2 Kliininen sepsisdiag­nostiikka

Fielding ja Magdesian (2015) jakavat vastasyntyneen varsan sepsisepäily­n perusteet kolmeen ryhmään: Anamnestiset tiedot, kuten muutokset emän terveydentilassa tiineyden aikana tai varsomisen komplikaatiot, yleistutkimus­löydökset kuten perfuusioparametrit, yleisolemus ja mahdollinen septinen fokus, sekä laboratorioparametrit. Näistä yleistutkimus on kliinisessä työssä ja talliolosuhteissa kaikkein käyttökelpoisin, mutta myös subjektiivisin (Fielding ja Magdesian 2015).

Ruumiinlämpö, syke ja hengitystiheys ovat ensisijaisia yleistutkimuksen parametrejä ja tärkeitä tulehdustilojen havaitsemisessa (Wong ym. 2024c). Sairaalla varsalla alilämpö kehittyy nopeasti aktiviteetin vähentyessä ja energiavarastojen huetessa (Wong ym. 2024c). Infektiivisissä tiloissa varsalla voi olla kuumetta. Syke on syntymän hetkellä jopa 150 isku­a minuutissa, mutta tasoittuu ensimmäisen elinvuorokauden aikana 80–100 iskuun minuutissa (Wong ym. 2024c). Hengitystiheys tasoittuu 12–40 hengenvetoon minuutissa ensimmäisen elinvuorokauden aikana (Wong ym. 2024c). Perfuusioparametrit ovat tärkeitä yleistilan arvioinnissa, niihin lukeutuvat limakalvojen väri, kapillaarien täyttymisaika, distaalisten raajojen lämpötila, silmän kovakalvon väri ja verisuonet sekä aktiivisuus ja mentaatiotaso (Wong ym. 2024c).

Sepsis­potilaan oireet ovat usein moninaisia ja liittyvät joko infekti­ofokukseen tai systeemiseen tulehdus­vasteeseen (Wong ym. 2024a). Ripuli, navan tai nivelten turvotus, ontuma, ähky, paiseet, hengitysvaikeus sekä silmä- tai sierain­vuoto voivat olla viite

infektiopotista eli primäärin infektion sijainnista (Sanchez 2005, Fielding ja Magdesian 2015, Wong ym. 2024a). Silmien tutkimisessa on huomioitava, että vastasyntyneen sarveiskalvo ei ole yhtä herkkä kuin aikuisella ja silmäluomien refleksit, kyynelnesteen tuotannot ja valoherkkyys ovat usein alentuneet (Wong ym. 2024c). Kuume, heikkous, letargia, tajunnantason lasku ja shokki ovat puolestaan seurausta systeemisestä tulehdusvasteesta ja yleistilan huononemisesta (Sanchez 2005, Fielding ja Magdesian 2015, Wong ym. 2024a).

Varsan ennenaikaisuus vaikuttaa elinjärjestelmien normaalin toiminnan käynnistymiseen ja voi olla merkittävä riski sepsikselle (Wong ym. 2024c). Tiineysajan pituus on huono kriteeri määrittämään ennenaikaisuutta, sillä se vaihtelee vuodenajan, rodun ja yksilön mukaan (Wong ym. 2024c), mutta yleisenä rajana pidetään n. 320:tä tiineysvuorokautta (Wong ja Dembek 2024). Varsan fyysiset ominaisuudet antavat tietoa siitä, onko se ennenaikainen, alikehittynyt tai vain pieni ikäisekseen (Wong ym. 2024c). Ennenaikaisuuden merkkejä ovat lyhyt pehmeä karva, taipuisat huulet ja korvien rusto, distaalisten raajojen ventous, kupera otsa, lihasköyhyys, heikko lämmönsäätelykyky, hidas hengitystiheys ja hidas sopeutuminen kohdun ulkopuoliseen elämään (Wong ym. 2024c).

Ensimmäisiä septisen varsan tunnusmerkkejä ovat käyttäytymisen muutokset sekä se, että varsa lakkaa imemästä (Sanchez 2005, Fielding ja Magdesian 2015, Wong ym. 2024c). Varsan tilan arvioinnissa on tärkeää kiinnittää huomiota varsan käyttäytymiseen ja emän suhtautumiseen varsaan (Wong ym. 2024c). Tamman täyttynyt utare ja heikko varsa ovat merkkejä varsan merkittävästä sepsisriskistä (Sanchez 2005, Fielding ja Magdesian 2015). Juomattoman varsan elimistö kuivuu nopeasti, jolloin ongelmiksi muodostuvat dehydraatio ja hypoglykemia, jota myös endotoksemia voi pahentaa (Sanchez 2005). Varsan glykogeenivarastot ovat hyvin pienet, joten sen kyky kompensoida hypoglykemiaa on heikko (Bernard ja Barr 2011, Wong ym. 2024a). Takykardia, takypnea, limakalvojen petekkiat sekä lyhentynyt kapillaarien täyttymisaika ovat septisellä varsalla yleisiä, ja ne liittyvät useimmiten verenkiertoelimistön kompensatoriseen toimintaan (Sanchez 2005). Septiset varsat voivat olla hypo-, normo- tai hypertermisiä (Sanchez 2005).

Septinen shokki tarkoittaa verenkiertoelimistön romahdusta sepsiksen seurauksena (Sanchez 2005). Endotoksiinit ja tulehdusvälittäjäaineet veressä aiheuttavat vasodilataatiota ja

endoteelin läpäisyvyyden kasvua, mistä seuraa relatiivinen hypovolemia eli ns. distributiivinen shokki (de Solis ym. 2024). Varsan kyky kompensoida shokkia mm. sydämen minuuttitilavuutta kasvattamalla on rajallinen (de Solis ym. 2024). Septisen shokin tunnuspiirteet varsalla ovat syanoosi ja vaaleat limakalvot, perifeerisen verenkierron heikkeneminen ja kuolema (Sanchez 2005).

Kliininen sepsisdiagnoosi perustuu usein yleistutkimuslöydöksiin ja anamnestisiin tietoihin (Sanchez 2005, Bernard ja Barr 2011). Verinäytteiden tutkiminen voi kuitenkin tarjota tärkeitä lisätietoja diagnoosin pohjaksi ja auttaa sepsiksen aikaisessa havaitsemisessa (Sanchez 2005). Myös seuraavassa kappaleessa käsiteltävät sepsis score - pisteytysjärjestelmät nojaavat vahvasti tiettyihin laboratoriotuloksiin, mikä osittain parantaa niiden diagnostista sensitiivisyyttä. Yksittäisiä sepsistä luotettavasti ennustavia parametrejä ei kuitenkaan tähän mennessä ole tunnistettu (Wong ym. 2024a).

2.4.3 Sepsis score -järjestelmät

Brewer ja Koterba (1988) kehittivät ensimmäisen vastasyntyneiden varsojen sepsisdiagnoosiin tarkoitetun riskinarviointipisteytyksen, joka perustuu kliiniseen yleistutkimukseen ja kliinispatologisiin laboratoriotuloksiin. Jokainen tutkittu arvo vastaa numeroa välillä 0–4 ja näistä yhteen lasketut pisteet ennustavat todennäköisyyttä sille, että varsan mahdollisten oireiden taustalla on sepsis. Pisteytykseen valitut parametrit ja niiden painotukset perustuivat Koterban (1984) tutkimukseen, jossa vertailtiin yksittäisten yleistutkimuslöydösten ja laboratoriotulosten esiintyvyyttä septisillä ja ei-septisillä varsoilla. Brewerin ja Koterban (1998) pisteytys on suunniteltu kliinisen diagnostiikan apukeinoksi, ja artikkelin mukaan yhteispisteet ennustivat sepsistä luotettavammin kuin mikään yksittäinen yleistutkimuslöydös tai laboratoriotulokset. Pisteytyksen sensitiivisyys oli 93 % ja spesifisyys 86 % (Brewer ja Koterba 1988).

Pisteytyksen heikkoudet ja mahdolliset virhelähteet liittyivät Brewerin ja Koterban (1988) mukaan mm. kliinikon tarkkuuteen potilastietojen kirjaamisessa tai pisteytyksessä, vääristyneisiin arvoihin varsan saaman happilisan tai nesteytyksen takia tai varsan muuhun, sepsikseen liittymättömään terveydelliseen ongelmaan, kuten enneaikaisuuteen tai

syntymän aikaiseen happivajeeseen, jotka johtivat varsan liian korkeaan pistemäärään. Tietokoneen avulla tasapainotettu, ns. karsittu versio pisteytyksestä ei ollut merkittävästi parempi eikä myöskään helpompi käyttää kuin alkuperäinen Brewerin ja Kotebran (1988) pisteytys (Brewer ym. 1988).

Brewerin ja Kotebran (1988) pisteytystä on sittemmin arvioitu myös muissa tutkimussairaaloissa. Corley ja Furr (2003) havaitsivat, että Brewerin ja Kotebran (1988) pisteytys johti useampiin virhenegatiivisiin tuloksiin heidän potilasmateriaalissaan. Käytettävä sepsispisteytys on tärkeää testata ja validoida omassa potilasmateriaalissa, sillä sen luotettavuus ja näin ollen käyttökelpoisuus voi vaihdella (Corley ja Furr 2003). Weber ym. (2015) tutkivat Brewerin ja Kotebran (1988) pisteytystä samassa floridalaisessa sairaalassa, missä se 35 vuotta aikaisemmin oli kehitetty, eivätkä havainneet suurta eroa pisteytysten luotettavuudessa. Pisteytyksen ongelmakohdat olivat niin ikään samansuuntaiset, anamnestisten tietojen epävarmuus ja valkosolujen erittelylaskennan puutteellisuus heikensivät pisteytyksen luotettavuutta (Weber ym. 2015). Weberin ym. (2015) mukaan kliinisessä käytössä testin sensitiivisyys on kriittisempää kuin spesifisyys.

Fecteau ym. (1997) kehittivät vasikoille sepsisriskin arviointiin pistejärjestelmän, joka perustuu etäältä tehtyyn arvioon sekä yleistutkimuslöydöksiin. Tärkeimmiksi yksittäisiksi bakteremiaan viittaaviksi löydöksiksi havaittiin alentunut tajunnan taso ja infektiotokuksen paikantaminen, kuten paksuuntunut, erittävä napa tai ripulista tahriintunut perianaalialue. Kokonaispisteet olivat bakteremisillä vasikoilla korkeammat kuin ei-bakteremisillä ($p < 0,003$) (Fecteau ym. 1997).

Ihmisvauvoilla sepsis pyritään havaitsemaan ennen oireiden alkamista (Selimovic ym. 2010). Selimovicin ym. (2010) ennustavaan malliin sisältyy mm. neutrofiilien ja epäkypsien neutrofiilien osuudet sekä akuutin faasin proteiinien pitoisuudet veressä. Fitriana ym. (2023) kehittivät neljä esitietoihin liittyvää parametriä (sikiökalvojen puhkeaminen yli 18 tuntia ennen synnytystä, lapsiveden poikkeava ulkonäkö ja haju, poikalapsi, syntymä ennen raskausviikkoa 37) käsittävän ennustavan pisteytyksen tutkittuaan useiden riskitekijöiden esiintyvyyttä sepsiksen kanssa.

Uusin versio varsojen sepsispisteytyksestä esitettiin vuonna 2018 (Taulukko 1). Wong ym. (2018) lisäsivät pisteytyksen parametreiksi veren laktaatti- ja kreatiniinipitoisuuden sekä lymfosyyttien lukumäärän. Corleyn ym. (2005) mukaan sairaalaan tullessa korkea veren laktaattipitoisuus oli yhteydessä SIRS:iin ja verenkiertoelimistön vakaviin tiloihin ja Weber ym. (2015) havaitsivat tutkimuksessaan korkean veren kreatiniinipitoisuuden olevan yhteydessä sepsikseen. Wongin ym. (2018) päivitetty pisteytys sisälsi myös muunnetun pisteytyksen veren glukoosipitoisuudelle sekä SIRS-kriteerit (Taulukko 2). Hollis ym. (2008) totesivat sekä hypo- että hyperglykemian olevan yhteydessä heikkoon selviämisenusteeseen.

Wongin ym. (2018) päivitetyn pisteytyksen tavoitteena oli minimoida virhenegatiivisten todennäköisyys. Tutkimuksen lopputuloksena päivitetty pisteytys ei juuri poikennut luotettavuudeltaan alkuperäisestä Brewerin ja Kotebran (1988) versiosta (Wong ym. 2018). Pisteytysten luotettavuus käytetyssä potilasmateriaalissa oli Wongin ym. (2018) mukaan kuitenkin heikko. Pisteytykseen lisätyt parametrit eivät merkittävästi lisänneet pisteytyksen sensitiivisyyttä tai spesifisyyttä (Wong ym. 2024a). Wong ym. (2024a) esittävät, että pisteytysten cut-off-arvot pitäisi määrittää sairaala- tai populaatiokohtaisesti.

Taulukko 1. Suomennettu päivitetty sepsispisteytystaulukko (Wong ym. 2018). Parametrien yksiköt on muunnettu Suomessa yleisesti käytössä oleviksi.

	tutkittava parametri	tarkka arvo	pisteytys					tämä tapaus
			4	3	2	1	0	
verenkuva	neutrofiilit (x10 ⁹ /l)		<1	<2	2-4 tai >12	8-12	normaali	
	sauvatumaiset neutrofiilit (x10 ⁹ /l)		>0,5	>0,2	0,05-0,2		<0,05	
	toksiset neutrofiilit		merkittävä	kohtalainen	lievä		ei	
	lymfosyytit (x10 ⁹ /l)			≤0,55				
	fibrinogeeni (g/l)				>6	4-6	<4	
muut laboratoriparametrit	glukoosi (mmol/l)				<2,8	2,8-4,2	>4,2	
	laktaatti (mmol/l)		>10	>7	>5	>2,5	≤2,5	
	IgG (g/l)			2-4	4-8		>8	
	kreatiniini (μmol/l)			≥222				
kliininen yleistutkimus	petekkiat, scleran verisuonten laajeneminen, hypopyon, anteriorinen uveiitti			merkittävä	kohtalainen	lievä	ei	
	ripuli ja/tai turvonneet nivelet ja/tai hengitysvaikeudet			kyllä			ei	
	hypotonia, kooma, letargia, kohtaukset				merkittävä	lievä	ei	
anamnestiset tiedot	ennenaikaisuus (kantoaika, vrk)			<300	300-310	311-330	>330	
	tamman sairaus, plasentiitti, vulvaeritys, dystokia, käynnistetty synnytys, sektio, yli vuoden kestänyt tiineys			kyllä			ei	
SIRS	SIRS-kriteerien täytyminen		kyllä				ei	
yhteensä								

Taulukko 2. Suomennettu vastasyntyneen SIRS-kriteeritaulukko (Wong ym. 2018).

Parametrien yksiköt on muunnettu Suomessa yleisesti käytössä oleviksi.

vastasyntyneen SIRS-kriteerit	SIRS = ainakin 3 kriteerin täytyminen, joista yhden tulee olla epänormaali ruumiinlämpö, leukopenia tai leukosytoosi			
		0-3vrk	4-14vrk	tämä tapaus
T(°C)	> 39,2 tai < 37,2	> 39,2 tai < 37,2		
sydänsyke/min	> 115	> 120		
hengitysfrekvenssi/min	> 56	> 56		
leukosyytit (x10 ⁹ /l)	> 14,4 tai < 6,9	> 12,5 tai < 4		
laktaatti (mmol/l)	> 5,0	> 2,5		
glukoosi (mmol/l)	< 2,8	> 2,8		

2.4.4 Diagnoosi ja hoito

Sepsisoireet etenevät usein hyvin nopeasti ja johtavat hoitamattomana kuolemaan, minkä vuoksi nopea diagnostiikka on tärkeää, ja nopea interventio parantaa ennustetta (Dunkel ja Corley 2015). Aukotonta strategiaa sepsiksen ehkäisemiseksi ei ole, mutta riskitekijöiden aikainen tunnistaminen, varsomishygienia ja ympäristön infektiopaineen vähentäminen pienentävät infektion todennäköisyyttä (Wong ym. 2024c). Mitä aikaisemmin sopiva antibioottihoito ja soveltuva tukihoido aloitetaan, sitä parempi on varsan ennuste (Dunkel ja Corley 2015). Sepsiksen hoidon pääpaino on potilaan elintoimintojen turvaamisessa sekä infektion aiheuttaneen patogeenin ja ylireagoineen immuunireaktion neutraloinnissa (Dunkel ja Corley 2015). Yleensä osallisena on useita elinjärjestelmiä, ja lyhyellä aikavälillä hoidossa on tärkeää priorisoida elintärkeitä elinkokonaisuuksia, kuten verenkierto- ja hengityselimistöä sekä keskushermostoa (Dunkel ja Corley 2015). Huomionarvoista on myös septisten varsojen poikkeava farmakokinetiikka verenkiertoelimistön dekompensointin seurauksena (Gold 2024).

3 MATERIAALIT JA MENETELMÄT

3.1 Datun keruu

Helsingin yliopistollisen hevossairaalan (HES) potilaina ajalla 1.1.2020–1.9.2022 hoidettujen kriteerit täyttävien sepsisriskivarsan tietoja tarkasteltiin retrospektiivisesti Provet net - potilastietojärjestelmästä (Nordhealth, 2023). Potilashaku rajattiin aikavälin, eläinlajin sekä vapaasanahaun avulla. Vapaasanahaku kohdistui hoitosuunnitelman ja yhteenvedon tekstikenttiin. Hakusanoina olivat ”sepsis”, ”septinen”, ”varsahalvaus” ja ”veriviljely”. Otoksen varsojen veriviljelytulokset koostettiin Yliopistollisen eläinsairaalan keskuslaboratorion mikrobiologian osastolta samalta aikaväliltä.

Tärkein kriteeri tutkimukseen sisällyttämiselle oli se, oliko varsasta otettu veriviljely. Tutkimusotos sisältää myös varsoja, joille ei valmistunut lopullista diagnoosia mutta joilta tehtiin veriviljely. Pois tutkimuksesta jätettiin varsat, joilta veriviljelyä ei ollut otettu tai joiden viljelyn tuloksia ei ollut kirjattu potilastietojärjestelmään. Näin ollen tutkimuksesta suljettiin pois myös varsat, jotka saivat sepsisdiagnoosin, mutta jotka kuolivat, lopetettiin tai kotiutuivat ilman veriviljelyn ottamista tai ennen sen tulosten valmistumista. Veriviljelytuloksia ei rajattu pois kontaminaatioepäilyn, huonon näytteen tai epäonnistuneen viljelyn perusteella, sillä näistä ei välttämättä ollut merkintää potilastiedoissa.

Tyypillisimmin hevossairaalan varsapotilaiden tulosityydet liittyivät yleisvoimien heikkouteen, ripuliin, nivelten turvotuksiin sekä hypoksiaepäilyyn. Osa varsoista oli jo sairaalaan tullessa määritetty sepsisepäilyiksi. Osalla varsoista selkeää tulosityttä ei ollut kirjattu. Tulosityttä ei otettu huomioon tässä tutkimuksessa.

Varsojen potilastiedoista kerättiin tiedot varsan rodusta, iästä ja sukupuolesta. Pois tutkimuksesta suljettiin varsat, jotka olivat yli 20 vuorokautta vanhoja, sillä käytetyt

pisteytysmenetelmät on suunniteltu vastasyntyneille varsoille. Nuorin varsa oli sairaalassa syntynyt ja tutkimushetkellä vain muutamia tunteja vanha. Vanhin varsa oli 20 vuorokauden ikäinen. Otoksen varsojen iän keskiarvo oli 7,5 vuorokautta ja mediaani 7,5 vuorokautta.

Vain varsojen ensikäynti sairaalassa otettiin huomioon, ja mahdolliset kontrollikäynnit jätettiin huomiotta. Vain sairaalaan ensi kertaa saapuessa tehdyt ensiarvion yleistutkimuslöydökset sekä saadut laboratoriotulokset otettiin huomioon, mukaan lukien ne laboratoriotulokset, jotka olivat valmistuneet seuraavana päivänä tai päivystysajan ulkopuolella, mutta jotka oli otettu varsan saapuessa ja jotka liittyivät ensiarvioon. Lisähapen tai mahdollisen mikrobilääkkeen antoa ennen varsan arviointia ei otettu huomioon. Myös varsat, joiden veriviljelyä ei ollut otettu ensiarvion yhteydessä vaan myöhemmin, suljettiin pois, sillä tällöin mahdollisen viljelyllä diagnosoidun infektion alkuperä voi olla myös sairaalassa, mikä olisi sekoittanut ensi käden sepsisdiagnoosiin tarkoitettuja tuloksia.

3.2 Tilastolliset menetelmät

Potilaille kirjatusta hoitosuunnitelmista ja potilaskertomuksista etsittiin manuaalisesti kahden eri sepsis score-pisteytysmenetelmän sisältämät tutkitut parametrit ja kaikki tiedot koostettiin Excel -taulukko-ohjelmaan (Microsoft Corp., 2024, Excel for Mac, versio 16.82). Taulukon solut ohjelmoitiin laskemaan kunkin varsan sepsis score -pisteet kummankin vertailussa olleen pisteytyksen mukaan. Erikseen kunkin potilaan kohdalta taulukoitiin myös Wongin ym. (2018) ehdottamat SIRS-parametrit. Brewerin ja Koterban (1988) pisteytyksen sinkkisulfaatin turbiditeetti vaihdettiin dataa koostaessa vastaamaan yliopistolla käytössä olevan SNAP-IgG-määrittelyn arvoa, sillä ne vastaavat numeerisesti toisiaan riittävän tarkasti (Piel ja Hart 2024). Normaaleiksi sanallisesti kuvatut tai yksittäisissä tapauksissa mainitsematta jätetyt parametrit saivat nolla pistettä. Taulukkoon kirjattiin lisäksi veriviljelyn tulos (positiivinen tai negatiivinen), eristetty bakteerisuku tai -laji sekä mikrobilääkeherkkyysmäärittelyn tulos.

Otoksen varsat (n=102) jaettiin kahteen ryhmään tulosten tarkastelussa veriviljelytuloksen perusteella: Varsat, joiden veriviljely oli positiivinen (n=20) ja varsat, joiden veriviljely oli negatiivinen (n=82).

Data-analyysi tehtiin SPSS-tilasto-ohjelmalla (IBM Corp., 2023. IBM SPSS Statistics for Macintosh, versio 29.0.2.0. Armonk, New York). Analyysiin valitut parametrit olivat veriviljelytulos, kummankin sepsis score -pisteytysmenetelmän mukaan lasketut pisteet sekä SIRS-pisteet. Ohjelmaan annettuja arvoja uudelleenkoodattiin ts. jäsenneltiin niiden paremmin luokittelemiseksi ennen ristiintaulukointia. Pisteytysjärjestelmien pisteet jaettiin kahteen luokkaan sen mukaan, ylittivätkö vai alittivatko ne ko. pisteytyksen rajapisteet. Kumpaakin luokkaa kuvasi yksittäinen lukuarvo, joiden avulla varsinainen analyysi tehtiin. SIRS-pisteytyksen kohdalla luokkia oli kolme.

4 TULOKSET

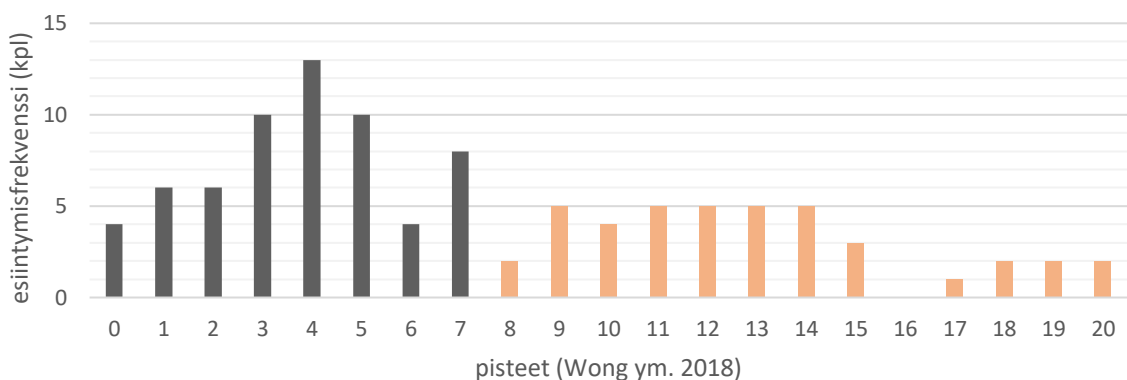
4.1 Sepsis- ja SIRS-pisteet

Tutkituista varsoista (n=102) viisi sai yli 12 pistettä ja oli Brewerin ja Koterban (1988) pisteytyksen määritelmän mukaan todennäköisesti septisiä. Brewerin ja Koterban (1988) pisteytysjärjestelmän mukaan laskettujen pisteiden esiintyvyydet on kuvattu kuvassa 1. Pisteiden keskiarvo oli 6,3 ja mediaani 6 pistettä.



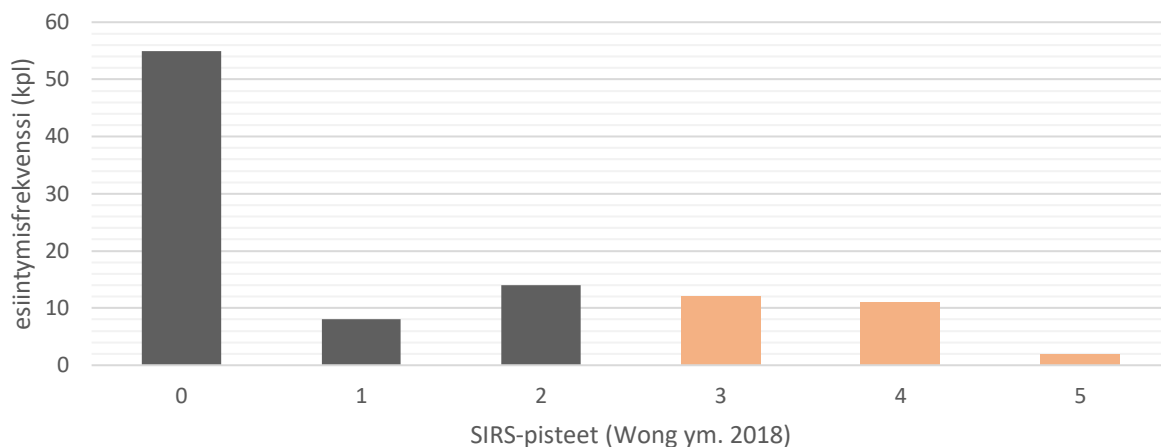
Kuva 1. Sepsispisteiden esiintymisfrekvenssit aineiston varsoilla Brewerin ja Koterban (1988) pisteytyksen mukaan. Keltaiset palkit kuvaavat rajapisteet ylittäneet pisteet saaneita varsoja.

Wongin ym. (2018) pistejärjestelmän mukaan tutkituista varsoista 41 oli todennäköisesti septisiä. Wongin ym. (2018) artikkelissa raja-arvoksi sepsisriskille on asetettu Brewerin ym. (1988) pisteytyksestä poiketen 8 pistettä. Pisteiden esiintyvyydet on esitetty kuvassa 2. Pisteiden keskiarvo oli 7,4 ja mediaani 6 pistettä.



Kuva 2. Sepsispisteiden esiintymisfrekvenssit aineiston varsoilla Wongin ym. (2018) pisteytyksen mukaan. Keltaiset palkit kuvaavat rajapisteet ylittäneet pisteet saaneita varsoja.

Wongin ym. (2018) artikkelissaan esittämän SIRS-pisteytyksen perusteella 25 tutkituista varsoista oli SIRS-positiivisia. SIRS-pisteiden jakauma tutkituilla varsoilla on kuvattu kuvassa 3.



Kuva 3. SIRS-pisteiden esiintymisfrekvenssit aineiston varsoilla Wongin ym. (2018) pisteytyksen mukaan. Keltaiset palkit kuvaavat pisteiden mukaan SIRS-kriteerit täyttäviä varsoja.

4.2 Tilastollinen analyysi

Kerätystä datasta tehtiin tilastollinen analyysi, jossa sepsispisteitä tutkittiin suhteessa positiiviseen viljelytulokseen. Tavoitteena oli tutkia, ennustavatko sepsispisteet tilastollisesti positiivista viljelytulosta. Pisteytysjärjestelmien sensitiivisyydet, spesifisyydet, positiiviset ja negatiiviset odotusarvot sekä diagnostiset ristitulosuhteet (*diagnostic odds ratio, DOR*) on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. Pisteytysjärjestelmien tilastolliset tunnusluvut

pisteytysjärjestelmä	tunnusluvut				
	sensitiivisyys	spesifisyys	positiivinen odotusarvo	negatiivinen odotusarvo	<i>diagnostic odds ratio</i> /ristitulosuhde
Brewer ja Koterba (1988)	0,150	0,939	0,375	0,802	2,43
Wong ym. (2018)	0,550	0,634	0,268	0,852	2,12
SIRS-pisteet (Wong ym. 2018)	0,350	0,780	0,280	0,831	1,91

Brewerin ja Koterban (1988) pisteytyksen sensitiivisyys oli matala (15 %) ja spesifisyys korkea (94%). Varsat, joiden veriviljely oli negatiivinen, saivat siis todennäköisesti alle rajapisteiden verran pisteitä, mutta viljelypositiiviset varsat eivät välttämättä saaneet korkeita pisteitä.

Wongin ym. (2018) pisteytyksen sensitiivisyys oli 55 % ja spesifisyys 63 %. Oli siis lähes yhtä todennäköistä, että varsa, jonka veriviljely oli positiivinen, sai korkeat kuin matalat pisteet, ja vastaavasti varsa, jonka viljely oli negatiivinen, sai yhtä todennäköisesti korkeat kuin matalat pisteet. SIRS-pisteytyksen (Wong ym. 2018) sensitiivisyys oli 35 % ja spesifisyys 78 %.

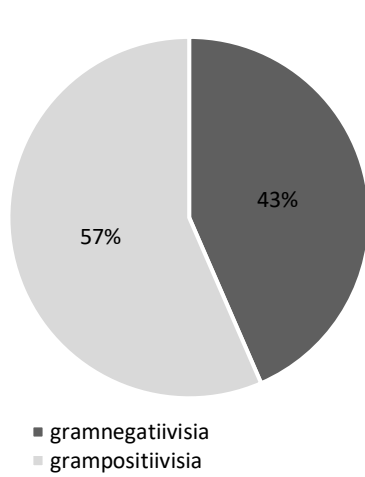
Veriviljelytuloksen ja potilaan saaman pistemäärän riippuvuutta toisistaan testattiin khiin neliö -testillä. Nollahypoteesi khiin neliö -testiä varten oli se, ettei veriviljelytuloksella ja sepsispisteillä ole tilastollisesti merkittävää yhteyttä. Khiin neliö -testissä havaittiin, ettei veriviljelytuloksen ja sepsispisteiden riippuvuussuhde ollut tilastollisesti merkittävä minkään tutkitun pisteytysjärjestelmän osalta, $\chi^2_{\text{Brewer ja Koterba (1988)}} (1, N=102) = 1,180, p=0,277$; $\chi^2_{\text{Wong ym. (2018)}} (1, N=102) = 2,268, p=0,137$; $\chi^2_{\text{SIRS (Wong ym., 2018)}} (2, N=102) = 1,214, p=0,545$. Kyseessä ei siis ole tilastollisesti riittävän merkittävä tulos erottamaan saadut tulokset nollahypoteesista, eli nollahypoteesia ei voida hylätä.

Diagnostiset ristitulosuhteet (*diagnostic odds ratio*, DOR) olivat kaikkien pisteytysten osalta suhteellisen matalat. Brewerin ja Koterban (1988) pisteytysjärjestelmällä sairaat varsat saivat 2,4 kertaa todennäköisemmin rajapisteet ylittävät pisteet kuin terveet varsat. Wongin ym. (2018) pisteytysjärjestelmällä sekä SIRS-pisteytyksellä sairaat varsat saivat vain noin kaksi kertaa todennäköisemmin rajapisteet ylittävät pisteet kuin terveet varsat.

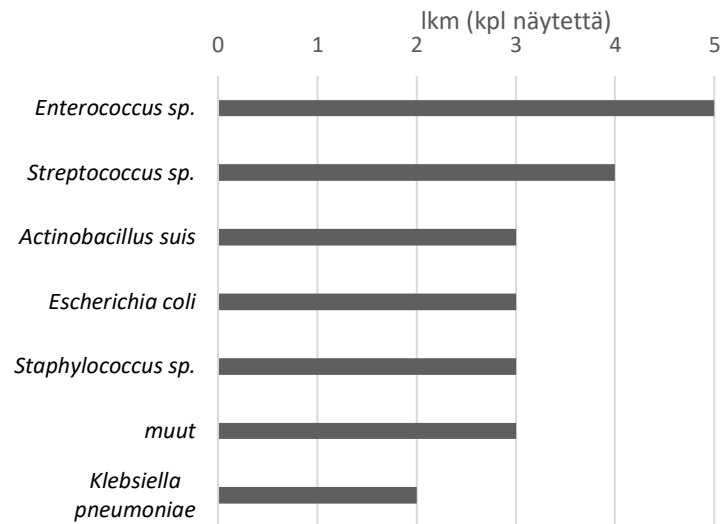
4.3 Bakteriviljelyt

Tutkimuksen varsojen veriviljelyistä 23 oli positiivisia, eli sepsiksen prevalenssi tutkimusotoksessa oli 22,5 %. Eristetyistä bakteereista 57 % oli gramnegatiivisia ja 43 % grampositiivisia (kuva 4). Eristetyt bakteerisuvut on eritelty kuvassa 5. Viljelyissä esiintyivät *Enterococcus*-suvun bakteereja. Seuraavaksi eniten eristettiin *Streptococcus*-suvun bakteereja. Kaikkia eristettyjä bakteereja ei ollut kirjattu potilastietoihin lajitasolla johtuen todennäköisesti joko siitä, että bakteeri ei ollut tunnistunut lajitasolle viljelyssä tai siitä, että

lajin tunnistus ei ole oleellisesti vaikuttanut potilaan hoitoon. Bakteeriviljelyiden ohella tehtiin antibioottiherkkyyshmääritykset. Millään tutkitulla varsalla ei esiintynyt moniresistenttejä bakteerikantoja.



Kuva 4: grampositiivisten ja -negatiivisten bakteerien suhteellinen osuus positiivisissa viljelynäytteissä



KUVA 5: viljelyistä eristetyt bakteerilajit ja niiden lukumäärä positiivisissa viljelynäytteissä

5 POHDINTA

Edellä käsitellyt kaksi pisteytysjärjestelmää ovat olleet laajimmin käytössä kliinisessä työssä, ja pisteytyksistä uudempi on käytössä myös Yliopistollisessa hevossairaalassa.

Huomionarvoista on, että pisteytystä ei pidä käyttää pääasiallisena diagnoosivälineenä vaan päätöksenteon apuna ja hoidon kiireellisyyden arvioinnissa. Pisteytysten avulla ei voi päätellä, onko potilaan veressä bakteerilöydös, mutta ne soveltuvat kliiniseksi apuvälineiksi. Järjestelmien etuna on useiden kliinisesti mitattavien muuttujien koostaminen yhden lukuarvon alle, mikä auttaa potilaan kokonaistilan hahmottamisessa. Pisteytyksistä on päivittäin tehtynä hyötyä myös hoitovasteen seurannassa. Toisaalta pelkästään sepsispisteytystä tarkastellessa ei saada tietoa potilaan pääasiallisista oireista tai kliinisestä kuvasta. Hoidon kannalta kriittistä on aiheuttajapatogeenin selvittäminen, joten pisteytysten ohella on tärkeää suorittaa myös veriviljely.

Pisteytysjärjestelmät eivät ole täydellisiä, eivätkä sovi jokaisen klinikon käyttöön. Toistaiseksi käyttökelpoisuudeltaan tai tarkkuudeltaan ylivoimaista pisteytystä ei ole. Corley ja Furr (2003) sekä Wong ym. (2024a) korostivat, että pisteytysten käyttökelpoisuus klinikkaympäristössä määrittyy klinikon yleensä käyttämän diagnostisen lähestymistavan, saatavilla olevien resurssien sekä paikallisen hevospopulaation mukaan, ja tällä hetkellä käytössä olevan pisteytyksen käyttökelpoisuus HES:in potilasmateriaalissa osoittautui heikoksi.

Tuloksissa mikään pisteytysjärjestelmä ei osoittautunut käyttökelpoiseksi Yliopistollisen hevossairaalan potilasmateriaalissa. Sensitiivisyyksien ja spesifisyyksien osalta kaikki pisteytysjärjestelmät olivat luotettavuudeltaan heikkoja; jotta testi olisi käyttökelpoinen, tulisi sen sensitiivisyyden ja spesifisyyden summan olla vähintään 1,5 (Power ym. 2013). Tämä ehto ei toteutunut minkään pisteytysjärjestelmän osalta, eli todennäköisyydet sekä virhepositiivisille että virhenegatiivisille on kaikkien pistejärjestelmien osalta liian suuri, jotta ne olisivat käyttökelpoisia ainoana diagnostiikkavälineenä. Pisteytysten käyttökelpoisuuden voisi maksimoida muuttamalla niiden rajapisteitä niin, että sensitiivisyyden ja spesifisyyden summa olisi mahdollisimman suuri. Erityisen tärkeää kliinisestä näkökulmasta on maksimoida pisteytyksen sensitiivisyys, koska silloin virhenegatiivisten tulosten osuus on

mahdollisimman pieni. Mielekkyyks korostuu myös käytännön näkökulmasta. Pisteytyksen tarjoaman hyödyn tulisi olla suurempi kuin sen koostamiseen tarvittavan tiedon keruun ja pisteiden laskemisen vaatimat resurssit.

Positiivisen tuloksen odotusarvo on kaikkien pistejärjestelmien osalta hyvin heikko. Osaltaan tähän voi vaikuttaa viljelypositiivisten varsojen pieni osuus tutkitussa aineistossa. Jos hoitopäätöksiä tehdään pelkän pisteytyksen avulla, matala positiivinen odotusarvo johtaa useissa tapauksissa turhaan hoitoon, mikä puolestaan lisää kustannuksia, eläinlääkärin työmäärää sekä edistää antibiootiresistenssin kehittymistä. Toisaalta antibioottihoitoa ei kannata viivyttääkään, ja kliinisessä työssä mahdollista turhaa hoitoa tärkeämpää on riittävän nopea interventio. Negatiiviset odotusarvot olivat kaikkien pisteytysten osalta n. 80 %, mikä on suhteellisen hyvä tulos, mutta kliinisesti tunnistamatta jääneet n. 20 % tapauksista, jotka olisivat vaatineet aikaista interventiota, on merkittävä osuus.

Tutkimuksen aineisto oli käytettyjä tilastollisia menetelmiä ajatellen melko pieni. Tunnusluvut ja khiin neliö- testistä saadut arvot ovat sitä tarkempia, mitä suurempi tutkimusotos on. Pienen otoksen kohdalla olisi voinut soveltaa jotakin muuta menetelmää. Myös tilastoanalyysiä tehdessä suoritettu arvojen uudelleenkoodaus, ts. jaottelu kahteen tai kolmeen ryhmään tuottaa haasteita tulkinnalle, sillä yksittäisten arvojen mahdolliset tilastolliset merkitykset voivat kadota ryhmän sisällä. Uudelleenkoodaus oli kuitenkin pakko tehdä, sillä otoksessa ei välttämättä ollut tarpeeksi tietyn pistemäärän saaneita varsoja khiin neliö -testiä varten.

Tuloksissa pisteytykset eivät olleet tilastollisesti merkittävällä tasolla yhteydessä varsojen veriviljelytuloksiin, mutta toisaalta myöskään veriviljely ei ole välttämättä riittävän luotettava ainoana diagnostiikan välineenä. Tämän lisäksi veriviljelyn inkubaation aiheuttama mahdollinen viive hoitopäätöksissä voi olla merkittävämpi haitta kuin ei-septisen varsan hoitaminen. Veriviljelyn ehdoton etu on aiheuttajapatogeenin tunnistaminen, mikä on tärkeää kohdennetun antibioottivalinnan tekemiseksi.

Tämän tutkimuksen aineiston varsojen veriviljelyistä eristetyt eri aiheuttajabakteerit vastaavat hyvin Magdesianin (2017) artikkelissaan listaamia yleisimpiä sepsispatoogeneja.

Gramnegatiivisten ja grampositiivisten bakteerilajien osuudet HES:in potilaiden näytteissä olivat suurin piirtein yhtä suuret. Kohdennetun antibiootihoidon antamiseksi olisi veriviljelyissä eristetyistä bakteereista mielellään tehtävä vähintään gramvärjäys. HES:in potilaskertomusten perusteella septisten varsojen hoito usein kuitenkin aloitetaan heti laajakirjoisilla mikrobilääkkeillä.

Retrospektiivisen tutkimuksen haasteeksi muodostui potilastietojen kirjanpidon systemaattisuuden puute. Virallista sepsisdiagnoosia ei ollut kirjattu suurelle osalle tutkituista potilaista, mikä teki veriviljelyiden todellisen sensitivisyyden arvioinnista ko. potilasaineistossa mahdotonta. Potilaskertomukseen ja hoitosuunnitelmaan kirjatuihin merkinnöissä esiintyi suurta vaihtelua mm. siinä, miten yleistutkimustulokset oli kirjattu. Esimerkiksi ruumiinlämpö oli usein ilmoitettu numeerisen arvon sijaan sanallisesti ”normaalina”. Sanallisten arvioiden käyttöön liittyy lisääntynyt tulkinnanvaraisuus, ja esimerkiksi hyvin pienet poikkeamat normaalista voivat yksittäisen klinikon harkinnan mukaan jäädä kirjaamatta, vaikka niiden painoarvo olisi pisteytyksissä suuri.

Kaikkia pisteytystaulukoissa listattuja parametrejä ei myöskään ollut mitattu kaikilta potilailta johtuen testien työläästä luonteesta tai päivystyksellisesti käytettävän laboratorion resursseista. Tämä loi ongelmia pisteytyksessä, kun suuren painoarvon omaavia parametrejä jäi osan potilaista kohdalta pois. Käsien verilevitteestä tehty ja ihmissilmällä arvioitu valkosolujen tyyppilaskenta (ns. ”manuaalidiffi”) oli tehty vain yhden varsan näytteestä, vaikka muidenkin varsojen verinäytteissä esiintyi analysaattorin mukaan todennäköisesti neutrofiilien nuoruusmuotoja ja toksisia muotoja, joiden esiintyminen todellisuudessa olisi mahdollisesti tullut varmistaa manuaalisesti. Valkosolujen erittelylaskennalla oli pisteytyksissä suhteellisen korkea painoarvo. Analyysissä puuttuvat arvot saivat nolla pistettä, mistä todennäköisesti seuraa todellista korkeampi virhenegatiivisten osuus.

Positiiviseen SIRS-tulokseen vaadittiin vähintään kolme pistettä, ja vähintään yhden pisteen kriteerinä tuli olla epänormaali peräsuolilämpö tai leukosyyttien kokonaismäärä veressä. Tämän vuoksi osa korkean SIRS-pistemäärän saaneista ei määritelmällisesti ollut SIRS-positiivisia. Kolmesta viiteen pistettä sai yhteensä 35 varsaa, joista useat ovat saattaneet tosielämässä osoittaa SIRS-oireita mutteivät pisteytyksen mukaan olleet SIRS-positiivisia.

SIRS-pisteytyksen kriteerejä on vain kuusi, joten useat systeemioireet tai niiden yhdistelmät jäävät pisteytyksestä kokonaan pois. Näin ollen myös alle kolme pistettä saaneista varsoista on voinut osoittaa useita systeemisen immuunireaktion oireita sen näkymättä kuitenkaan SIRS-pisteissä.

Pisteytyksissä oleellisinta oli niiden kehittäjien mukaan se, millaisen edun ne tarjoavat oikean diagnoosin saamisessa yksittäisiin parametreihin verrattuna. Brewer ja Koterba (1988) olivat törmänneet tutkimuksessaan samanlaisiin haasteisiin kuin mitä tämän tutkielman kohdalla havaittiin; pisteytystä oli vaikea muodostaa, jos tutkittavia parametreja puuttui. Lisäksi virhepositiiviset ja -negatiiviset tulokset lisäsivät koko pisteytyksen tulkinnanvaraisuutta. Sekä Brewerin ja Koterban (1988) että Wongin ym. (2018) pisteytyksiin on sisällytetty parametreja, jotka itsessään ennustavat sepsistä suhteellisen luotettavasti, pääasiassa infektiotoksin ja elinspesifiset oireet. Weber ym. (2015) kyseenalaistivat tällaisten muuttujien sisällyttämisen pisteytykseen, koska ne ovat usein kliinisessä asetelmassa yksinkin riittävä merkki sepsiksestä ja näin ollen tekevät pisteiden laskemisesta turhaa. Infektiotoksin ja muut lokalisoivat oireet ovat merkittävä osa kliinistä sepsisdiagnoosia, ja niiden sisällyttäminen pisteytykseen on keskeistä, mikäli pisteytyksen halutaan nojaavan enemmän potilaan kliiniseen kuvaan kuin laboratorioparametreihin.

Sepsispisteytyksen ehdoton etu onkin varsan yleistilan tarkastelu ja useiden muuttujien huomioon ottaminen diagnoosia tehtäessä. Kliinikon kyvyllä erottaa ”septisen näköiset” varsat terveistä miltei silmämääräisesti on todennäköisesti edelleen painoarvoa diagnoosin tekemisessä, mutta työkalu, johon voi nojata päätöksenteossa, on arvokas erityisesti vähemmän harjaantuneelle eläinlääkärille ja tilanteissa, jossa diagnoosi tai hoitopäätösten tekeminen perustuu useamman ihmisen arvioon. Sepsiksen diagnostiikassa varsan reaaliaikaisen tilan arviointi on kliinikolle tärkeintä, sillä hoitopäätökset tai remittointi on tehtävä riittävän ajoissa. Sepsispisteytyksen käytön mielekkyys riippuu kliinikon omasta lähestymistavasta diagnoosin tekemiseen ja todennäköisesti vaihtelee myös potilaskohtaisesti oirekuvan mukaan.

Suurin osa klinikoista voisikin hyötyä supistetummasta ja joustavammasta pisteytysjärjestelmästä, joka vastaisi esimerkiksi Fecteaun ym. vasikoille vuonna 1997

kehittämää arviointipisteystystä, jossa pääpaino on systeemivaikutusten ja mahdollisen infektiokokon havaitsemisella eikä niinkään yksittäisillä anamnestisilla tiedoilla tai laboratorioparametreilla. Vahva painotus laboratoriotutkimuksiin asettaa vaatimuksia niille tutkimuksille, joita mahdollisimman täsmällisen pisteytyksen laskemiseksi tarvitaan, ja useat näistä eivät ole toteutettavissa talliolosuhteissa. Anamnestiset tiedot ovat usein epävarmoja, koska ne nojaavat ihmismuistiin, ne ovat jääneet huomiotta tai ne eivät ole mitattavissa. Tässä tutkimuksessa ei keskitytty yksittäisten parametrien soveltuvuuteen tai sisällyttämiseen pisteytysjärjestelmiin. Brewerin ja Koterban (1988) pisteytykseen valitut parametrit oli valittu heidän aikaisemmin tekemiensä tutkimusten perusteella, ts. suurin piirtein samassa tutkimuspopulaatiossa kuin missä pisteytystä itseään myöhemmin arvioitiin. Lisätutkimus siitä, mitkä pisteytyksiin sisällytetyistä parametreista ovat voimakkaimmin yhteydessä positiiviseen veriviljelytulokseen, olisi kuitenkin keskeistä tehdä myös yliopistollisen hevossairaalan potilasmateriaalissa toimivamman karsitun pisteytyksen kehittämiseksi.

Lisätutkimusta vaatii myös se, miten tässä tutkimuksessa käsitellyt pisteytysjärjestelmät suoriutuisivat, jos niitä tutkittaisiinkin prospektiivisesti. Pisteytysten systemaattinen käyttäminen heti osana potilaan alkuarviota ja tulosten johdonmukainen kirjaaminen vähentäisivät tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa haasteeksi muodostunutta tulkinnanvaraisuutta ja kaventaisivat virhemarginaalia. Käytännössä tarvittaisiin muutaman vuoden työ varsojen diagnostiikan ja hoidon saralla ja sitoutuminen pistejärjestelmien käyttöön.

Yksityiskohtaisemmalla pisteytysjärjestelmällä on paikkansa mm. potilaan voinnin kehittymisen seurannassa pitemmällä aikavälillä sairaalolosuhteissa, missä diagnostisia työkaluja on runsaasti saatavilla. Lisätutkimusta kaivataan sen osalta, miten sairaalaan saapuessa tai myöhemmin lasketut sepsispisteet korreloivat varsan ennusteen tai eloonjäämisen kanssa. Septisille varsoille on usein vaikea asettaa pitkäaikaisennustetta taudin monisyisen ja vakavan luonteen vuoksi, ja objektiivisesti tehty seuranta voisi auttaa eläinlääkäreitä hahmottamaan kehityssuuntia varsan voinnissa järjestelmällisemmin ja koordinoimaan oireenmukaista hoitoa suuremmissa yksiköissä. Toimiva pisteytys nopeuttaa diagnoosin saamista ja auttaa sekä kliinisen että laboratoriotutkimuksilla seurattavan

vasteen seurannassa. Nopeasti aloitettu hoito ja potilaan voinnin tehokas seuranta vähentävät eläimen kokemaa kärsimystä, koska oireisiin puututaan ajoissa ja kohdennetusti.

6 LÄHDELUETTELO

- Bernard, W. V. Barr, B. (2011). *Equine Pediatric Medicine*. CRC Press.
<https://books.google.fi/books?id=5In55MLPPWIC>
- Wong, D., Wilkins, P. A. ja Landolt, G. (2024a). Neonatal Infection. teoksessa *Equine Neonatal Medicine* (sivut 1126-1177).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119617228.ch50>
- Dunkel, B. Corley, K. T. T. (2015). Pathophysiology, diagnosis and treatment of neonatal sepsis. *Equine Veterinary Education*, 27(2), 92-98.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/eve.12234>
- Sanchez, L. C. (2005). Equine Neonatal Sepsis. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 21(2), 273-293. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2005.04.007>
- Pusterla, N., Mapes, S., Byrne, B. A. ja Magdesian, K. G. (2009). Detection of bloodstream infection in neonatal foals with suspected sepsis using real-time PCR. *Vet Rec*, 165(4), 114-117. <https://doi.org/10.1136/vetrec.165.4.114>
- Giancola, S. Hart, K. A. (2023). Equine blood cultures: Can we do better? *Equine Vet J*, 55(4), 584-592. <https://doi.org/10.1111/evj.13891>
- Brewer, B. D., Koterba, A. M., Carter, R. L. ja Rowe, E. D. (1988). Comparison of empirically developed sepsis score with a computer generated and weighted scoring system for the identification of sepsis in the equine neonate. *Equine Vet J*, 20(1), 23-24.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1988.tb01446.x>
- Brewer, B. D. Koterba, A. M. (1988). Development of a scoring system for the early diagnosis of equine neonatal sepsis. *Equine Vet J*, 20(1), 18-22. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1988.tb01445.x>
- Wong, D. M., Ruby, R. E., Dembek, K. A., Barr, B. S., Reuss, S. M., Magdesian, K. G., Olsen, E., Burns, T., Slovis, N. M. ja Wilkins, P. A. (2018). Evaluation of updated sepsis scoring systems and systemic inflammatory response syndrome criteria and their association with sepsis in equine neonates. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 1185-1193. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jvim.15087>
- Weber, E. J., Sanchez, L. C. ja Giguère, S. (2015). Re-evaluation of the sepsis score in equine neonates. *Equine Vet J*, 47(3), 275-278. <https://doi.org/10.1111/evj.12279>
- Felippe, M. J. B. (2024). Congenital Disorders of Immunity. teoksessa *Equine Neonatal Medicine* (sivut 1113-1125).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119617228.ch49>
- Perkins, G. A. Wagner, B. (2015). The development of equine immunity: Current knowledge on immunology in the young horse. *Equine Veterinary Journal*, 47(3), 267-274.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/evj.12387>

- Piel, L. M. W.Hart, K. A. (2024). Innate Immunity in the Foal. teoksessa *Equine Neonatal Medicine* (sivut 1089-1098).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119617228.ch46>
- Magdesian, K. G. (2024). Immunodeficiencies in Foals. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cveq.2024.11.006>
- Hart, K. A.Wong, D. (2024). Humoral Immunity & Transfer of Maternal Immunity. teoksessa *Equine Neonatal Medicine* (sivut 1099-1108).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119617228.ch47>
- Taylor, S. (2015). A review of equine sepsis. *Equine Veterinary Education*, 27(2), 99-109.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/eve.12290>
- Wong, D.Dembek, K. A. (2024). The Premature and Dysmature Neonatal Foal. teoksessa *Equine Neonatal Medicine* (sivut 64-78).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119617228.ch3>
- Eaton, S. (2023). Neonatal sepsis – Pathology and clinical signs. *Equine Veterinary Education*, 35(9), 498-503. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/eve.13796>
- Sheats, M. K. (2019). A Comparative Review of Equine SIRS, Sepsis, and Neutrophils [Review]. *Frontiers in Veterinary Science*, 6.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00069>
- Russell, C. M., Axon, J. E., Blishen, A. ja Begg, A. P. (2008). Blood culture isolates and antimicrobial sensitivities from 427 critically ill neonatal foals. *Aust Vet J*, 86(7), 266-271. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2008.00311.x>
- Hackett, E. S., Lunn, D. P., Ferris, R. A., Horohov, D. W., Lappin, M. R. ja McCue, P. M. (2015). Detection of bacteraemia and host response in healthy neonatal foals. *Equine Vet J*, 47(4), 405-409. <https://doi.org/10.1111/evj.12307>
- Magdesian, K. G. (2017). Antimicrobial Pharmacology for the Neonatal Foal. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 33(1), 47-65. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2016.12.004>
- Wong, D., Sprayberry, K. A., Schaefer, E., Colmer, S., Bills, K. W., Dunkel, B., Blikslager, A., Erwin, S., Ziegler, A. ja Moore, J. (2024b). Examination of the Digestive Tract. teoksessa *Equine Neonatal Medicine* (sivut 351-420).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119617228.ch15>
- Fielding, C. L.Magdesian, K. G. (2015). Sepsis and Septic Shock in the Equine Neonate. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 31(3), 483-496.
<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2015.09.001>
- Wong, D., de Solis, C. N., Christmann, U., Lascola, K. M., Palmer, J. ja Austin, S. (2024c). Postpartum Adaptation of the Newborn Foal. teoksessa *Equine Neonatal Medicine* (sivut 1-50). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119617228.ch1>

- de Solis, C. N., Wong, D., Fries, R. ja Hepworth-Warren, K. L. (2024). Cardiovascular Disorders of the Neonatal Foal. teoksessa *Equine Neonatal Medicine* (sivut 315-342). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119617228.ch13>
- Corley, K. T. T. Furr, M. O. (2003). Evaluation of a score designed to predict sepsis in foals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 13(3), 149-155. <https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1435-6935.2003.00098.x>
- Fecteau, G., Paré, J., Van Metre, D. C., Smith, B. P., Holmberg, C. A., Guterbock, W. ja Jang, S. (1997). Use of a clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm. *Can Vet J*, 38(2), 101-104.
- Selimovic, A., Skokic, F., Bazardzanovic, M. ja Selimovic, Z. (2010). The predictive score for early-onset neonatal sepsis. *Turk J Pediatr*, 52(2), 139-144.
- Fitriana, L. R., A.; Indrayady. (2023). Scoring model to predict early-onset bacterial sepsis at Dr. Mohammad Hoesin Hospital, Palembang. *Paediatr Indones*, Vol. 63.
- Corley, K. T. T., Donaldson, L. L. ja Furr, M. O. (2005). Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals. *Equine Veterinary Journal*, 37(1), 53-59. <https://doi.org/https://doi.org/10.2746/0425164054406856>
- Hollis, A. R., Furr, M. O., Magdesian, K. G., Axon, J. E., Ludlow, V., Boston, R. C. ja Corley, K. T. (2008). Blood glucose concentrations in critically ill neonatal foals. *J Vet Intern Med*, 22(5), 1223-1227. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0174.x>
- Gold, J. (2024). Clinical Chemistry in the Foal. teoksessa *Equine Neonatal Medicine* (sivut 1060-1072). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119617228.ch44>
- Power, M., Fell, G. ja Wright, M. (2013). Principles for high-quality, high-value testing. *Evid Based Med*, 18(1), 5-10. <https://doi.org/10.1136/eb-2012-100645>