

Febrilitet u septičkom šoku

Okmažić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:081615>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Iva Okmažić

FEBRILITET U SEPTIČKOM ŠOKU

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. dr. sc. Ivan Agnić, dr. med.

Split, srpanj 2021.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Iva Okmažić

FEBRILITET U SEPTIČKOM ŠOKU

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. dr. sc. Ivan Agnić, dr. med.

Split, srpanj 2021.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. SEPSA I SEPTIČKI ŠOK	2
1.1.1. Definicija.....	2
1.1.2. Epidemiologija i socijalni aspekt.....	3
1.1.3. Etiologija i patogeneza.....	4
1.1.4. Čimbenici rizika	6
1.1.5. Klinička slika.....	7
1.1.6. Dijagnostika.....	9
1.1.6.1. SIRS.....	9
1.1.6.2. SOFA i qSOFA	9
1.1.6.3. Mikrobiologija	10
1.1.6.4. Biomarkeri	11
1.1.7. Liječenje	13
1.2. POREMEĆAJI TERMOREGULACIJE	15
1.2.1. Febrilitet	15
1.2.1.1. Patogeneza i klinička slika.....	15
1.2.1.2. Liječenje	16
1.2.2. Hipotermija.....	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	17
2.1. Ciljevi istraživanja	18
2.2. Hipoteze.....	18
3. MATERIJALI I METODE	19
3.1. Ispitanici	20
3.2. Metode istraživanja	20
3.3. Etička načela	21
3.3. Statistička obrada podataka	21

4. REZULTATI.....	22
5. RASPRAVA	32
6. ZAKLJUČCI.....	38
7. LITERATURA.....	40
8. SAŽETAK	49
9. SUMMARY	51
10. ŽIVOTOPIS	53

POPIS OZNAKA I KRATICA

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (engl. *acquired immunodeficiency syndrome*)

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

ATP – adenzin trifosfat (engl. *adenosine triphosphate*)

CRP – C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

EEG – elektroencefalografija

FDA – engl. *Food and Drug Administration*

GBD – engl. *Global Burden of Disease*

GCS – engl. *Glasgow Coma Scale/Score*

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

INR – internacionalni normirajući omjer (engl. *international normalized ratio*)

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KBC – klinički bolnički centar

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MAP – srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*)

MODS – sindrom višestrukog zatajenja organa (engl. *multiple organ dysfunction syndrome*)

MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

NO – dušikov oksid (engl. *nitrogen oxide*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)

OVLТ – vaskularni organ terminalne lamine (lat. *organum vasculosum laminae terminalis*)

PCT – prokalcitonin (engl. *procalcitonin*)

PGE₂ – prostaglandin E₂

qSOFA score – engl. *quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment score*

SAD – Sjedinjene Američke Države

SD – standardna devijacija

SIRS – sindrom sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*)

SOFA score – engl. *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment score*

SPEA – streptokokni pirogeni egzotoksin A (engl. *streptococcal pyrogenic exotoxin A*)

SSC – engl. *Surviving Sepsis Campaign*

TNF- α – tumor-nekrotizirajući čimbenik α (engl. *tumour necrosis factor α*)

TSST-1 – toksin-1 toksičnog šok sindroma (engl. *toxic shock syndrome toxin 1*)

Zahvaljujem se svom mentoru doc. dr. sc. Ivanu Agniću, dr. med. na uloženom trudu, stručnoj pomoći i razumijevanju za vrijeme izrade ovog diplomskog rada.

*Hvala mojim roditeljima, braći, sestrama i djedu;
vi ste u svakom izazovu vjerovali u mene, i onda kada ja za to nisam imala snage.
Ne mogu riječima opisati koliko mi je značilo tih osam prekrasnih toplih osmijeha...*

*Hvala svim prijateljima koji su mi uljepšali studentske dane
i zajednički provedeno vrijeme učinili nezaboravnim,
a posebno onima s kojima sam mogla podijeliti svaku radost i tugu;
zauzeli ste poseban dio moga srca.*

Hvala dragom Bogu za sve blagoslove koje mi je darovao.

Mojoj sestri Ani koja mi je u svakom trenutku pružila beskrajnu podršku, blagost i ljubav.

1. UVOD

1.1. SEPSA I SEPTIČKI ŠOK

1.1.1. Definicija

Sepsa je čest entitet kojeg karakterizira visoka smrtnost i, u velikom broju slučajeva, dugoročan morbiditet preživjelih bolesnika (1). Prema najnovijoj definiciji iz 2016. godine, to je životno ugrožavajuće zatajenje organa uzrokovano nereguliranim odgovorom organizma na infekciju. Zatajenje organa se može definirati kao promjena rezultata na SOFA (od engl. *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*) score ljestvici od 2 ili više bodova, što je povezano sa stopom bolničke smrtnosti većom od 10%. Nova definicija sepse ističe značajno veću mogućnost smrtnog ishoda kod izravne infekcije te naglašava potrebu za ranim prepoznavanjem, kao i brzom i adekvatnom terapijskom intervencijom (2, 3).

Septički šok je stanje unutar sepse u kojemu su poremećaji cirkulacije i staničnog metabolizma dovoljno uznapredovali te je, u odnosu na samu sepsu, rizik od smrtnog ishoda znatno uvećan. Iako je od prije definiran kao akutno zatajenje cirkulacije s perzistentnom arterijskom hipotenzijom koja se ne može objasniti drugim uzrocima, septički šok ne predstavlja isključivo kardiovaskularnu disfunkciju, već je važno i postojanje staničnih abnormalnosti. Tako septički šok označava sepsu s perzistentnom hipotenzijom koja, unatoč nadoknadi volumena, zahtijeva korištenje vazopresora za održavanje vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka (MAP od engl. *mean arterial pressure*) jednakima ili višima od 65 mmHg, a razina serumskih laktata je iznad 2 mmol/L. U tom slučaju smrtnost hospitaliziranih bolesnika prelazi 40% (2, 4).

Nove su definicije po prvi put donijele i kriterije za provođenje istih (5). Bolje razumijevanje temeljne patofiziologije je dovelo do spoznaje da su pojedini pojmovi suvišni (npr. sindrom sepse) dok su pojedini pretjerano uski (npr. septikemija) pa od 2016. godine više nisu u upotrebi. Napušteno je i korištenje 2 ili više kriterija SIRS-a (od engl. *systemic inflammatory response syndrome*) kao polazišta za otkrivanje sepse (2). S obzirom na to da je u novu definiciju sepse uključeno zatajenje organa, pojam teške sepse koji je označavao sepsu s organskom disfunkcijom, odnosno stadij sepse prema septičkom šoku, također više nije potreban (2, 6).

Zaključno, obnovljene definicije i klinički kriteriji trebali bi donijeti veću dosljednost u epidemiološkim studijama i kliničkim ispitivanjima te olakšati ranije prepoznavanje i pravovremeno zbrinjavanje bolesnika sa sepsom ili s rizikom od razvoja sepse (2).

1.1.2. Epidemiologija i socijalni aspekt

Sepsa kao stanje uzrokovano infekcijom nije dio standardnih procjena Globalnog opterećenja bolestima, ozljedama i faktorima rizika (GBD od engl. *Global Burden of Disease*) (7). Premda je većina smrtnih slučajeva uzrokovana nereguliranim odgovorom organizma i posljedičnom organskom disfunkcijom, niz godina se smrtni ishod u oboljelih od sepse pripisivao isključivo infekciji koja je pokrenula njen nastanak (8). Kao rezultat toga, epidemiološki podatci na globalnoj razini nisu lako razlučivi.

Prema istraživanju Rudd i sur. u svijetu je 2017. godine zabilježeno 48,9 milijuna slučajeva sepse te je globalna incidencija iznosila 677,5 oboljelih na 100 000 stanovnika. Smrtnim ishodom završilo je 11 milijuna bolesnika što ujedno predstavlja 19,7% svih globalnih smrtnih slučajeva. Više od polovice svih slučajeva sepse odnosilo se na pedijatrijsku populaciju, a procijenjeno je da je 20,3 milijuna oboljele i 2,9 milijuna umrle djece bilo mlađe od 5 godina (9).

Postoje značajne razlike u incidenciji i smrtnosti u različitim dijelovima svijeta. Naime, približno 85% oboljelih od sepse i sa sepsom povezanih smrtnih ishoda zabilježeno je na području zemalja s niskim i srednjim prihodima, a najopterećeniji dijelovi su bili subsaharska Afrika, Oceanija, južna, istočna i jugoistočna Azija (9). Čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj sepse u slabije razvijenim dijelovima svijeta su siromaštvo, prenapučenost, neadekvatna primarna zdravstvena zaštita, neprimjereni higijenski i javnozdravstveni programi, kao i vrlo visoka prevalencija HIV-a u pojedinim zemljama (10). Također, u tim zemljama postoji 5-16 puta veći rizik za razvoj nozokomijalnih infekcija u hospitaliziranih bolesnika u odnosu na hospitalizirane bolesnike u SAD-u (11).

U studijama koje su bilježile vrijednosti za bolesnike kojima je septički šok dijagnosticiran pri prijemu u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), njegova učestalost je procijenjena na 10,4%, odnosno na 8,3% u studijama u kojima su bolesnici razvili septički šok tijekom boravka u JIL-u. Smrtnost od septičkog šoka procijenjena je na oko 38% (12).

Unatoč padu globalne incidencije i smrtnosti u 28-godišnjem razdoblju, sepsa ostaje glavni uzrok gubitka zdravlja u svijetu (9). U SAD-u je, primjerice, sepsa najčešći uzrok smrti u bolnici dok zbrinjavanje ovog stanja iziskuje više od 24 milijarde američkih dolara godišnje (13, 14). Stoga je važno istaknuti da je posjedovanje i praćenje podataka neophodno kako bi se

mogla vrednovati uspješnost terapijskih intervencija na razini populacije, ali i za ažuriranje strategija zdravstvene politike, raspodjele resursa i inicijativa za kliničko liječenje (9, 15).

1.1.3. Etiologija i patogeneza

S obzirom na mjesto nastanka, sepsu možemo podijeliti na domicilnu (izvanbolničku) i bolničku; odnosno na primarnu, ukoliko je mjesto ulaska patogena nepoznato, i sekundarnu, ako je ishodište sepse poznato (16).

Enterobakterije uzrokuju oko trećinu domicilnih sepsi. Najčešći patogen među njima je *Escherichia coli*. Sepsa izazvana ovim uzročnikom može nastati kao posljedica infekcija mokraćnih puteva (oko 60% slučajeva), žučnih vodova (oko 15% slučajeva) ili intestinalnih infekcija (oko 7% slučajeva) dok u oko 8% bolesnika ishodište nije poznato. Od ostalih uzročnika najčešći su *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*, a u djece je to *Neisseria meningitidis* (16).

Gram-negativne bakterije su uzročnici 50-70% sepsi povezanih sa zdravstvenom skrbi, a najčešće se radi o enterobakterijama, *Acinetobacter spp.* i *Pseudomonas spp.* Od gram-pozitivnih uzročnika tu su koagulaza negativni stafilokoki, često na meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) i enterokoki. Također se mogu naći i kvasnice (*Candida spp.*) koje se pojavljuju nakon određenih kirurških zahvata ili pak u imunosuprimiranih bolesnika (16).

Najčešće mjesto infekcije koje dovodi do nastanka sepse su pluća (68% slučajeva), zatim abdomen (22%), krvotok (20%) te mokraćni sustav (14%) (17).

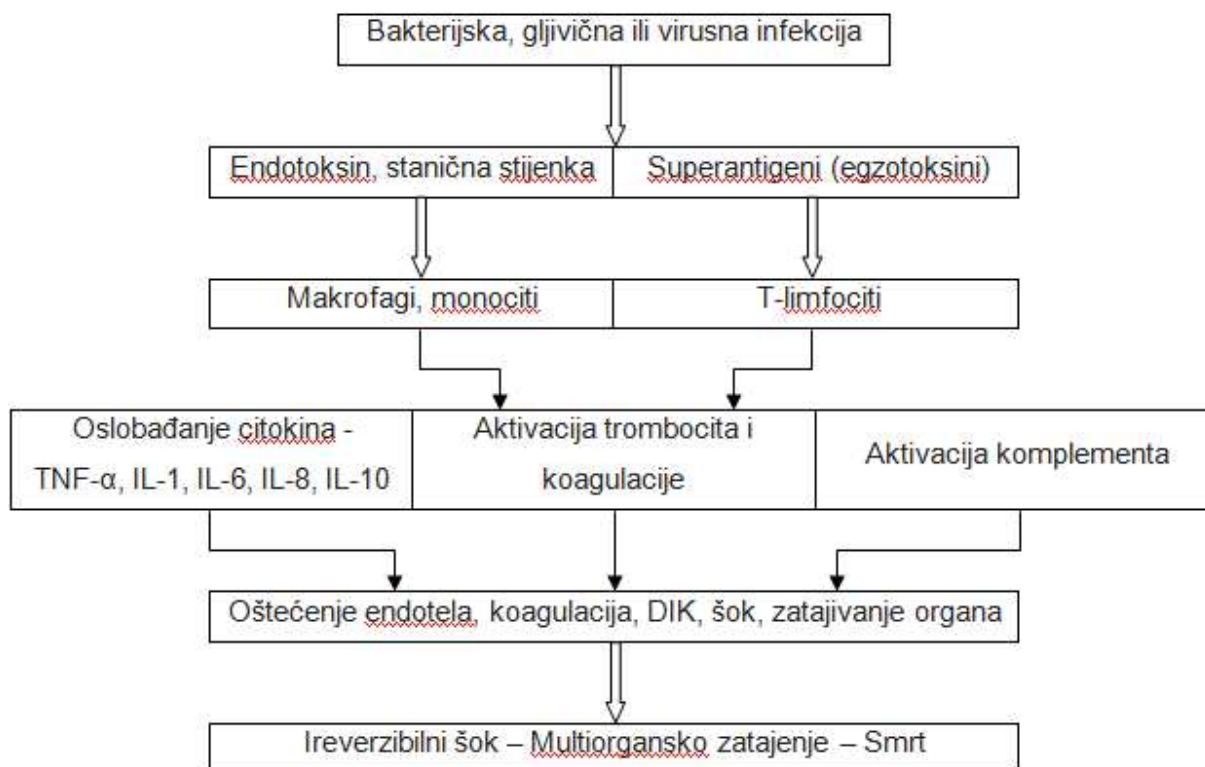
Prema modernoj definiciji sepse, glavni uzrok morbiditeta i smrtnosti je neregulirani odgovor domaćina na infekciju, stoga je prilikom postavljanja dijagnoze potrebna sumnja, ne uvijek i potvrda infekcije (2). Tako se i početna zbivanja u patogenezi sepse odnose na upalnu reakciju izazvanu različitim virulentnim čimbenicima mikroorganizama (16). Među njima su najbolje proučeni endotoksini koji u patogenezi gram-negativne sepse imaju ključnu ulogu. Njihova interakcija sa staničnim receptorima makrofaga i mononuklearnih leukocita zaslužna je za indukciju upalnog odgovora i koagulacijskog sustava organizma. Iako gram-pozitivne bakterije nemaju endotoksine, tanki sloj peptidoglikana na njihovoj staničnoj stijenci u koji su uklopljene molekule lipoteihoične kiseline, također može pokrenuti stvaranje upalnih citokina.

Gram-pozitivne bakterije stvaraju i egzotoksine koji mogu uzrokovati septički šok. Pojedini sojevi stafilokoka izlučuju toksin-1 toksičnog šok sindroma (TSST-1) dok piogeni streptokok izlučuje streptokokni pirogeni egzotoksin A (SPEA). Egzotoksini se još nazivaju i superantigenima jer zaobilaze preradu u makrofagima i dendritičkim stanicama te citokinsku kaskadu pokreću izravno aktivirajući limfocite T (18).

Aktivacijom stanica monocitno-makrofagnog reda dolazi do stvaranja proupalnih citokina, a osobito interleukina 1 (IL-1) i tumor-nekrotizirajućeg čimbenika α (TNF- α), što u bolesnika uzrokuje leukocitozu sa skretanjem ulijevo, vrućicu i tresavicu (16). Nakon početnog proupalnog odgovora slijedi tzv. „sindrom kompenzacijskog protuupalnog odgovora“ (19). I proupalni i protuupalni mehanizmi mogu pridonijeti suzbijanju infekcije i oporavku tkiva s jedne, kao i ozljedi organa i razvoju sekundarne infekcije s druge strane (20). Specifična reakcija pojedinog bolesnika ovisi o opterećenju uzročnikom i njegovoj virulenciji te o genetskim značajkama i osnovnom zdravstvenom stanju domaćina (21). Infekcija također aktivira i sustav komplementa (18).

Ekspresija tkivnog faktora na endotelu dovodi do pokretanja koagulacijske kaskade i stvaranja mikrotromba, čemu pridonosi i suprimirana aktivnost inhibitora zgrušavanja antitrombina i proteina C. To uzrokuje kompenzatornu fibrinolizu i potrošnu koagulopatiju, odnosno diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK) (16).

Proupalni citokini potiču stvaranje dušikovog oksida (NO) zbog čega dolazi do vazodilatacije malih krvnih žila i hipotenzije. Zbog ekstravazacije neutrofila koji stvaraju slobodne radikale, stanice slabije koriste kisik i proizvode manje ATP-a. Posljedično, povećava se razina laktata (laktacidoza) te nastaje degeneracija i nekroza stanica. Brzina kojom se opisani proces odvija proporcionalna je koncentraciji endotoksina ili egzotoksina. Septički šok nastaje uslijed vazodilatacije, preraspodjele tekućine u organizmu te rijetko jake supresije kontraktilnosti miokarda. Ekstravazacija tekućine dovodi do edema organa i novonastalih funkcionalnih poremećaja, poglavito u mozgu (moždani edem) i plućima (ARDS) (16, 18). Pojednostavljeni dijagram patogenetskih zbivanja koja vode prema razvoju septičkog šoka prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Patogeneza sepse (18).

1.1.4. Čimbenici rizika

Kako bi došlo do razvoja sepse, uz virulentnost uzročnika, nužan preduvjet je i oslabljena otpornost domaćina. Integritet mehaničkih barijera organizma te prohodnost mokraćnih puteva i crijeva sprječavaju nastanak sepse. Među predispozicijske čimbenike se ubrajaju izloženost određenim mikroorganizmima, vrlo stara ili vrlo mlada životna dob, akutne ili kronične bolesti koje pogoduju razvoju infekcije, nasljedne ili stečene imunodeficijencije, zlouporaba alkohola te genetski čimbenici (16).

Stariji bolesnici imaju daleko veću vjerojatnost za razvoj sepse i posljedični smrtni ishod, a to se dijelom objašnjava češćom prisutnošću komorbidnih stanja (22). Više od polovice bolesnika koji razviju sepsu imaju barem jednu kroničnu bolest. Tako češće obolijevaju oni koji imaju KOPB, rak, kroničnu bubrežnu i jetrenu bolest te dijabetes (23). Naime, brojna kronična stanja povezana su s kroničnom upalom, a kako upala ima glavnu ulogu u patogenezi sepse, postojanje komorbiditeta može povećati rizik za razvoj sepse nakon izlaganja infektivnom mikroorganizmu (24).

Studije su pokazale da su određena stanja poput kronične bubrežne bolesti i dijabetesa, povezana s povećanom smrtnošću od sepse (25, 26). Međutim, to se djelomično može objasniti i povećanom učestalošću javljanja sepse u tih bolesnika (27). AIDS, neutropenija i rak također su prepoznati kao neovisni čimbenici rizika za smrtni ishod u usporedbi s imunokompetentnim bolesnicima (28).

Od navika, konzumiranje alkohola povećava rizik za nastanak sepse i posljedični smrtni ishod dok je pušenje povezano s razvojem akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS), a pokazalo se i čimbenikom rizika za razvoj septičkog šoka kao komplikacije pneumokokne upale pluća (29-31).

1.1.5. Klinička slika

Sepsa se klinički dijagnosticira ukoliko su u oboljelog prisutni znakovi akutne infekcije s novonastalim zatajenjem organa (2). Takvo stanje može dovesti do disfunkcije više organa (MODS od engl. *multiple organ dysfunction syndrome*), acidoze i smrti (32). Kliničke manifestacije sepse značajno variraju, a ovise o mjestu primarne infekcije, uzročnom mikroorganizmu, obrascu nastanka akutnog zatajenja organa, osnovnom zdravstvenom stanju bolesnika i vremenu koje je prošlo do početka liječenja (21).

Vrućica je obično prvi i najčešći znak sepse. Viša temperatura ujedno predstavlja i veću mogućnost bakterijemije u bolesnika (18). Eksperimentalni podatci pokazuju da vrućica može usporiti rast mikroorganizama i pojačati imunološki odgovor domaćina. Međutim, veliki utrošak energije prilikom povišene tjelesne temperature u bolesnika sa sepsom može i pogoršati ionako po život opasno stanje (33). U septičnih bolesnika se mogu naći i hipotermija kao i normalna tjelesna temperatura (18). Prema meta-analizi Rumbusa i sur. niža tjelesna temperatura pokazuje negativnu korelaciju s kliničkim ishodom sepse zbog nemogućnosti održavanja adekvatnog upalnog odgovora (34).

Tahikardija je definirana kao broj otkucaja veći od 90 u minuti, odnosno više od 2 SD iznad gornje granice normalnih vrijednosti za dob (4). Kao popratni nalaz vrućice, čest je znak u ovih bolesnika. Od ostalih hemodinamskih promjena, hipotenzija je najvažniji prediktor ishoda bolesti dok protrahirana hipotenzija dovodi do septičkog šoka (18).

Medijatori upale, nakupljanje laktata i povišena temperatura organizma uzrokuju stimulaciju centra za disanje u središnjem živčanom sustavu s posljedičnim razvojem tahipneje i respiracijske alkaloze. Ovo se događa dok su hemodinamske promjene još uvijek reverzibilne, ali ukoliko stanje nije na vrijeme prepoznato i adekvatno liječeno, progredira prema metaboličkoj acidozi s povećanim rizikom od smrtnog ishoda (18).

Koagulopatija sepse je dinamičan proces u kojemu prirodni antikoagulansi nisu regulirani, a ovisi o trajanju i težini bolesti. Aktivacija koagulacijskog sustava dovodi do potrošnje faktora zgrušavanja s posljedičnim razvojem diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Javljanje DIK-a također je povezano s većom stopom smrtnosti (35).

Akutno zatajenje organa najčešće zahvaća dišni i kardiovaskularni sustav. Zatajenje disanja obično se prezentira kao akutni respiratorni distress sindrom. ARDS se definira kao hipoksemija s obostranim infiltratima nekardijalnog podrijetla. S druge strane, disfunkcija kardiovaskularnog sustava se prvenstveno manifestira kao hipotenzija ili povišena razina laktata u serumu. Hipotenzija često perzistira unatoč volumskoj nadoknadi što zahtijeva uporabu vazopresora, a može doći i do razvoja srčanog zatajenja (21, 32, 36). Bubrezi i mozak su također često zahvaćeni. Akutno bubrežno zatajenje se očituje smanjenjem količine urina i povećanom razinom kreatinina u serumu te redovito zahtijeva liječenje nadomjesnom bubrežnom terapijom. Disfunkcija središnjeg živčanog sustava se tipično prezentira kao zatupljenost i delirij. Slikovna dijagnostika uglavnom ne prikazuje žarišne lezije dok je EEG obično promijenjen po tipu nefokalne encefalopatije. Mogu se javiti i polineuropatija i miopatija, posebno u bolesnika s produženim boravkom u jedinicama intenzivnog liječenja (21, 37). U oboljelih se još mogu javiti i paralitički ileus, povišene vrijednosti aminotransferaza, neregulirana glikemija, trombocitopenija, disfunkcija nadbubrežne žlijezde i poremećaj hormona štitne žlijezde (4).

1.1.6. Dijagnostika

Sepsa i septički šok su klinički sindromi definirani kombinacijom karakterističnih patofizioloških poremećaja, simptoma, znakova i laboratorijskih abnormalnosti. Ne postoji jedinstveni test kojim bi se uspostavila njihova dijagnoza (38).

1.1.6.1. SIRS

Sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS od engl. *systemic inflammatory response syndrome*) predstavlja pretjerani obrambeni odgovor organizma na endogeni ili egzogeni štetni podražaj kako bi on bio lokaliziran i uklonjen (39). Označava prisutnost dva ili više navedenih patoloških nalaza:

- tjelesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ili $<36^{\circ}\text{C}$
- srčana frekvencija $>90/\text{min}$
- frekvencija disanja $>20/\text{min}$ ili $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ (4,3 kPa)
- broja leukocita $>12\ 000/\text{mm}^3$ ili $<4\ 000/\text{mm}^3$ ili $>10\%$ nezrelih oblika (6)

Prema prvim definicijama iz 1991. godine, sepsa je smatrana rezultatom sustavnog upalnog odgovora na infekciju (6). Međutim, u kliničkoj praksi znakovi SIRS-a nisu dovoljno specifični niti dovoljno osjetljivi kako bi otkrili bolesnike s rizikom od razvoja zatajenja organa (4, 40). Također, svaki kriterij ne predstavlja jednak rizik za razvoj organske disfunkcije ili smrtni ishod (40). Stoga upotreba 2 ili više kriterija SIRS-a kao dijagnostičkog alata za otkrivanje sepse više nije u smjernicama za postavljanje same dijagnoze. Ipak, oni mogu ostati korisni u identifikaciji infekcije (2).

1.1.6.2. SOFA i qSOFA

SOFA (od engl. *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*) score važan je sustav bodovanja za postavljanje dijagnoze sepse (2). Prema toj ljestvici bodovi se dodjeljuju na temelju opsega disfunkcije 6 organskih sustava (Tablica 1), a akutni porast rezultata od 2 ili više bodova u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika sa sumnjom na infekciju ukazuje na postojanje sepse (2, 41).

SOFA score ima veću prognostičku točnost te bolju sposobnost predviđanja smrtnosti u jedinicama intenzivnog liječenja u usporedbi s kriterijima SIRS-a. Ovisno o početnoj razini rizika, bolesnicima sa SOFA score rezultatom od 2 ili više bodova utvrđen je 2 do 25 puta veći rizik od smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike s rezultatom manjim od 2 (3).

Tablica 1. SOFA score (2).

Sustav	Rezultat				
	0	1	2	3	4
Dišni					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) uz strojnu ventilaciju	<100 (13,3) uz strojnu ventilaciju
Koagulacijski					
Trombociti, x10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Jetra					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (204)
Kardiovaskularni	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin <5 ili dobutamin (bilo koja doza)*	Dopamin 5,1-15 ili adrenalin ≤0,1 ili noradrenalin ≤0,1*	Dopamin >15 ili adrenalin >0,1 ili noradrenalin >0,1*
Središnji živčani					
Glasgow Coma Scale rezultat (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Bubrežni					
Kreatinin, mg/dL (μmol/L)	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	>5,0 (440)
Mokrenje, mL/dan				<500	<200
Kratice: PaO ₂ , parcijalni tlak kisika; FiO ₂ , udio kisika u udahnutom volumenu; MAP, srednji arterijski tlak.			* Doze kateholamina se daju kao μg/kg/min najmanje 1 sat.		

Kako bi se pojednostavio izračun, uveden je pojam qSOFA (od engl. *quick* SOFA) koji uključuje:

- GCS (od engl. *Glasgow Coma Scale/Score*) ≤13
- sistolički tlak ≤100 mmHg
- frekvencija disanja ≥22/min (2)

Prisutnost dva ili više kriterija ukazuje na povećan rizik od smrti. Ovaj skraćeni sustav bodovanja nije namijenjen definiranju sepse, već služi kao pomoć kliničaru za identifikaciju bolesnika u većoj opasnosti od smrtnog ishoda čije bi stanje moglo zahtijevati veću pažnju (2).

1.1.6.3. Mikrobiologija

U velikog broja bolesnika otkrivanje bakterija u krvi ili drugim tjelesnim tekućinama može biti problem; djelomično zato što ovisi o volumenu uzorka, vremenu uzorkovanja, prethodnom empirijskom liječenju antibioticima, ali i prisutnosti održivih mikroorganizama (42, 43). U čak 30% slučajeva s postavljenom sumnjom na sepsu, patogen nikad nije identificiran, a infekcija se često dokazuje radiološki ili prema nalazima krvne slike (42). Važno je napomenuti da su lažno pozitivne hemokulture zbog kontaminacije (npr. *Staphylococcus epidermidis*) također česte, čak i uz pažljiv protokol (44). Ipak, rezultati istraživanja Nannan Panday i sur. pokazali su da je bolesnicima s pozitivnom hemokulturom češće zahvaćeno više organskih sustava uz veću stopu smrtnosti (45). Hemokultura ostaje jedno od važnijih ispitivanja u liječenju sepse. Identifikacija odgovornog mikroorganizma ili više njih usmjerava

daljnje korake u dijagnostici kako bi se utvrdilo žarište infekcije te omogućuje adekvatan izbor empirijske i specifične antibiotske terapije (46).

U bolesnika sa sumnjom na sepsu preporučuje se uzeti i urinokulturu te kulturu sputuma (odnosno aspirat traheje/bronha za bolesnike na mehaničkoj ventilaciji) ukoliko bolesnik ima promjena na rendgenogramu pluća (18).

1.1.6.4. Biomarkeri

Laboratorijski testovi mogu biti korisni kao nadopuna kliničkom pregledu. Liječnici bi trebali pratiti broj leukocita, razinu laktata, C-reaktivnog proteina, prokalcitonina, kao i bubrežnu funkciju, jetrene enzime te koagulacijske parametre (1).

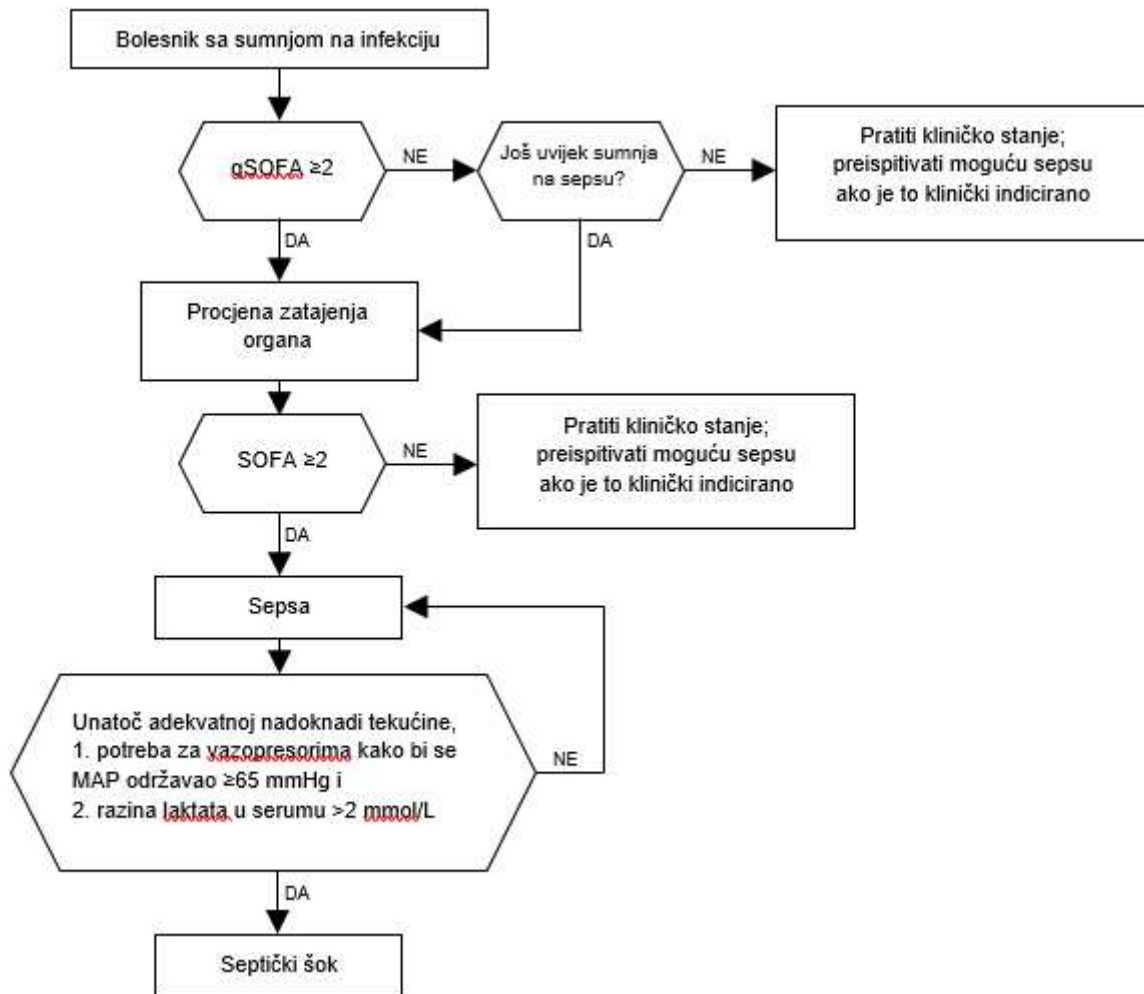
Povećana razina laktata važna je u ranoj dijagnozi, a ukazuje na hipoperfuziju tkiva i razvoj septičkog šoka. Uobičajena granična vrijednost za abnormalno visoku razinu laktata je 2 mmol/L, međutim Casserly i sur. za uključivanje u buduće kliničke studije preporučuju korištenje vrijednosti od 4 mmol/L (38, 47). Acido-bazni status bolesnika ovisi o stupnju laktacidoze, ali i o poremećaju ventilacije i perfuzije pluća (48).

Prokalcitonin (PCT) je peptidni prekursor kalcitonina, a proizvode ga parafolikularne stanice štitne žlijezde. Njegove su razine u zdravih pojedinaca gotovo nemjerljive (49). U istraživanju de Jong i sur. dokazano je da praćenje koncentracija PCT-a smanjuje trajanje liječenja i posljedično tome smrtnost bolesnika. Također, može koristiti liječnicima u odluci je li pretpostavljena infekcija uistinu bakterijska, što dovodi do točnije dijagnoze i racionalnijeg propisivanja antibiotika (50).

C-reaktivni protein (CRP) je biomarker koji je uobičajeno povišen u različitim upalnim stanjima poput infekcije, ali i reumatoloških bolesti (51). Osim uloge biomarkera, CRP djeluje kao dio obrambenog mehanizma domaćina protiv upale i invazije patogena (52). Međutim, CRP nije visoko specifičan za postavljanje dijagnoze sepse, a njegova razina u plazmi nije pouzdan pokazatelj stupnja sustavne upale (53). Ryoo i sur. su uvidjeli da je CRP bio prediktivniji pokazatelj smrtnog ishoda od PCT-a u bolesnika u septičkom šoku dok je povišenje oba parametra bilo povezano s najvećom stopom smrtnosti. Ipak, nijedan od ova dva parametra nije bio neovisan prediktor smrtnog ishoda te su potrebne daljnje studije kako bi se identificirali biomarkeri za ranu prognozu tih bolesnika (54).

Od ostalih laboratorijskih nalaza valja učiniti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku s brojem trombocita, kao i koagulacijske testove koji uključuju INR, fibrinogen, D-dimere ili razgradne produkte fibrina (18).

Na Slici 2 prikazan je algoritam provedbe opisanih kliničkih kriterija kako bi se identificirali bolesnici sa sepsom ili septičkim šokom.



Slika 2. Provedba kliničkih kriterija za identificiranje bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom (2).

1.1.7. Liječenje

Zbog različite kliničke slike, mogućih brojnih uzročnika te neizvjesnog ishoda, liječenje bolesnika sa sepsom za liječnika predstavlja veliki izazov (48).

Za početak treba postaviti venski put, uzeti krv i ostale odgovarajuće kulture te učiniti procjenu organske disfunkcije i hipoperfuzije tkiva (32, 55, 56).

U bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom potrebno je što brže otkriti izvor infekcije te, ukoliko je moguće, provesti potrebne intervencije kako bi se on stavio pod kontrolu (npr. drenažu apscesa, uklanjanje infektivnog nekrotičnog tkiva ili zaraženih uređaja itd.) (57).

Intravensku primjenu antibiotika treba započeti što je prije moguće (idealno unutar jednog sata) nakon prepoznavanja stanja sepse ili septičkog šoka (58). Naime, dokazano je da smrtnost bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom u jedinicama intenzivnog liječenja raste s kasnijim uvođenjem antibiotske terapije (59). Preporučuje se empirijska terapija širokog spektra s jednim ili više antimikrobnih lijekova kako bi se pokrili svi potencijalni uzročnici (bakterije, gljive i virusi). Nakon identifikacije patogena i njegove osjetljivosti na antimikrobne lijekove i/ili zabilježenog kliničkog poboljšanja bolesnika, potrebno je suziti empirijski uvedenu terapiju (deeskalacija antibiotske terapije). Doziranje antibiotika se provodi na temelju farmakokinetičkih, odnosno farmakodinamičkih principa i specifičnih svojstava lijeka (58). Važno je naglasiti da antibiotici nisu bezopasni; produljena upotreba antibiotika širokog spektra povezana je s antimikrobnom rezistencijom, infekcijom *Clostridium difficile*, pa čak i većom smrtnošću (60-62). Stoga bi se svakodnevno trebalo raspravljati o deeskalaciji antibiotske terapije. Iako duljina liječenja antibioticima ovisi o čimbenicima i bolesnika i patogena, primjena antibiotske terapije u trajanju od 7 do 10 dana primjerena je za većinu ozbiljnih infekcija sa sepsom i septičkim šokom. Kao što je već ranije spomenuto, uz slabu kvalitetu dokaza, praćenje vrijednosti prokalcitonina bi se moglo koristiti za skraćivanje primjene antimikrobne terapije u bolesnika sa sepsom (58).

Prema smjernicama, nadoknada tekućine se treba nastaviti ukoliko se statičkim ili dinamičkim mjerenjima nakon početne primjene pokaže hemodinamsko poboljšanje (32). Tekućina izbora prilikom nadoknade volumena u bolesnika sa sepsom ili septičkim šokom su kristaloidi. Kada bolesnici zahtijevaju znatne količine kristaloida, uz njih se mogu dati i albumini (58).

U bolesnika u septičkom šoku često je za održavanje perfuzijskog tlaka potrebna potpora vazopresorima. Srednji arterijski tlak od 65 mmHg početni je cilj u većine bolesnika na vazoaktivnoj potpori (1). Najnovije SSC (od engl. *Surviving Sepsis Campaign*) smjernice preporučuju noradrenalin kao vazopresor prve linije. Vazopresin ili epinefrin se mogu kombinirati s noradrenalinom za podizanje srednjeg arterijskog tlaka dok se vazopresin može koristiti s ciljem smanjenja doze noradrenalina. Dopamin se, kao alternativa noradrenalinu, daje samo odabranim bolesnicima (npr. bolesnici s niskim rizikom od tahiaritmija i apsolutnom ili relativnom bradikardijom). Dobutamin se može koristiti u bolesnika s perzistentnom hipoperfuzijom unatoč odgovarajućoj nadoknadi tekućine i korištenju vazopresora, a naročito ako je riječ o oštećenju funkcije srca povezanim sa sepsom. Ukoliko je moguće, u ovih bolesnika bi se arterijski tlak trebao pratiti invazivnim putem (58).

Ako nadoknada tekućine i vazoaktivna potpora nisu dovoljni za održavanje hemodinamske stabilnosti, može se uvesti terapija hidrokortizonom u dozi od 200 mg dnevno (58).

Kada dva uzastopna mjerenja glukoze u krvi pokazuju vrijednosti veće od 10 mmol/L, valja započeti terapiju inzulinom. Dok razine glikemije ne postanu stabilne, potrebno ih je pratiti svakih 1-2 sata, a potom svaka 4 sata u bolesnika na infuziji inzulina. Ciljana gornja vrijednost glukoze u krvi u bolesnika sa sepsom iznosi 10 mmol/L (58). Kontinuirana kontrola glikemije rezultira kraćim boravkom u jedinici intenzivnog liječenja, manjom učestalošću komplikacija i većom stopom preživljenja (48).

FDA (od engl. *Food and Drug Administration*) je za liječenje sepse kao dopunu standardne terapije odobrila aktivirani protein C nazvan drotrekogin α , koji dokazano smanjuje smrtnost za 6%. Kontraindiciran je u bolesnika koji su imali nedavni kirurški zahvat zbog komplikacija krvarenja, a zbog složenosti kriterija za uključivanje lijeka i njegove visoke cijene, mogu ga koristiti samo specijalisti intenzivne medicine i infektologije (18).

1.2. POREMEĆAJI TERMOREGULACIJE

Smatra se da normalna temperatura ljudskog organizma iznosi 37°C, no u zdravih pojedinaca ona može varirati i do 1°C (63).

1.2.1. Febrilitet

Vrućica se definira kao temperatura termoregulacijskog središta od 38,3°C naviše, bez obzira na uzrok (63). Povišena temperatura je čest nalaz u jedinicama intenzivnog liječenja, a pogađa do 70% bolesnika (64). Sepsa je uzrok do 74% slučajeva vrućice u hospitaliziranih bolesnika (65).

1.2.1.1. Patogeneza i klinička slika

Endogeni pirogeni (IL-1, IL-6, TNF- α), koji se u stanicama monocitne loze i neutrofilima proizvode spontano ili pobudom egzogenim pirogenima (npr. mikroorganizmi, lijekovi) djeluju na termoregulacijsko središte dovodeći do nastanka vrućice. Naime, IL-1 i TNF- α pokreću sintezu prostaglandina E₂ (PGE₂) u *organum vasculosum laminae terminalis* (OVLT), što osjetljivost termostata u preoptičkoj jezgri hipotalamusa podešava na višu (febrilnu) razinu (66, 67). Endotoksini gram-negativnih bakterija također mogu potaknuti i perifernu proizvodnju PGE₂ u Kupfferovim stanicama u jetri (68). Stvarna tjelesna temperatura tada je niža od novopodešene vrijednosti u termoregulacijskom središtu pa se snažno pobuđuju mehanizmi pojačanog stvaranja i smanjenog izdavanja topline. Metabolička termogeneza se očituje u pojačavanju metaboličkih procesa za 5-8 puta. Srčana frekvencija povećava se za 8-10 otkucaja u minuti za svaki stupanj Celzija, a podražuje se i respiracijsko središte što može dovesti do razvoja respiracijske alkaloze. Javlja se i tresavica kao znak mehaničke termogeneze. Ovaj stadij porasta tjelesne temperature naziva se *stadium incrementi*. Nakon što je tjelesna temperatura dosegla vrijednost kao u termoregulacijskom središtu, nastupa *stadium acmes* koji označava razdoblje ravnoteže između stvaranja i izdavanja topline, ali na višoj razini nego li je to bilo u normotermiji. Prestankom djelovanja uzročnog čimbenika u završnoj fazi bolesti, razina podešenosti termoregulacijskog središta se vraća u raspon normotermije aktivirajući mehanizme pojačanog izdavanja topline s posljedičnom vazodilatacijom i jakim znojenjem (66).

1.2.1.2. Liječenje

Kontrola vrućice široko se primjenjuje u jedinicama intenzivnog liječenja, pretežito u bolesnika s infekcijama (33).

Standardni antipiretici poput acetilsalicilne kiseline i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) inhibicijom ciklooksigenaze smanjuju proizvodnju prostaglandina E₂ dok paracetamol i metamizol suzbijaju vrućicu putem središnjih mehanizama koji još nisu u potpunosti shvaćeni. Ipak, valja imati na umu da antipiretici uz svoje specifične toksične učinke, mogu oslabiti imunološki odgovor domaćina i pridonijeti pogoršanju konačnog ishoda bolesnika (69).

Osim što smanjuju sintezu i sprječavaju oslobađanje prostaglandina, kortikosteroidi djeluju i na leukocite smanjujući im pokretljivost i sposobnost stvaranja endogenih pirogena (66).

Prema istraživanju Schortgena i sur. površinsko hlađenje može smanjiti potrebu za vazopresorima i poboljšati rano preživljenje u bolesnika u septičkom šoku, međutim zahtijeva sedaciju kako bi se izbjegli štetni učinci drhtanja (70).

1.2.2. Hipotermija

Iako je vrućica najčešće povezana sa sepsom, snižena tjelesna temperatura se spontano javlja u 10-35% septičnih bolesnika u trenutku prijema i u dodatnih 30% bolesnika tijekom boravka u jedinici intenzivnog liječenja (71, 72). Wiewel i sur. su pokazali da je hipotermija povezana s dvostrukim povećanjem smrtnosti u usporedbi s bolesnicima koji imaju povišenu tjelesnu temperaturu (71). Razlog tome treba tražiti u težem stanju septičnih bolesnika koji su razvili hipotermiju u odnosu na one koji nisu (73). Ipak, ideji da snižena temperatura u sepsi odražava stupanj organske disfunkcije protivi se nalaz da je hipotermija u bolesnika koji nisu podvrgnuti aktivnom zagrijavanju, privremen i samoograničavajuć odgovor koji postaje rijedak u satima prije smrtnog ishoda kada je disfunkcija organa maksimalna (72).

Stajališta o spontanoj hipotermiji i aktivnom zagrijavanju bolesnika sa sepsom su različita te je potrebno definirati smjernice kako postupati s ovom skupinom bolesnika (74).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

Primarni cilj ovog istraživanja je utvrditi dinamiku kretanja tjelesne temperature tijekom prva 72 sata u bolesnika u septičkom šoku i ustanoviti postoje li razlike između preživjelih i preminulih bolesnika.

Sekundarni ciljevi ovog istraživanja su analizirati laboratorijske nalaze, nalaze hemokultura, primjenu antipiretske terapije i osnovno zdravstveno stanje (komorbiditete) bolesnika u septičkom šoku te vidjeti postoje li razlike među skupinama preživjelih i preminulih bolesnika. Nadalje, cilj nam je i ustanoviti koje vrste infekcija uzrokuju najveći piretski odgovor domaćina, kao i utvrditi postoji li utjecaj komorbiditeta na tjelesnu temperaturu bolesnika.

2.2. Hipoteze

1. Umjereno povišena tjelesna temperatura povezana je s boljim preživljenjem bolesnika u septičkom šoku dok visoka tjelesna temperatura, hipotermija, kao i veći raspon temperaturnih vrijednosti povećavaju rizik od smrtnog ishoda.
2. Postoji pozitivna korelacija između serumskih razina laktata, prokalcitonina i C-reaktivnog proteina i rizika od smrtnog ishoda u bolesnika u septičkom šoku.
3. Postojanje komorbiditeta u bolesnika u septičkom šoku povezano je sa slabijim piretskim odgovorom domaćina i smanjenom stopom preživljenja.
4. Infekcija gram-negativnim uzročnicima povezana je s razvojem više temperature u odnosu na gram-pozitivne uzročnike.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je u Jedinici intenzivnog liječenja Firule Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Split (KBC). U istraživanje je uključeno 139 bolesnika kojima je u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2020. godine pri prijemu ili tijekom boravka u JIL-u postavljena dijagnoza septičkog šoka (kriteriji uključanja: potreba za vazopresorima i porast koncentracije laktata u krvi; kriteriji isključenja: bolesnici koji su imali znakove sepse bez znakova septičkog šoka i bolesnici s nedovoljnim brojem podataka).

3.2. Metode istraživanja

Podatci su prikupljeni pretraživanjem pismohrane povijesti bolesti Jedinice intenzivnog liječenja Firule Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split.

Izvodom iz povijesti bolesti bolesnici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom na konačni ishod liječenja (preživjeli ili smrtni ishod).

Dinamika kretanja tjelesne temperature analizirana je samo u onih bolesnika u kojih je septički šok trajao bar 72 sata prije pozitivnog ili negativnog ishoda (ukupno 80 bolesnika). Unutar skupina preživjelih i preminulih bolesnika bilježili smo vrijednosti temperature pri razvoju šoka te svakih 6 sati do ukupno 72 sata od razvoja šoka. Također smo odredili maksimalnu i minimalnu temperaturu unutar ta 72 sata, kao i njihovu razliku. Bolesnicima kojima je zabilježena nemjerljiva vrijednost, za minimalnu temperaturu uzeta je najniža izmjerena.

Skupine su još uspoređene i s obzirom na:

- demografske podatke (dob, spol)
- laboratorijske nalaze (laktati, prokalcitonin, CRP, leukociti)
- nalaze hemokultura (G+, G-, miješani uzročnici)
- liječenje antipireticima
- određene komorbiditete bolesnika (kriteriji bolesnika s komorbiditetima: stariji od 80 godina, onkološki bolesnici, bolesnici s kroničnim bubrežnim zatajenjem, cirozom jetre te dijabetičari s bar još jednim kroničnim stanjem poput hipertenzije, srčanog zatajenja ili pretilosti)

3.3. Etička načela

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbi o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 – 2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje rješenjem broj 2181-147-01/06/M.S.-20-02.

3.3. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podatci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta i Microsoft Excel za izradu tabličnog prikaza. Kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetički prosjek sa standardnom devijacijom ili kao medijan s interkvartilnim rasponom. Diskretne varijable su prikazane kao postotak. Za testiranje razlika u kontinuiranim varijablama koristio se t-test za neuparene uzorke dok se za testiranje razlika u udjelima koristio Fisherov egzaktni test. U svrhu modeliranja vremenske dinamike koristila se linearna regresija. Za grafički prikaz i numeričke analize korišten je Programski paket GraphPad Prism 9.1 (GraphPad Software, LaJolla, CA, SAD). Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0.05$.

4. REZULTATI

Demografska obilježja promatrane populacije

Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 139 bolesnika od kojih je njih 39 preživjelo i 100 preminulo. Od ukupnog broja bolesnika, 98 su bili muškarci, a 41 žene. Među preživjelima, 24 bolesnika su bili muškog, a 15 ženskog spola, dok su preminula 74 muškarca i 26 žena.

Medijan dobi svih ispitanika bio je 66 godina s interkvartilnim rasponom od 58 do 74 godine. Preživjeli bolesnici su imali medijan starosti od 63 godine s interkvartilnim rasponom od 54 do 73 godine, dok su preminuli bili stari 63 godine s interkvartilnim rasponom od 59 do 74 godine. Vremensku točku od 72 sata trajanja septičkog šoka dosegla su 34 bolesnika koja su u konačnici preživjela te 46 bolesnika koji su preminuli, ukupno 80 bolesnika.

Temperaturne i laboratorijske vrijednosti

Analizom podataka ukupnog broja bolesnika nisu pronađene statistički značajne razlike u promatranim temperaturnim i laboratorijskim vrijednostima između preživjelih i preminulih bolesnika, osim u maksimalnim vrijednostima laktata ($3,9 \pm 3,7$ u preživjelih vs. $8,0 \pm 5,4$ mmol/L u preminulih bolesnika, $P < 0,001$), minimalnim pH vrijednostima ($7,24 \pm 0,12$ u preživjelih vs. $7,12 \pm 0,17$ u preminulih bolesnika, $P < 0,001$) te maksimalnim vrijednostima CRP-a ($326,9 \pm 98,9$ u preživjelih vs. $269,9 \pm 137,8$ mg/L u preminulih bolesnika, $P = 0,020$) (Tablica 2).

Tablica 2. Temperaturne i laboratorijske vrijednosti u skupinama preživjelih i preminulih bolesnika.

Varijable	Preživjeli	Preminuli	<i>P</i> *
T max (°C)	$37,6 \pm 1,0$	$38,0 \pm 1,5$	0,082
T min (°C)	$35,6 \pm 0,7$	$35,9 \pm 1,2$	0,185
ΔT (°C)	$2,0 \pm 0,9$	$2,2 \pm 1,1$	0,402
Laktati max (mmol/L)	$3,9 \pm 3,7$	$8,0 \pm 5,4$	<0,001
Prokalcitonin max (µg/L)	$49,1 \pm 55,7$	$46,2 \pm 49,8$	0,779
CRP max (mg/L)	$326,9 \pm 98,9$	$269,9 \pm 137,8$	0,020
Leukociti max ($\times 10^9$)	$18,2 \pm 7,2$	$20,0 \pm 13,8$	0,438
Trombociti min ($\times 10^9$)	$131,8 \pm 92,5$	$131,2 \pm 117,8$	0,978
pH min (-log [H ⁺])	$7,24 \pm 0,12$	$7,12 \pm 0,17$	<0,001

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija

* t-test za neuparene uzorke

Komorbiditeti

Bolesnike smo podijelili u dvije skupine s obzirom na postojanje određenih komorbiditeta (stariji od 80 godina, onkološki bolesnici, bolesnici s kroničnim bubrežnim zatajenjem, cirozom jetre te dijabetičari s bar još jednim kroničnim stanjem poput hipertenzije, srčanog zatajenja ili pretilosti). Od 39 preživjelih bolesnika, navedene komorbiditete smo našli u njih 17 (43,6%), odnosno u 56 od ukupno 100 bolesnika sa smrtnim ishodom (56%).

Analizom preživjelih i preminulih bolesnika unutar skupine s određenim komorbiditetima i skupine bez navedenih komorbiditeta dobili smo rezultate prikazane u Tablicama 3 i 4. U skupini bolesnika s komorbiditetima prosječna maksimalna izmjerena vrijednost laktata bila je statistički značajno viša u preminulih bolesnika ($4,6 \pm 4,5$ u preživjelih vs. $8,0 \pm 4,9$ mmol/L u preminulih bolesnika, $P=0,013$) dok je prosječna minimalna pH vrijednost bila značajno niža ($7,24 \pm 0,12$ u preživjelih vs. $7,11 \pm 0,16$ u preminulih bolesnika, $P=0,002$). U skupini bez komorbiditeta, osim značajno različitih navedenih laboratorijskih parametara (maksimalna vrijednost laktata: $3,3 \pm 2,8$ u preživjelih vs. $7,9 \pm 6,1$ mmol/L u preminulih bolesnika, $P=0,002$, minimalni pH: $7,23 \pm 0,13$ u preživjelih vs. $7,15 \pm 0,17$ u preminulih bolesnika, $P=0,039$), nađena je i statistički značajno veća prosječna vrijednost maksimalno izmjerene temperature u preminulih bolesnika ($37,7 \pm 0,9$ u preživjelih vs. $38,4 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$ u preminulih bolesnika, $P=0,035$).

Tablica 3. Temperaturne i laboratorijske vrijednosti u skupinama preživjelih i preminulih bolesnika s određenim komorbiditetima.

Varijable	Preživjeli	Preminuli	P*
T max (°C)	37,5 ± 1,1	37,8 ± 1,4	0,526
T min (°C)	35,5 ± 0,9	35,6 ± 0,8	0,839
ΔT (°C)	2,0 ± 0,9	2,2 ± 1,2	0,539
Laktati max (mmol/L)	4,6 ± 4,5	8,0 ± 4,9	0,013
Prokalcitonin max (μg/L)	33,0 ± 39,6	48,1 ± 49,9	0,288
CRP max (mg/L)	299,3 ± 118,6	270,8 ± 131,5	0,428
Leukociti max (x10 ⁹)	19,0 ± 7,6	18,6 ± 11,8	0,894
Trombociti min (x10 ⁹)	157,4 ± 113,5	132,2 ± 123,0	0,455
pH min (-log [H ⁺])	7,24 ± 0,12	7,11 ± 0,16	0,002

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

* t-test za neuparene uzorke

Tablica 4. Temperaturne i laboratorijske vrijednosti u skupinama preživjelih i preminulih bolesnika bez navedenih komorbiditeta.

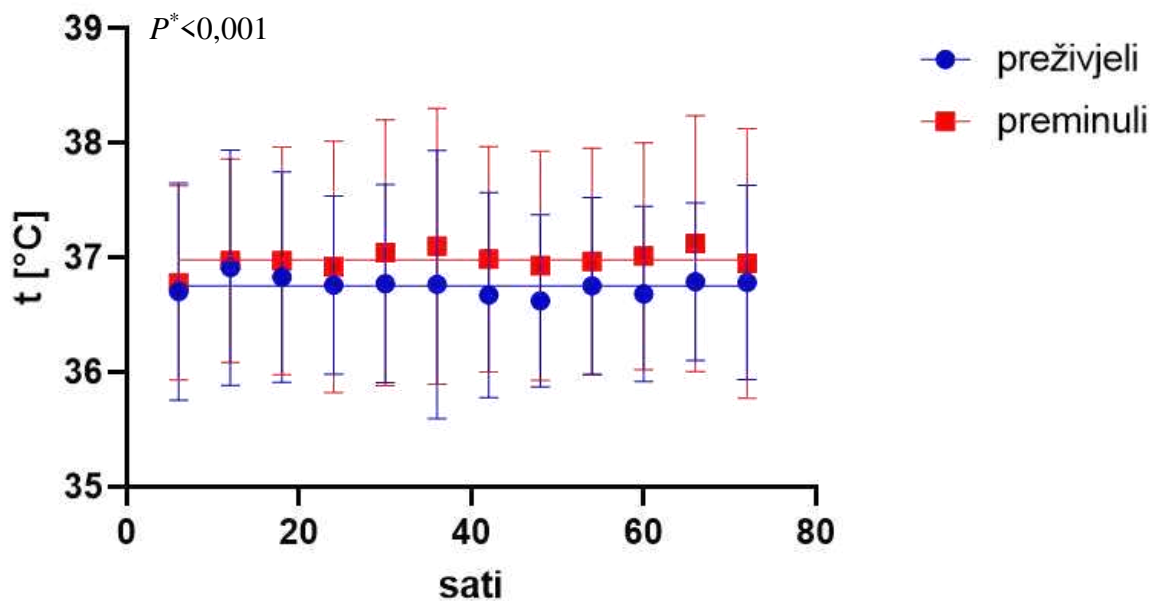
Varijable	Preživjeli	Preminuli	P*
T max (°C)	37,7 ± 0,9	38,4 ± 1,5	0,035
T min (°C)	35,7 ± 0,6	36,3 ± 1,5	0,073
ΔT (°C)	2,0 ± 0,8	2,1 ± 1,1	0,625
Laktati max (mmol/L)	3,3 ± 2,8	7,9 ± 6,1	0,002
Prokalcitonin max (μg/L)	61,1 ± 63,6	45,0 ± 50,4	0,301
CRP max (mg/L)	348,3 ± 76,6	268,7 ± 146,8	0,020
Leukociti max (x10 ⁹)	17,5 ± 6,9	21,7 ± 16,0	0,245
Trombociti min (x10 ⁹)	112,0 ± 68,7	130,0 ± 112,2	0,495
pH min (-log [H ⁺])	7,23 ± 0,13	7,15 ± 0,17	0,039

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

* t-test za neuparene uzorke

Bolesnici u kojih je septički šok trajao bar 72 sata

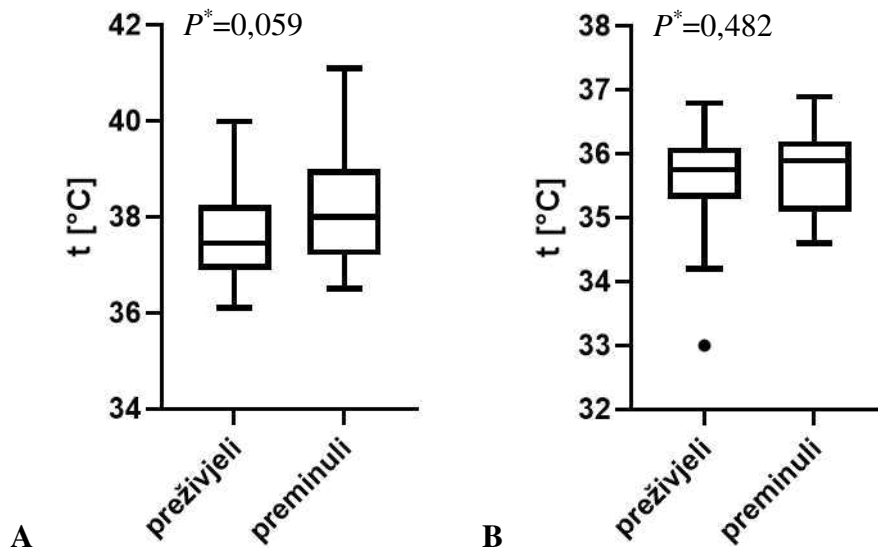
U ukupno 80 bolesnika (34 preživjelih i 46 preminulih) septički šok je trajao bar 72 sata prije pozitivnog ili negativnog ishoda te je u tih bolesnika analizirana dinamika kretanja tjelesne temperature. Srednje vrijednosti svih mjerenja bile su više u preminulih ($37,0 \pm 0,8^\circ\text{C}$) u odnosu na preživjele bolesnike ($36,8 \pm 0,7^\circ\text{C}$) uz statističku značajnost $P < 0,001$ (Slika 3).



Slika 3. Dinamika kretanja temperature u 72 sata.

* t-test za neuparene uzorke

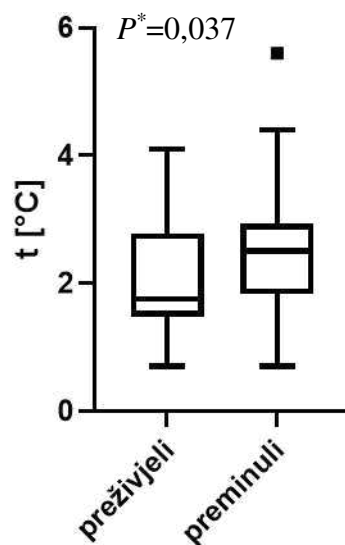
Prosječna maksimalna izmjerena temperatura u preživjelih iznosila je $37,7 \pm 1,0$ dok je vrijednost izmjerena u preminulih bolesnika bila $38,2 \pm 1,2^{\circ}\text{C}$ ($P=0,059$) (Slika 4A). Prosječna minimalna temperatura u preživjelih iznosila je $35,6 \pm 0,7$; odnosno $35,7 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$ u bolesnika sa smrtnim ishodom ($P=0,482$) (Slika 4B).



Slika 4. Maksimalne (A) i minimalne (B) temperature u 72 sata.

* t-test za neuparene uzorke

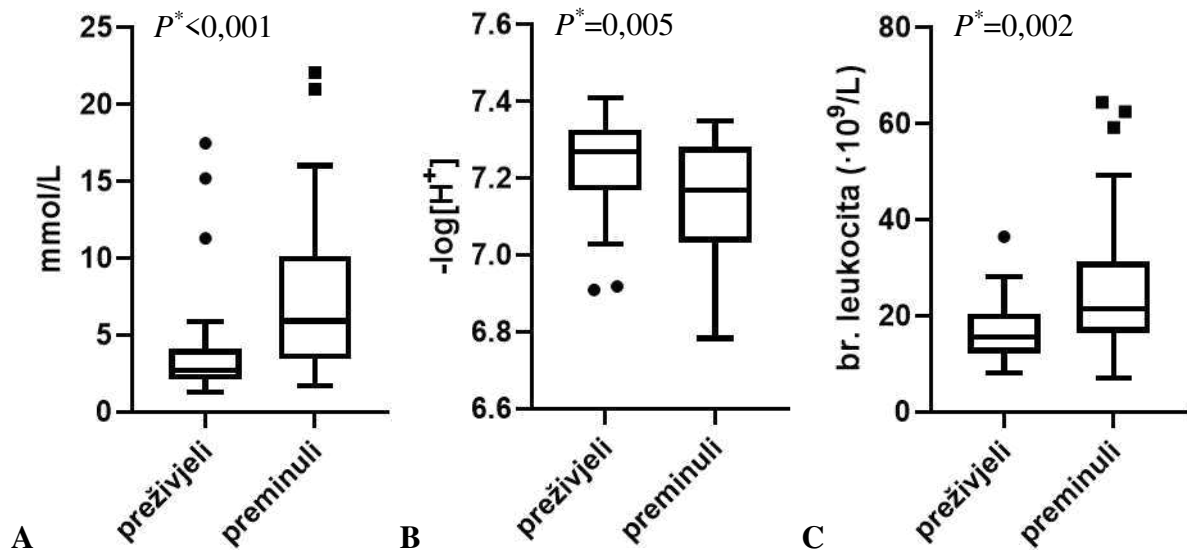
Na Slici 5 prikazan je graf s razlikama maksimalne i minimalne tjelesne temperature među skupinama preživjelih i preminulih bolesnika. Prosječna razlika u preživjelih bila je $2,1 \pm 0,9$, a u bolesnika sa smrtnim ishodom $2,4 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ ($P=0,037$).



Slika 5. Razlika maksimalne i minimalne temperature u 72 sata.

* t-test za neuparene uzorke

Od laboratorijskih vrijednosti u bolesnika koji su u šoku bili bar 72 sata, značajne razlike između preživjelih i preminulih bolesnika nađene su u maksimalnim vrijednostima laktata ($3,9 \pm 3,6$ u preživjelih vs. $7,4 \pm 4,8$ mmol/L u preminulih bolesnika, $P < 0,001$) (Slika 6A) minimalnim pH vrijednostima ($7,24 \pm 0,13$ u preživjelih vs. $7,15 \pm 0,14$ u preminulih bolesnika, $P = 0,005$) (Slika 6B), ali i u maksimalnim vrijednostima leukocita ($17,1 \pm 6,3$ u preživjelih vs. $25,3 \pm 13,5 \times 10^9/L$ u preminulih bolesnika, $P = 0,002$) (Slika 6C).

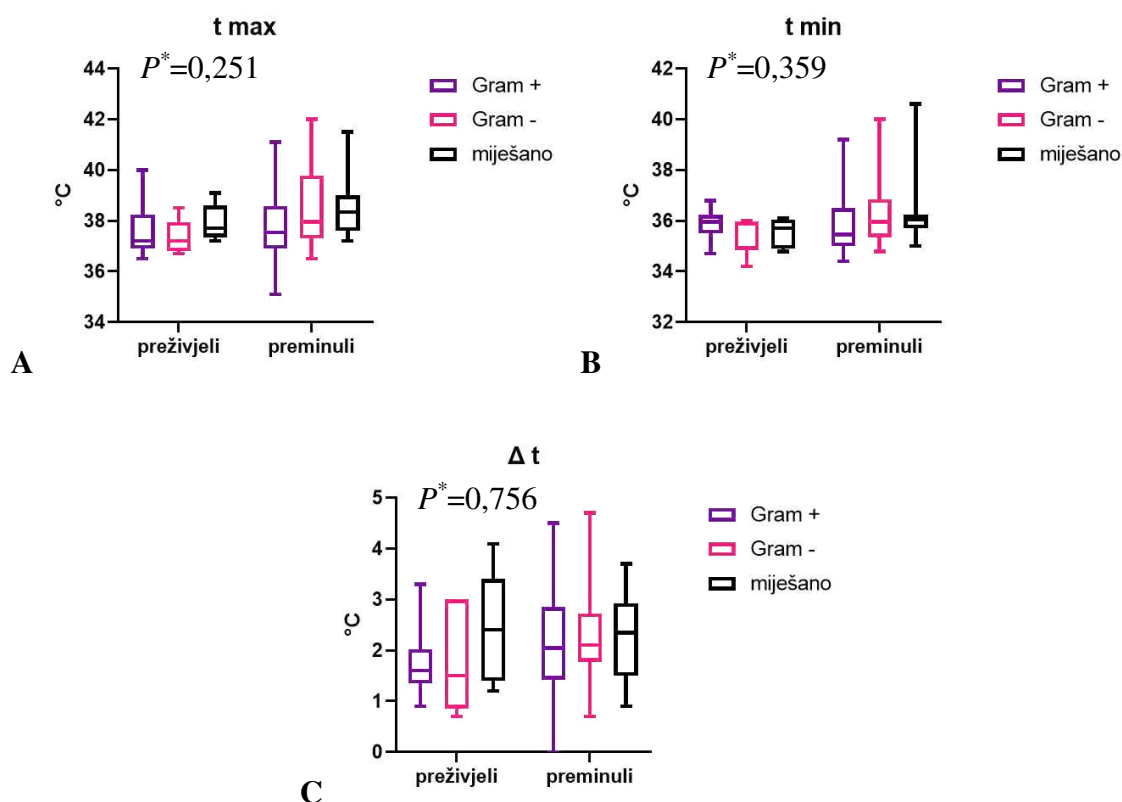


Slika 6. Statistički značajne laboratorijske vrijednosti u bolesnika u kojih je septički šok trajao bar 72 sata.

* t-test za neuparene uzorke

Nalazi hemokultura

Prilikom određivanja uzročnika sepse, u analizu su uzeti samo oni mikroorganizmi koji su izolirani iz hemokultura. Potencijalni uzročnici iz urinokulture, aspirata traheje/bronha i drugih uzoraka nisu analizirani zbog nepoznate jačine utjecaja na razvoj septičkog šoka. U skupini preživjelih bolesnika pozitivnu hemokulturu je imalo 61,5% bolesnika, odnosno 64% u skupini bolesnika sa smrtnim ishodom. Gram-pozitivne infekcije su zauzimale udio od 30,2% (35,9% preživjelih i 28% preminulih), gram-negativne 13,7% (12,8% preživjelih i 14% preminulih), a miješane 19,4% (12,8% preživjelih i 22% preminulih) u ukupnom broju bolesnika u septičkom šoku. Na slici 7 prikazane su temperaturne vrijednosti u bolesnika prema nalazima hemokulture. U preminulih bolesnika najveće vrijednosti temperature su nađene kod gram-negativnih i miješanih infekcija (maksimalna temperatura u gram-pozitivnih iznosila je $37,9 \pm 1,4$; $38,6 \pm 1,8$ u gram-negativnih i $38,5 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$ u miješanih infekcija uz P vrijednost od 0,251).



Slika 7. Temperaturne vrijednosti prema nalazima hemokulture.

* t-test za neuparene uzorke

Antipiretska terapija

Analizom primjene antipiretika među skupinama preživjelih i preminulih bolesnika (ukupno 139 bolesnika), nađeno je da je u skupini preživjelih bolesnika antipiretsku terapiju dobivalo 9 bolesnika (23,1%), a u skupini sa smrtnim ishodom njih 33 (33%).

5. RASPRAVA

Vrućica je osnovni odgovor organizma izazvan infektivnim ili neinfektivnim procesom. Ravnoteža između njene korisnosti i štetnosti u septičnih bolesnika u JIL-u je složena. Ona ovisi o stadiju i ozbiljnosti infekcije, intenzitetu imunološkog odgovora, opsegu kolateralnog oštećenja izazvanog sustavnim upalnim odgovorom, kao i o osnovnoj fiziološkoj rezervi bolesnika (75).

Ovo istraživanje pokazalo je da postoji statistički značajna razlika u dinamici kretanja tjelesne temperature tijekom prva 72 sata između preživjelih i preminulih bolesnika u septičkom šoku. Naime, prosječne temperaturne vrijednosti preminulih bolesnika u kojih je septički šok trajao bar 72 sata, u svakom su mjerenju bile više u odnosu na prosječne temperature preživjelih bolesnika. Period od 72 sata je uzet kako bi se dobio određeni kontinuitet krivulja u ovih bolesnika, a po uzoru na veliku studiju Bhavanija i sur. koji su identificirali i utvrdili 4 podfenotipa bolesnika sa sepsom prema temperaturnim krivuljama kroz prva 72 sata od razvoja sepse. Najbolje preživljenje su imali bolesnici s vrućicom u kojih je ona brzo padala, dok su najveću smrtnost imali bolesnici koji su bili u hipotermiji ili kontinuirano visoko febrilni. Krivulja kretanja prosječnih temperaturnih vrijednosti je donekle usporediva, a to pripisujemo značajno većem broju ispitanika u navedenom istraživanju (76). I u našoj je studiji skupina preminulih bolesnika imala češće izmjerene visoke temperature u kontinuitetu; to je i razlog za statistički značajnu razliku u srednjim vrijednostima svih mjerenja.

Prosječna razlika maksimalne i minimalne temperature u svim slučajevima također je bila veća u bolesnika sa smrtnim ishodom. Naši nalazi mogu se usporediti s rezultatima istraživanja koje su Wu i sur. proveli na 635 bolesnika u septičkom šoku gdje su pokazali da više vrijednosti maksimalne, kao i veća razlika između maksimalne i minimalne temperature dobro koleriraju s 21-dnevnom smrtnošću ispitanika. Ipak, oni nalaze povezanost nižih minimalnih temperaturnih vrijednosti sa smrtnim ishodom što u našoj studiji nije bio slučaj. Nadalje, temperaturne vrijednosti unutar 24 sata nisu se mogle povezati s prognozom bolesnika u septičkom šoku što nam govori da duže praćenje donosi i jasnije zaključke (77). Launey i sur. navode da je krajnji učinak vrućice određen ravnotežom između ubrzanog uklanjanja patogena i kolateralne ozljede tkiva. Ipak, kada se radi o iznimno visokim temperaturama ($>40^{\circ}\text{C}$), štetni metabolički/upalni učinak vrućice može nadjačati onaj povoljan imunomodulatorni (75).

Spomenuti obrazac kretanja ekstremnih vrijednosti jedino nije zabilježen u bolesnika s komorbiditetima. Naime, bolesnici s narušenim osnovnim zdravstvenim stanjem pokazali su slabiji piretski odgovor u odnosu na one bez značajnih komorbiditeta. To se može obrazložiti

oslabljenim imunološkim odgovorom bolesnika kojima je narušeno primarno zdravstveno stanje. Ovaj rezultat usporediv je s rezultatima ranije navedene studije Bhavanija i sur. u kojoj su septični bolesnici s najnižom tjelesnom temperaturom bili najstariji s najviše podležećih bolesti, a također su imali i najniže vrijednosti upalnih parametara i posljedično najvišu stopu bolničke smrtnosti (76). Naše istraživanje ne pokazuje značajnu razliku u godinama između preživjelih i preminulih bolesnika, a Rowe i sur. su istaknuli da ostali čimbenici poput popratnih bolesti, kognitivnih oštećenja i funkcionalnog statusa bolesnika, utječu na ishod više negoli sama dob. Ipak, u njihovoj studiji starost iznad 65 godina pokazala se kao rizični čimbenik za razvoj sepse u bolesnika. Prepoznavanje, dijagnosticiranje i liječenje sepse u ovih osoba i dalje ostaje izazov za kliničare, a malo se studija usredotočuje upravo na starije osobe s više popratnih bolesti te su potrebna daljnja istraživanja za nova i produbljena saznanja o imunopatofiziologiji odgovora na sepsu u ovih bolesnika (78).

Što se tiče uzročnika sepse, analizirali smo samo one izolirane u hemokulturama bolesnika. Važno je naglasiti da smo ovime smanjili broj bolesnika uključenih u taj dio istraživanja i smanjili mogućnost šire primjene rezultata, ali i isključili mogućnost pogrešne procjene uzročnika. Gram-pozitivne infekcije su imale najveći udio u ukupnom broju bolesnika u septičkom šoku kako među preživjelim, tako i među preminulim bolesnicima. Na drugom mjestu su se našle miješane infekcije (gram-pozitivni i gram-negativni izolati) dok je najmanji postotak septičkog šoka bio uzrokovan gram-negativnim mikroorganizmima. Miješane infekcije su imale najviše prosječne vrijednosti temperature kao i najveće razlike u ekstremima, ali bez statističkog značaja. S druge strane, preminuli bolesnici s gram-pozitivnim infekcijama imali su najnižu maksimalnu i minimalnu prosječnu temperaturu, kao i najmanju prosječnu razliku ovih dviju vrijednosti. Ovaj rezultat se djelomično može potvrditi rezultatima studije Abea i sur. u kojoj autori nalaze značajno veću incidenciju gram-negativne bakterijemije u bolesnika sa septičkim šokom u odnosu na bolesnike sa sepsom. Nalaz gram-negativnih izolata u hemokulturama je povezan s većom koncentracijom upalnih parametara (poput CRP-a), a sve to upućuje na jači upalni odgovor na gram-negativne mikroorganizme u skladu s kojim može ići i razvoj više tjelesne temperature (79). Ovakva opažanja sugeriraju različito imunopatofiziološko ponašanje organizma s gram-negativnom bakterijemijom što može utjecati na kliničke ishode bolesnika, te su potrebna daljnja istraživanja razlika u mehanizmima virulencije između gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, ali i novih biomarkera i kliničkih znakova u bakterijemijama uzrokovanim različitim vrstom uzročnika.

Pojedini naši bolesnici koji su razvili temperaturu veću od 38°C primali su antipiretsku terapiju (Perfalgan, Naklofen, Voltaren). Postavilo se pitanje značajnosti utjecaja antipiretske terapije na dobivene temperaturne vrijednosti i krivulje. Kako bismo otklonili tu mogućnost, bilježili smo koji su bolesnici bili liječeni antipireticima i dobili da je u skupini preživjelih bolesnika njih 23,1% primalo neki lijek iz ove skupine dok je u skupini bolesnika sa smrtnim ishodom taj udio iznosio 33%. Premda je nešto veći postotak bolesnika liječenih antipireticima u skupini preminulih, tu razliku ne smatramo značajnom za rezultate. Nadalje, krivulja prosječnih temperaturnih vrijednosti bolesnika sa smrtnim ishodom kroz čitavo razdoblje od 72 sata kreće se iznad krivulje preživjelih bolesnika (Slika 3). Zbog toga smatramo da je dobivena razlika u piretskom odgovoru među skupinama realna te bi ona, i kada bismo uklonili potencijalni utjecaj antipiretika, mogla biti samo veća. Stajalište da antipiretska terapija nema značajan utjecaj na kretanje temperaturnih krivulja, a time ni na smrtni ishod, izneseno je i u studiji Bhavanija i sur. u kojoj primjena paracetamola nije utjecala na podskupine septičnih bolesnika (76). Young i sur. su u svom istraživanju na 700 febrilnih ispitanika u JIL-u s dokazanom ili suspektom infekcijom pokazali da, premda je paracetamol imao umjeren učinak u smanjenju tjelesne temperature bolesnika, nije bilo značajne razlike u duljini boravka u JIL-u kao ni u konačanom ishodu između bolesnika koji su dobivali paracetamol i onih koji su dobivali placebo. Međutim, među preminulim bolesnicima nađen je duži boravak u JIL-u, odnosno duže preživljenje, u bolesnika koji su primali antipiretik u odnosu na one koji su primali placebo (80). Prema istraživanju Yang i sur. suzbijanje vrućice ka nižim vrijednostima (36,0-37,5°C) u bolesnika u septičkom šoku u odnosu na kontrolu u višem rasponu (37,5-38,3°C) može biti i štetno zbog pogoršanja perfuzije tkiva (81). Valja naglasiti da bi se liječenje vrućice trebalo razlikovati ovisno o profilu i težini bolesti. Doyle i sur. navode da je kontrola povišene tjelesne temperature sigurna u septičkom šoku u odsutnosti srčanog zastoja i akutne ozljede mozga, ali ostaje kontroverzna u sepsi (82). Zaključno, razumijevanje patofizioloških mehanizama u podlozi ovakvih zapažanja zahtijeva daljnja istraživanja.

Naše je istraživanje na više načina pokazalo da maksimalna vrijednost laktata kao i minimalna pH vrijednost mogu biti prediktivni čimbenici za konačan ishod bolesnika u septičkom šoku. Naime, statističkom analizom bilježenih parametara dokazali smo da se maksimalna vrijednost laktata i minimalna pH vrijednost značajno razlikuju među skupinama preživjelih i umrlih bolesnika ($P < 0,001$). Navedeni parametri su se statistički značajno razlikovali i među skupinama preživjelih i preminulih u kojih je septički šok trajao bar 72 sata kao i među skupinama preživjelih i preminulih bolesnika neovisno o postojanju komorbiditeta.

Nalazi slični našima nađeni su u retrospektivnoj studiji Innocenti i sur. na 268 septičnih bolesnika prema kojoj su više razine laktata, ali i usporen pad u vrijednostima, povezani s većom smrtnošću (83), a do tih zaključaka su došli i Yang i sur., samo na populaciji koja se sastojala isključivo od bolesnika u septičkom šoku (84).

Prokalcitonin i C-reaktivni protein se nisu pokazali kao klinički značajni parametri za korelaciju sa smrtnošću. Štoviše, vrijednosti CRP-a bile su značajno više u preživjelih negoli u bolesnika sa smrtnim ishodom. Ovakvi nalazi nisu u skladu s dosada provedenim studijama te prije pokušaja objašnjena patofiziologije u njihovoj pozadini, razlog treba tražiti u relativno malom broju ispitanika na kojima je izvršena analiza. Nadalje, mogući uzrok ovakvim rezultatima je i manji udio gram-negativnih infekcija u ukupnom broju bolesnika, a one ipak uzrokuju najznačajnije povećanje upalnih parametara (79). Kao što je i ranije navedeno, u istraživanju koje su proveli Ryoo i sur. CRP je bio prediktivniji biomarker od prokalcitonina, ali pojedinačno gledajući, CRP, prokalcitonin kao ni njihova kombinacija nisu bili neovisni prediktori smrtnosti u bolesnika sa septičkim šokom u 28-dnevnom razdoblju (54). Cui i sur. su na 59 bolesnika u JIL-u pokazali da su oni koji su završili smrtnim ishodom konstantno imali veće vrijednosti prokalcitonina i CRP-a u odnosu na preživjele bolesnike sa sepsom ili septičkim šokom dok je CRP bio veći u bolesnika sa septičkim šokom. Predlaže se da se ova dva biomarkera, osim za prognozu septičnih bolesnika, mogu koristiti za postavljanje dijagnoze i ordiniranje učinkovitije terapije u ovih bolesnika (85). Osim za dijagnozu i prognozu sepse, o prokalcitoninu se sve više govori kao o biomarkeru za usmjeravanje antibiotske terapije, međutim sustavni pregled literature Andriolo i sur. nije uspio potvrditi ovaj navod (86).

Nadalje, navodi se da praćenje dinamike vrijednosti biomarkera može pouzdanije korelirati s ishodom bolesnika u sepsi i septičkom šoku od apsolutnih vrijednosti. Klinička odluka se ipak ne bi smjela temeljiti isključivo na razinama biomarkera, već bi se u obzir trebali uzeti i drugi parametri, primjerice stupanj organske disfunkcije (87).

Glavno ograničenje naše studije je relativno malen uzorak ispitanika za ekstrapolaciju podataka na opću populaciju bolesnika u septičkom šoku. Nadalje, zbog nemogućnosti uvida u raniju dokumentaciju, bolesnicima koji su razvili septički šok prije samog prijema u JIL, tjelesna temperatura, laboratorijski i mikrobiološki nalazi praćeni su od trenutka prijema, a ne od trenutka razvoja šoka. Međutim, ti su bolesnici premješteni u JIL neposredno nakon razvoja šoka te smo mišljenja da ovo nema značajnog utjecaja na rezultate. U analizu nismo uključili ishodište infekcije kao niti učinkovitost antibiotske terapije što je svakako moglo utjecati na

kretanje temperaturnih krivulja u bolesnika, ali mišljenja smo, ne i na razlike između preživjelih i preminulih bolesnika jer vjerujemo da su one prisutne zbog intenziteta septičkog šoka. Također, analizirane skupine nisu sadržavale jednak broj ispitanika što ograničava snagu provedenih statističkih testova.

Zaključno, ovo istraživanje ima klinički značaj jer ukazuje na razliku u dinamici piretskog odgovora između preživjelih i preminulih bolesnika u septičkom šoku, ali i izdvaja serumske vrijednosti laktata i pH vrijednost kao najpouzdanije prediktore konačnog ishoda ovih bolesnika. Ipak, potrebno je provesti slična istraživanja na većim populacijama kao i dodatna istraživanja uloge ishodišta infekcije i primjene antimikrobnih lijekova u bolesnika u septičkom šoku kako bi se utvrdio utjecaj ovih čimbenika na laboratorijske vrijednosti i razvoj piretskog odgovora domaćina.

6. ZAKLJUČCI

1. Postoji statistički značajna razlika u dinamici kretanja tjelesne temperature tijekom prvih 72 sata između preživjelih i preminulih bolesnika u septičkom šoku. Srednje vrijednosti svih mjerenja bile su statistički značajno više u preminulih u odnosu na preživjele bolesnike u kojih je septički šok trajao bar 72 sata.
2. Prosječna vrijednost maksimalne temperature bila je viša u bolesnika sa smrtnim ishodom ($P=0,059$), dok je razlika maksimalne i minimalne temperature bila statistički značajno veća u preminulih bolesnika ($P=0,037$).
3. Maksimalna serumska razina laktata kao i minimalna pH vrijednost statistički značajno pozitivno koreliraju s rizikom od smrtnog ishoda u bolesnika u septičkom šoku dok se ne nalazi povezanost vrijednosti prokalcitonina kao niti CRP-a sa smrtnim ishodom u ovih bolesnika.
4. Osim maksimalne serumske razine laktata i minimalne pH vrijednosti, i maksimalni broj leukocita je statistički značajno veći u preminulih bolesnika u kojih je septički šok trajao bar 72 sata.
5. Postojanje komorbiditeta u bolesnika u septičkom šoku povezano je sa slabijim piretskim odgovorom domaćina i smanjenom stopom preživljenja.
6. Istovremena infekcija gram-pozitivnim i gram-negativnim uzročnicima u preminulih bolesnika povezana je s razvojem više temperature i većim razlikama između maksimalnih i minimalnih temperaturnih vrijednosti u odnosu na infekciju samo gram-pozitivnim ili samo gram-negativnim uzročnicima.

7. LITERATURA

1. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392:75-87.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M i sur. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
3. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A i sur. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-74.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D i sur. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
5. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth*. 2017;119:626-36.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA i sur. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1644-55.
7. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N i sur. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736-88.
8. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M i sur. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-71.
9. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR i sur. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200-11.
10. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P i sur. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:259-72.
11. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa HH i sur. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of

- 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2014;42:942-56.
12. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23:196.
 13. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC i sur. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. 2014;312:90-2.
 14. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) [Internet]. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2013 [citirano 24. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb204-Most-Expensive-Hospital-Conditions.jsp>
 15. Finfer S, Machado FR. The global epidemiology of sepsis. Does it matter that we know so little? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:228-30.
 16. Baršić B. Sepsa. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, urednici. *Klinička infektologija*. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 96-102.
 17. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H i sur. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344-53.
 18. Ramphal R, Ivić I. Sindrom sepse. U: Southwick F, Ivić I., urednici. *Infektivne bolesti – kratki klinički tečaj*. 2. izdanje, 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2017. str. 57-65.
 19. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112:235-43.
 20. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:32-43.
 21. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840-51.
 22. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585.
 23. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5:4-11.
 24. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR i sur. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*. 2007;167:1655-63.
 25. Wang HE, Gamboa C, Warnock DG, Muntner P. Chronic kidney disease and risk of death from infection. *Am J Nephrol*. 2011;34:330-6.

26. Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24:1044-9.
27. Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G. Chronic medical conditions and risk of sepsis. *PLoS One*. 2012;7:e48307.
28. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, Darmon M, Souweine B, Vesin A i sur. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest*. 2014;146:1205-13.
29. O'Brien JM Jr, Lu B, Ali NA, Martin GS, Aberegg SK, Marsh CB i sur. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2007;35:345-50.
30. Calfee CS, Matthay MA, Kangelaris KN, Siew ED, Janz DR, Bernard GR i sur. Cigarette smoke exposure and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2015;43:1790-7.
31. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Liñares J i sur. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax*. 2010;65:77-81.
32. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM i sur. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165-228.
33. Schortgen F. Fever in sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78:1254-64.
34. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiboras C, Szabo I, Illes A i sur. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2017;12:e0170152.
35. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28:227-36.
36. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E i sur. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307:2526-33.
37. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M i sur. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;288:2859-67.
38. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.

39. StatPearls [Internet]. Treasure Island FL: StatPearls Publishing; 2021. Systemic inflammatory response syndrome [citirano 25. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/29832>
40. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372:1629-38.
41. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H i sur. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-10.
42. Scerbo MH, Kaplan HB, Dua A, Litwin DB, Ambrose CG, Moore LJ i sur. Beyond blood culture and gram stain analysis: a review of molecular techniques for the early detection of bacteremia in surgical patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2016;17:294-302.
43. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH i sur. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67:813-6.
44. Linsenmeyer K, Gupta K, Strymish JM, Dhanani M, Brecher SM, Breu AC. Culture if spikes? Indications and yield of blood cultures in hospitalized medical patients. *J Hosp Med.* 2016;11:336-40.
45. Nannan Panday RS, Lammers EMJ, Alam N, Nanayakkara PWB. An overview of positive cultures and clinical outcomes in septic patients: a sub-analysis of the Prehospital Antibiotics Against Sepsis (PHANTASi) trial. *Crit Care.* 2019;23:182.
46. Patel M. Utility of blood culture in sepsis diagnostics. *J Acad Clin Microbiol.* 2016;18:74-9.
47. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM i sur. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015;43:567-73.
48. Perić M, Gašparović V, Ivanović D. Liječenje bolesnika s bakterijemijom i sepsom. U: Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, urednici. *Intenzivna medicina.* 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 1015-43.
49. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin--a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection.* 1997;25:329-34.
50. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE i sur. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in

- critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819-27.
51. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunol Res.* 2004;30:261-77.
 52. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem.* 2015;396:1181-97.
 53. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med.* 2014;34:263-73.
 54. Ryoo SM, Han KS, Ahn S, Shin TG, Hwang SY, Chung SP i sur. The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: a multicenter prospective registry-based observational study. *Sci Rep.* 2019;9:6579.
 55. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R i sur. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
 56. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis.* 1983;5:35-53.
 57. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27:49-62.
 58. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R i sur. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-77.
 59. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP i sur. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42:1749-55.
 60. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:12-5.
 61. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53:42-8.
 62. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I i sur. De-escalation of empirical therapy is

- associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40:32-40.
63. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC i sur. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008;36:1330-49.
 64. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999;25:668-73.
 65. Kaul DR, Flanders SA, Beck JM, Saint S. Brief report: incidence, etiology, risk factors, and outcome of hospital-acquired fever: a systematic, evidence-based review. *J Gen Intern Med.* 2006;21:1184-7.
 66. Kovač Z, Naranscik P. Poremećaji termoregulacije. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. *Patofiziologija*. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 471-84.
 67. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care.* 2016;20:200.
 68. Li Z, Perlik V, Feleder C, Tang Y, Blatteis CM. Kupffer cell-generated PGE2 triggers the febrile response of guinea pigs to intravenously injected LPS. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;290:1262-70.
 69. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med.* 2001;111:304-15.
 70. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N i sur. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1088-95.
 71. Wiewel MA, Harmon MB, van Vught LA, Scicluna BP, Hoogendijk AJ, Horn J i sur. Risk factors, host response and outcome of hypothermic sepsis. *Crit Care.* 2016;20:328.
 72. Fonseca MT, Rodrigues AC, Cezar LC, Fujita A, Soriano FG, Steiner AA. Spontaneous hypothermia in human sepsis is a transient, self-limiting, and nonterminal response. *J Appl Physiol (1985).* 2016;120:1394-401.
 73. Jiang S, Zhao X, Zhao Y, He X. Can spontaneous hypothermia induce higher mortality in sepsis? *Crit Care Med.* 2015;43:528-9.
 74. Harmon MBA, Pelleboer I, Steiner AA, Wiewel M, Schultz MJ, Horn J i sur. Opinions and management of hypothermic sepsis: results from an online survey. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2020;10:102-5.

75. Launey Y, Nessler N, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: fever in septic ICU patients--friend or foe? *Crit Care*. 2011;15:222.
76. Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:327-35.
77. Wu D, Dong L, Gao S, Heng J, Yan J, Yan Z i sur. [Effects of body temperature on the prognosis of patients with septic shock]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019;31:1219-23.
78. Rowe TA, McKoy JM. Sepsis in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:731-42.
79. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y i sur. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care*. 2010;14:R27.
80. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F i sur. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2215-24.
81. Yang YL, Liu DW, Wang XT, Long Y, Zhou X, Chai WZ. Body temperature control in patients with refractory septic shock: too much may be harmful. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126:1809-13.
82. Doyle JF, Schortgen F. Should we treat pyrexia? And how do we do it? *Crit Care*. 2016;20:303.
83. Innocenti F, Meo F, Giacomelli I, Tozzi C, Ralli ML, Donnini C i sur. Prognostic value of serial lactate levels in septic patients with and without shock. *Intern Emerg Med*. 2019;14:1321-30.
84. Yang CS, Qiu HB, Huang YZ, Xie JF, Mo M, Liu SQ i sur. [Prospective research on the prognosis of septic shock based on the change of lactate concentration in arterial blood]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese Journal of Surgery]*. 2009;47:685-8.
85. Cui N, Zhang H, Chen Z, Yu Z. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases. *J Int Med Res*. 2019;47:1573-9.
86. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD010959.

87. Lichtenstern C, Brenner T, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:328-36.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Primarni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi dinamiku kretanja tjelesne temperature tijekom prvih 72 sata u bolesnika u septičkom šoku i ustanoviti postoje li razlike između preživjelih i preminulih bolesnika. Sekundarni ciljevi bili su analizirati laboratorijske nalaze, nalaze hemokultura, primjenu antipiretske terapije i osnovno zdravstveno stanje (komorbiditete) među navedenim skupinama te utvrditi njihov utjecaj na piretski odgovor domaćina.

Materijali i metode: U istraživanje je uključeno 139 bolesnika kojima je u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2020. godine pri prijemu ili tijekom boravka u Jedinici intenzivnog liječenja Firule Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split postavljena dijagnoza septičkog šoka. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine prema konačnom ishodu liječenja (preživjeli ili smrtni ishod) te su one uspoređene s obzirom na demografske podatke, temperaturne vrijednosti unutar 72 sata od razvoja šoka, laboratorijske nalaze, nalaze hemokultura, liječenje antipireticima i određene komorbiditete bolesnika.

Rezultati: Od ukupno 139 bolesnika s postavljenom dijagnozom septičkog šoka, preživjelo je njih 39 dok ih je 100 preminulo. U ukupno 80 bolesnika (34 preživjelih i 46 preminulih) u kojih je septički šok trajao bar 72 sata, srednje vrijednosti svih mjerenja bile su više u preminulih ($37,0 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$) u odnosu na preživjele bolesnike ($36,8 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$) uz statističku značajnost $P < 0,001$. Prosječna razlika maksimalne i minimalne temperature bila je značajno veća u preminulih bolesnika ($2,1 \pm 0,9$ u preživjelih vs. $2,4 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ u preminulih bolesnika, $P = 0,037$). Među skupinama preživjelih i preminulih bolesnika pronađene su statistički značajne razlike u maksimalnim vrijednostima laktata ($3,9 \pm 3,7$ u preživjelih vs. $8,0 \pm 5,4$ mmol/L u preminulih bolesnika, $P < 0,001$) te minimalnim pH vrijednostima ($7,24 \pm 0,12$ u preživjelih vs. $7,12 \pm 0,17$ u preminulih bolesnika, $P < 0,001$). U bolesnika bez komorbiditeta, za razliku od onih s komorbiditetima, nađena je statistički značajno veća vrijednost maksimalno izmjerene temperature u preminulih bolesnika ($37,7 \pm 0,9$ u preživjelih vs. $38,4 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$ u preminulih bolesnika, $P = 0,035$).

Zaključak: Postoji značajna razlika u dinamici kretanja tjelesne temperature tijekom prvih 72 sata između preživjelih i preminulih bolesnika u septičkom šoku. Maksimalna serumska razina laktata kao i minimalna pH vrijednost statistički značajno pozitivno koreliraju s rizikom od smrtnog ishoda u ovih bolesnika.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Fever in septic shock

Objectives: The primary aim of this research was to determine the dynamic of body temperature values during the first 72 hours in septic shock patients and to determine whether there is a difference between patients who have survived and those who have deceased. The secondary aim was to analyze lab results, blood culture findings, use of antipyretic therapy and patient comorbidities between said groups, as well as to determine their impact on the pyretic response of the host.

Materials and methods: A total of 139 patients who were diagnosed with septic shock during admission or their stay in the Intensive Care Unit Firule of the Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care at the University Hospital of Split over the period from January 1st, 2013 to December 31st, 2020, were included in this study. Patients were divided into two groups based on their final outcome (survival or death) and the groups were compared with regard to their demographic data, body temperature value within the first 72 hours of shock, lab results, blood culture findings, use of antipyretic therapy and patient comorbidities.

Results: Out of 139 included patients who were diagnosed with septic shock, 100 patients have died, while 39 of them survived. Out of 80 patients (34 alive and 46 deceased) whose septic shock lasted for at least 72 hours, mean values of all measurements were higher in the deceased ($37,0 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$) compared to patients who have survived ($36,8 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$) with a statistically significant difference $P < 0.001$. The mean difference between maximum and minimum temperature was significantly greater in deceased patients ($2,1 \pm 0,9$ in survivors compared to $2,4 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ in deceased patients, $P = 0.037$). In both groups, there was a statistically significant difference in maximum lactate value ($3,9 \pm 3,7$ in survivors compared to $8,0 \pm 5,4$ mmol/L in deceased patients, $P < 0.001$) and minimal pH value ($7,24 \pm 0,12$ in survivors compared to $7,12 \pm 0,17$ in deceased patients, $P < 0.001$). In the patients with no comorbidities, unlike those with comorbidities, there was a statistically significant difference in maximum body temperature value in deceased patients ($37,7 \pm 0,9$ in survivors compared to $38,4 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$ in deceased patients, $P = 0.035$).

Conclusion: There was a significant difference in the dynamic of body temperature values during the first 72 hours of septic shock between patients who have survived and those who have died. Maximum serum lactate value and minimal pH value correlate positively with a higher risk of death in these patients.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Iva Okmažić

Datum i mjesto rođenja: 20. rujna 1996., Makarska

Državljanstvo: hrvatsko

E-mail: ivaokmazic@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2003. – 2011. Osnovna škola oca Petra Perice u Makarskoj

2011. – 2015. Srednja škola fra Andrije Kačića Miošića u Makarskoj, opća gimnazija

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

STRANI JEZICI:

Engleski jezik (aktivno)

Talijanski jezik (osnove)

NAGRADE:

Dobitnica Dekanove nagrade za izvrstan uspjeh za akademsku godinu 2017./2018.

Dobitnica STEM stipendije 2017. godine

STUDENTSKE AKTIVNOSTI:

Demonstratorica na Katedri za medicinsku biologiju (2016. – 2017.)

Demonstratorica na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju (2017. – 2019.)

Demonstratorica na Katedri za kliničke vještine (2020. – 2021.)