

Kliničke i mikrobiološke razlike u bolesnika sa sepsom hospitaliziranih u Klinici za infektologiju KBC Split 2017. i 2022. godine

Banovac, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:171:479189>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivona Banovac

**KLINIČKE I MIKROBIOLOŠKE RAZLIKE U BOLESNIKA SA SEPSOM
HOSPITALIZIRANIH U KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KBC SPLIT 2017. I
2022. GODINE**

Diplomski rad

**Akadska godina:
2022./2023.**

**Mentor:
doc. dr. sc. Mirela Pavičić Ivelja, dr. med.**

Split, srpanj 2023.

SADRŽAJ

ZAHVALA.....	
1. UVOD	1
1.1. Definicija	2
1.2. Epidemiologija	3
1.3. Etiologija	4
1.4. Patogeneza	7
1.5. Klinička slika	9
1.6. Dijagnoza	11
1.7. Liječenje	14
1.8. Ishod	17
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	19
3. MATERIJALI I METODE	21
3.1. Ispitanici	22
3.2. Organizacija studije	22
3.3. Statistička analiza podataka	23
4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA.....	30
6. ZAKLJUČCI	39
7. POPIS LITERATURE	41
8. SAŽETAK.....	51
9. SUMMARY	53
10. ŽIVOTOPIS	56

Draga mentorice, hvala Vam na svemu što ste učinili za mene i moj diplomski. Doista nisam mogla poželjeti bolju mentoricu.

Hvala mojoj obitelji, mami Zdravki, tati Anti, sestri Antei, bratu Antoniu, bakama Slavici i Ivanki i didu Milanu, koji su mi bili potpora tijekom cijelog školovanja.

Hvala mojim dragim prijateljima i prijateljicama.

Hvala i tebi, Stipe moj.

1. UVOD

1.1. Definicija

Sindrom sepse je po život opasno stanje koje se mora brzo prepoznati i liječiti kako bi se spriječilo napredovanje prema ireverzibilnom šoku (1). Obzirom na visoku incidenciju sindroma, varijabilnost kliničke prezentacije, osjetljivost skupina bolesnika koje zahvaća te kompleksnosti dijagnostike i liječenja, Svjetska zdravstvena organizacija je 2017. godine uvrstila sepsu na listu globalnih zdravstvenih prioriteta.

Bakterijemija je prisutnost bakterija u krvi, što je dokazano pozitivnim hemokulturama (2). Može nastati izravnim ulazom bakterija u krvne žile ili prijelazom bakterija iz ekstravaskularnog infektivnog žarišta u krv. Asimptomatska bakterijemija se može pojaviti pri normalnim dnevnim aktivnostima kao što su održavanje oralne higijene ili nakon manjih medicinskih zahvata. U zdrave osobe, ove klinički benigne infekcije su prolazne i ne uzrokuju daljnje posljedice. Međutim, kada imunološki sustav zakaže ili postane preopterećen, bakterijemija napreduje u infekciju krvotoka koja se može razviti u brojne kliničke spektre i klasificira se kao septikemija (3). S obzirom da je riječ o kontinuiranom slijedu događaja, *American College of Chest Physicians* i *Society of Critical Care Medicine* su 1992. godine usuglasili stavove o novoj terminologiji povezanoj sa zaraznim i upalnim oboljenjima te neliječena i klinički značajna bakterijemija, odnosno septikemija, napreduje do sistemnog upalnog odgovora (SIRS), sepse, teške sepse te septičkoga šoka. SIRS je sistemski upalni odgovor na neki od poremećaja (infekcija, ozljeda, operacija, opekotine itd.), uz postojanje 2 ili više simptoma:

- temperatura: $>38^{\circ}\text{C}$ ili $<36^{\circ}\text{C}$
- frekvencija srca u mirovanju: >90 otkucaja/min.
- frekvencija disanja u mirovanju: > 20 udaha/ minuti ili $\text{pCO}_2 < 4,3\text{kPa}$
- broj leukocita u krvi : $>12 \times 10^9/\text{L}$ ili $<4 \times 10^9/\text{L}$ ili $>10\%$ nezrelih oblika (4) .

Sepsa je definirana kao sistemni upalni odgovor na infekciju. Dijagnoza sepse se bazirala na prisutnosti suspektne infekcije i kliničkog ili mikrobiološkog dokaza infekcije u prisutnosti najmnje dva od četiri SIRS kriterija (5). Teška sepsa je sepsa povezana s multiorganskom disfunkcijom koja može napredovati u višestruko zatajenje organa. Septički šok je sepsom inducirana hipotenzija unatoč odgovarajućoj nadoknadi tekućine uz prisutnosti perfuzijskih abnormalnosti (5). Definiciju sepse je potrebno redovito unaprjeđivati jer je ona temelj ispravnog, pravovremenog prepoznavanja i zbrinjavanja sindroma. Posljednja redefinicija je učinjena 2016. godine zbog manjkave specifičnosti i osjetljivosti prethodnih

definicija. Najvažnije promjene su eliminacija pojmova “SIRS” i “teška sepsa” (5). Prema novim definicijama, sepsa se definira životno ugrožavajuća disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju. Koristi Sekvencijalnu procjenu zatajenja organa (SOFA) za standardizaciju ozbiljnosti bolesti (tj. broj organa koji zataje) i osigurava izravnu povezanost sa smrtnošću. SOFA rezultat od najmanje 2 odražava približno 10% smrtnosti bolničkih pacijenata sa sumnjom na infekciju (6). Septički šok treba definirati kao podskupinu sepse u kojem su osobito ozbiljne cirkulacijske, stanične i metaboličke abnormalnosti povezane s većim rizikom od smrtnosti nego samo sa sepsom. Bolesnici sa septičkim šokom se mogu klinički identificirati prema potrebi za održavanjem srednjeg arterijskog tlaka od 65 mm Hg ili više vazopresorima te razinom laktata u serumu većih od 2 mmol/L (>18 mg/dL) uz odsutnosti hipovolemije. Ova kombinacija je povezana sa stopama bolničke smrtnosti većim od 40% (7).

1.2. Epidemiologija

Sepsa je i dalje među najčešćim komplikacijama infektivnih bolesti diljem svijeta (8). Jedan je od vodećih sprječivih uzroka smrti u bolnicama. Primarni je uzrok smrti bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja (9). Muškarci oboljevaju nešto češće od žena (10). Crna rasa ima veću incidenciju sepse, a u odnosu na bijelu rasu oboljevaju ranije tijekom života te je veći mortalitet. S procijenjenih 48.9 milijuna bolesnika sa sepsom svake godine, sepsa je jedna od najučestalijih bolesti u svijetu (11). Učestalost sepse raste, ali je zahvaljujući naporima kampanja i razvoju smjernica za liječenje sepse došlo do smanjenja smrtnosti. Ipak, ukupni se broj umrlih zbog sepse čak i povećava, jer veći broj ljudi oboljeva (12). Izvješća govore da je smrtnost u vezi s ovim sindromom između 15% i 60%, pri čemu su glavni pogodujući čimbenici životna dob bolesnika, vrsta uzročnika i neodgovarajuće empirijsko antibiotsko liječenje (1).

Sepsa nerazmjerno zahvaća pacijente na oba kraja dobnog spektra, osobito djecu mlađu od 5 godina te odrasle starije od 80 godina. Incidencija sepse je povećana u starijoj populaciji jer se produljuje život suvremenog čovjeka koji najčešće boluje od više kroničnih bolesti. Najčešće su kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, malignomi te kronična oboljenja bubrega, jetre i pluća. Stanje imunosupresije je također važan rizični čimbenik za razvoj sepse. Imunosenescencija je patofiziološko stanje imunološkog sustava starije populacije gdje postoji funkcionalno oštećenje stanične i humoralne imunosti. U početku se smatralo da je imunosenescencija niz promjena u tijelu povezanih sa starenjem imunološkog sustava. Naknadno je utvrđeno da joj pridonosi kronična upala niskog intenziteta kod bolesti povezanih sa starenjem, kao što su malignomi, COVID-19, neurodegenerativne bolesti i sepsa.

Senescentne imunološke stanice u plućima mogu dovesti do smanjene proliferacije stanica i poremećenog izlučivanja citokina. Postoji visoka podložnost razvijanju plućnih bolesti. Imunosenescencija nakon sepsa može dovesti do lokalne ishemije miokarda ili infarkta zbog bolesti koronarne arterije i zatajenja bubrega (13). Starije osobe su također izložene povećanom riziku od kolonizacije gram-negativnim organizmima, koji mogu biti rezistentni na više antibiotika, što kod starijih predisponira sepsu. Moguće razlozi ove povećane kolonizacije su boravak u staračkom domu, ponovljene hospitalizacije i intervencije, kao što su urinarne kateterizacije, loš funkcionalni status ili recentno uzimanje antibiotika (14). Istraživanja provedena na ovoj specifičnoj populaciji su opisala da se starenjem povećava rizik iznenadnog pogoršanja sepsa u tešku sepsu i septički šok pa je i smrtnost veća nego u mlađoj populaciji. Starija životna dob je sama po sebi neovisan faktor rizika za smrtni ishod.

Najveći teret morbiditeta i mortaliteta povezanog sa sepsom i septičkim šokom je u zemljama s niskim i srednjim dohotkom (15), napose u jugoistočnoj Europi. Bolesnici koji razviju sepsu u siromašnijim zemljama su češće pothranjeni, imaju HIV ili malariju. Bolesnici razvijaju sepsu sekundarno na spektar infekcija kao što su denga groznica, melioidoza, virusna hemoragijska groznica te rezistentne gram-negativne infekcije. U siromašnijim zemljama ozbiljan problem predstavlja visoka rasprostranjenost mikroorganizama rezistentnih na primijenjeno antimikrobno liječenje. Također, bolesnici mogu iskusiti značajna kašnjenja prije dobivanja konačne zdravstvene njege, kojoj pak mogu nedostajati osnovni resursi, kao što su vazopresori ili kisik, kao i umjetna respiratorna potpora ili potpora bubrezima (16).

1.3. Etiologija

Sepsa može biti odgovor na bilo koju vrstu mikroorganizama (2). Dokazano je da su bakterije dominantni uzročnici sepsa izazvane infekcijom (17). Virusi, gljivice i paraziti također mogu biti infektivni uzrok sepsa. Nedavno je svjetska studija Motrucchioa i suradnika prikupila sveobuhvatne podatke o globalnoj epidemiologiji infekcija JIL-a u 1150 centara u 88 zemalja, izvijestivši da je 54% primljenih pacijenata imalo sumnju na infekciju ili dokazanu infekciju, 70% je primilo barem jedan antibiotik i gram-negativne bakterije su bile dominantni mikroorganizmi (67%) (18), iako su sepsa uzrokovane gram-pozitivnim mikroorganizmima također u porastu.

Najčešća ishodišta infekcije u sepsi su pluća (31.0%), nakon čega slijede ishodišta u abdomenu (26.3%), mokraćnom traktu (18.4%) i mekim tkivima (10.9%) (19). Osim navedenih, ishod infekcije može biti u srčano-krvožilnom te središnjem živčanom sustavu.

S obzirom na ulazno mjesto, sepse se dijele na primarne, kod kojih je ulazno mjesto nepoznato ili smješteno intravaskularno, i sekundarne, kod kojih postoji uočljivo infektivno žarište iz kojeg je najvjerojatnije došlo do prodora bakterija u krv (infekcija mokraćnog sustava, npr. pijelonefritis ili akutni prostatitis mogu za posljedicu imati urosepsu).

S obzirom na mjesto aktiviranja, sepse možemo podijeliti u domicilne (izvanbolničke) i bolničke. Trećinu domicilnih infekcija uzrokuju enterobakterije, a među njima najveći broj uzrokuje *Escherichia coli*. Sepsa izazvana tim uzročnikom je najčešće sekundarna. Nastaje kao posljedica infekcija mokraćnih puteva (u oko 60% bolesnika), žučnih vodova (oko 15% bolesnika) ili intestinalnih infekcija, npr. divertikulitisa (oko 7% bolesnika). U oko 8% bolesnika ulazno mjesto nije poznato (10). Od ostalih uzročnika domicilne sepse, u odraslih su najčešći *Streptococcus pneumoniae* te *Staphylococcus aureus*, dok su u djece *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*. Gram-negativne bakterije, kao što su *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter spp.* i *Pseudomonas spp.*, su uzročnici 50-70% bolničkih sepsi. Česte su i gram-pozitivne infekcije koje uzrokuju na koagulaza negativni stafilokoki, *Staphylococcus aureus*, često na meticilin rezistentan, enterokoki (10). Gljivice se pojavljuju kao uzročnici sepse nakon kirurških zahvata, u bolesnika s kroničnim bolestima, zloćudnim tumorima te u terminalnim fazama bolesti pa je tada sepsa glavni neposredni uzrok smrti. Jedan od najčešćih uzroka sepse u bolesnika s opeklinama je *Pseudomonas aeruginosa* (20), koji je čest uzročnik sepse i u pacijenata s akutnom mijeloidnom leukemijom te neutropenijom. Inkapsulirane bakterije čine veliki dio invazivnih organizama, od koji je najčešći *Streptococcus pneumoniae* (21), uzročnik post-splenektomičnog septičkog sindroma sa smrtnošću do 50%.

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), odnosno SARS-CoV-2 je uzročni virusni patogen COVID-19 bolesti. Prvi put se pojavio u Kini u prosincu 2019. godine, a u ožujku 2020. je proglašena pandemija. SARS-CoV-2 se obično prenosi kapljичnim putem, a kliničke manifestacije se kreću od obične prehlade do težih bolesti kao što su bronhitis, upala pluća, akutni respiratorni distress sindrom, multiorgansko zatajenje pa čak i smrt. Uočeno je da 75 % hospitaliziranih s COVID-19 bolesti ima barem jedan komorbiditet, a najčešći su hipertenzija, odnosno bolesti kardiovaskularnog sustava, kronične plućne bolesti, stanje imunosupresije, neurološke bolesti, šećerna bolest te maligni tumori. Štoviše, bolesnici s komorbiditetima, stariji bolesnici i oni koji uzimaju politerapiju imaju teže komplikacije povezane s COVID-19 bolesti (22). S obzirom da se radi o virusnoj infekciji, bolesnici s COVID-19 imaju povećan rizik od sepse. Poseban problem predstavlja sve veći broj izvješća o bakterijskim infekcijama koje su bolesnici s teškim oblikom bolesti dobili nakon prijema u bolnicu. Prema istraživanju Chonga i suradnika, incidencija

sekundarnih bakterijskih infekcija u hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 je bila 16% (4,8-42,8%). Procjenjeno je kako je 72% hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 bolesti primilo barem jedan antibiotik (23). Problem predstavljaju patogeni otporni na antibiotike za koje je utvrđeno da uzrokuju infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi kod pacijenata s COVID-19 bolesti, a uključuju meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*, karbapenem-rezistentne *Enterobacterales* koje proizvode New Delhi metalo- β -laktamazu, karbapenem- rezistentan *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ESBL i enterokoki rezistentni na vankomicin (24). Jedna od najčešćih bolničkih komplikacija, vidljiva kod kritično bolesnih s COVID-19, je barotrauma koja može biti u obliku pneumotoraksa, pneumomediastinuma ili potkožnog emfizema (23), a najčešće je povezana s ventilacijom bolesnika. Osim sepse i barotraume, komplikacije COVID-19 bolesti uključuju aritmije, zatajenje srca, akutni koronarni sindrom, delirij, cerebrovaskularni infarkt, akutno zatajenje bubrega, gastrointestinalna krvarenja, miopatiju, neuropatiju i druga stanja. Razvojem komplikacija dolazi do drastičnog porasta morbiditeta i mortaliteta. Značajan broj bolesnika s COVID-19 bolesti je dugotrajno hospitaliziran i liječen u jedinici intenzivnog liječenja jer težina kliničke slike bolesti, lošiji funkcionalni status, upućivanje iz drugih bolnica, kronični komorbiditeti i komplikacije koje nastaju tijekom boravka u bolnici neovisno utječu na potrebu za produljenom hospitalizacijom (25). Navedene činjenice potvrđuju da je SARS-CoV-2 važan uzrok sepse i naglašavaju potrebu za poboljšanjem nadzora, prepoznavanja, prevencije i liječenja virusne i bakterijske sepse u hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 bolesti jer je pandemija preopteretila zdravstvene sustave, dovela do velikih ljudskih i ekonomskih gubitaka, utjecala na razvoj komorbiditeta te promijenila epidemiološke karakteristike bolesnika i osjetljivost mikroorganizama.

Antimikrobni lijekovi ubijaju ili usporavaju rast mikroorganizama. Antibiotici pripadaju antimikrobnim lijekovima i djeluju tako da ubijaju ili usporavaju rast bakterija. Antimikrobna rezistencija predstavlja neosjetljivost mikroorganizama na antimikrobne lijekove. Svjetska zdravstvena organizacija svrstava antimikrobnu rezistenciju u 1 od 10 najvećih javnozdravstvenih problema današnjice. Ova pojava je tiha zdravstvena prijetnja tijekom pandemije COVID-19 bolesti jer se u kliničkom radu antibiotici sve više propisuju za liječenje sekundarnih infekcija (26). Procjenjuje se kako će antimikrobna rezistencija utjecati na 10 milijuna smrtnih ishoda do 2050. godine. Rezistencija na antibiotike se prvenstveno razvija zbog masovnog, nekontroliranog korištenja antibiotika. Neki od uzroka rezistencije su neadekvatna prevencija i kontrola infekcije te ograničen pristup kvalitetnoj zdravstvenoj skrbi, lijekovima i cjepivima. Na primjer, predstavljanjem konjugiranog pneumokoknog cjepiva je došlo do smanjenja rezistentnih sojeva *Streptococcus pneumoniae* ne samo u cijepljenoj, već u

cijeloj populaciji (27). Rezistencija na antibiotike rezultira dužim boravkom u bolnici i potrebom za skupljim, rezervnim antibioticima. ESKAPE patogene čine *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* otporni na karbapeneme, *Klebsiella pneumoniae* i *Enterobacter spp.* ESBL ili otporni na karbapeneme, *Enterococcus faecium* (VRE) otporan na vankomicin i *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin i vankomicin (MRSA i VRSA). ESKAPE patogeni su odgovorni za većinu nozokomijalnih infekcija i sposobni su "pobjeći" biocidnom djelovanju antimikrobnih sredstava (28). Porast rezistentnih mikroorganizama je potaknuo interes za razvoj novih antibiotika. Oni uključuju derivate tetraciklina (eravaciklin), fluorokinolone četvrte generacije (delafloksacin), nove kombinacije β -laktama i inhibitora β -laktamaze (meropenem i vaborbaktam), sideroforne cefalosporine (cefiderokol), nove aminoglikozide (plazomicin) i sredstva u razvoju za liječenje tuberkuloze otporne na lijekove (pretomanid) (29). Također, kako bi se nosili s pandemijom infekcija uzrokovanih rezistentnim uzročnicima, znanstvenici su se ponovno okrenuli nekim "starim antibioticima". Primjer je fosfomicin, otkriven prije više od četiri desetljeća, a zadnjih godina ponovno izaziva interes kao sredstvo aktivno protiv niza multirezistentnih i ekstenzivno rezistentnih patogena. Njegov jedinstveni mehanizam djelovanja i široki spektar djelovanja čine ga obećavajućim kandidatom u liječenju raznih multirezistentnih i ekstenzivno rezistentnih infekcija (30). Kako bi se smanjila pojavnost rezistentnih sojeva, od iznimne je važnosti promicanje odgovornog i pravilnog korištenja antimikrobnih lijekova, kontrole bolesti te unaprijeđivanja higijene i zdravstvene njege.

1.4. Patogeneza

Patofiziologija sepse je složena. Razvoj joj se može promatrati kao nastavak teškog stanja koje se, iako započinje infekcijom, razvija i zbog poremećaja obrambenih mehanizama domaćina.

Da bi nastala sepsa, moraju biti zadovoljena dva osnovna preduvjeta. To su virulentnost uzročnika i oslabljena otpornost domaćina (10). Oslabljena otpornost domaćina, odnosno komorbiditeti kao predispozicijski čimbenici koji mogu dovesti do sepse, su epidemiološke i etiološke karakteristike bolesnika. Virulentnost je sposobnost mikroorganizma da izazove bolest, a faktori virulencije su najčešće biomolekule koje čine dio stanične stijenke ili toksini koje mikroorganizam izlučuje. U vanjsku membranu gram-negativnih bakterija je ugrađen lipopolisaharid, odnosno endotoksin, koji je ključan u patogenezi gram-negativne sepse. Lipid A čini dio endotoksina i jednake je građe u većine gram-negativnih bakterija. Uistinu, klinička slika sepse koju uzrokuje *Escherichia coli* je slična kliničkoj slici koju uzrokuje *Klebsiella* ili

Enterobacter vrsta (1). Stijenka gram-pozitivnih bakterija ne sadrži endotoksin, već se na površini stanične stijenke nalazi tanki sloj peptidoglikana u koji su umetnute molekule lipotehioične kiseline. Gram-pozitivne bakterije izlučuju egzotoksine. Sindrom stafilokoknog toksičnog šoka (TSS) je po život opasna bolest koja uzrokuje vrućicu, osip i šok, a pripisuje se toksinima koje proizvodi bakterija *Staphylococcus aureus*, uglavnom toksinu sindroma toksičnog šoka (TSST-1) (31).

Endotoksin se u cirkulaciji veže za LPS- vezujući protein kojeg stvara jetra u akutnoj fazi bolesti. Taj kompleks je ligand za TLR i CD14 receptore na mononuklearnim stanicama, u prvom redu monocita-makrofaga i dendritičkih stanica. Postoje brojni TLR koji prepoznaju različite supstance bez obzira od kojeg mikroorganizma potječu; primjerice, TLR2 prepoznaje peptidoglikane, manane i lipotehioične kiseline; TLR4 prepoznaje LPS; TLR5 prepoznaje bakterijski flagelin (1). Egzotoksini zaobilaze klasični put aktivacije imunološkog sustava i izravno aktiviraju T limfocite. Vezivanjem liganda za receptor dolazi do aktivacije stanice, fizioloških i morfoloških promjena koji rezultiraju stvaranjem proinflatornih te antinflatornih medijatora. Najvažniji citokini u patofiziologiji sepse su TNF- α te interleukini 1,2,6 i 8. Patogeneza sepse je složenija od samog tipa infekcije i početnog odgovora domaćina na nju, a uključuje heterogene značajke upale, aktivaciju koagulacije, vaskularni endotel i sustav komplementa, imunološku supresiju i promjene u mikrobiomu (32). Sepsa se razvija kada početni, odgovarajući odgovor domaćina na infekciju postane pojačan i posljedično disreguliran, što dovodi do neravnoteže između proupalnog i protuupalnog odgovora (33). Taj ne-homeostatski, patobiološki imunološki odgovor nema za svrhu eradikaciju infekcije i zaštitu, već oštećuje tkiva i organe.

Pro-upalni citokini potiču stvaranje velikih količina dušikovog oksida (NO) koji uzrokuje vazodilataciju malih krvnih žila. Dolazi do pada vaskularne rezistencije i posljedične hipotenzije koja je jedna od glavnih karakteristika sepse. Nastaju oštećenja endotela, stvaraju se mikrotrombi te se mijenja propusnost kapilara. Dokazano je da su aktivacija i oštećenje endotela važni pokretači koagulopatije povezane sa sepsom i da endotel ima važnu ulogu u ravnoteži hemostaze (34). Zbog povećane propusnosti malih krvnih žila dolazi do izlaska tekućine i aktiviranih leukocita, u prvom redu neutrofila, koji oštećuju stanice tkiva stvaranjem slobodnih kisikovih radikala. Kisikovi radikali djeluju na strukturu i metabolizam stanice te aktivnosti staničnih enzima. Obustavljaju se fiziološki procesi u stanici, smanjeno se iskorištava kisika i stvara ATP. Tomu pridonosi i hipoksija tkiva tijekom šoka te ispad mikrocirkulacije zbog diseminirane intravaskularne koagulacije. Dolazi do promjene metabolizma iz aerobnog u anaerobni, povećanog stvaranja mliječne kiseline te nekroze stanice i apoptoze. Metabolička

acidoza dovodi do stimulacije centra za disanje i respiratorne alkaloze. Izlaskom tekućine u ekstravaskularni prostor, organi postaju edematozni, što dovodi do funkcionalnih poremećaja. Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) uzrokovan raširenom disfunkcijom endotelne barijere u plućima posredovanom proupalnim citokinima s povećanom propusnošću plućnih žila i difuznim plućnim infiltratima dovodi do nakupljanja tekućine bogate proteinima što predisponira akutnom respiratornom zatajenju (35). U početnoj fazi sepse, odnosno ako se bolesnik uspješno liječi, prevladava hiperdinamični obrazac cirkulacije. Tijekom hiperdinamske sepse s održanim ili čak supranormalnim minutnim volumenom, regionalne manifestacije hipoperfuzije (mliječna acidoza, smanjeno izlučivanje urina ili promijenjeno mentalno stanje) mogu ustrajati i u konačnici rezultirati disfunkcijom organa (36). Tada se razvija hipodinamska sepsa koja obično označava početak dekompenzirane, završne faze i vrlo je loš prognostički pokazatelj.

1.5. Klinička slika

Čimbenici domaćina (dob, spol, komorbiditeti i genetika), ishodište i etiologija infekcije, disreguliran imunološki odgovor te disfunkcije organa pridonose različitim kliničkim manifestacijama bolesti. Disregulirani imunološki odgovor mijenja vitalne znakove kao što su tjelesna temperatura, broj otkucaja srca, krvni tlak i brzina disanja (37)

Vrućica je obično prvi i najčešći simptom sepse. Što je veća temperatura, osobito ukoliko je praćena zimicom i tresavicom, vjerojatnije je da bolesnik ima bakterijemiju. Sepsom izazvana hipotermija i odsutnost vrućice su vjerojatniji u krajnjim dobnim skupinama, kod starijih odraslih i osoba s kroničnom zlouporabom alkohola ili imunosupresijom (38), ali i kod novorođenčadi. Mlađi septični bolesnici s hipotermijom (tjelesnom temperaturom $< 36.0\text{ }^{\circ}\text{C}$) imaju značajno veći smrtni ishod nego bolesnici s vrućicom (tjelesna temperatura $\geq 38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$). Međutim, hipotermija i vrućica nisu povezane s izmijenjenim smrtnim ishodom u starijih bolesnika (37).

Cjelokupni kardiovaskularni sustav sudjeluje u patofiziološkim procesima u sepsi i septičkom šoku. Dokazano je da su hipotenzija, vrućica i visoke razine prokalcitonina važni faktori u etiologiji tahikardije (39). Bradikardija je moguća u bolesnika s trbušnim tifusom i brucelozom. Srčani tonovi su tiši. U bolesnika s novonastalim srčanim šumom treba postaviti sumnju na endokarditis dok se ehokardiografski isti ne potvrdi, odnosno isključi. Hipotenzija je abnormalnost prisutna u otprilike 40% bolesnika sa sepsom (38). Najvažnija je odrednica ishoda. U obzir pri procjeni hipotenzije treba uzeti raniji krvni tlak. Predšok je stanje u kojem je hipotenzija reverzibilna i uspješno se ispravlja primjenom intravenskih tekućina. Obilježena

je nemirom, agitiranošću ili mentalnom depresijom, toplom i crvenom kožom te smanjenom diurezom. Glavna odrednica šoka je hipotenzija kod koje i nakon primjene 500 mL tekućine u vremenu od 20 minuta srednji arterijski tlak ne prelazi 65 mmHg, odnosno laktati prelaze 2 mmol/L. Pacijentova koža je hladna, blijeda, cijanotična i orošena te su prisutni znakovi disfunkcije i zatajivanja organa, npr. septička encefalopatija, akutno bubrežno i jetreno zatajenje, diseminirana intravaskularna koagulacija. Disfunkcija miokarda u sepsi je, cjelovito gledano, karakterizirana prolaznom globalnom (sistoličkom i dijastoličkom) disfunkcijom lijeve i desne strane srca koja se javlja u uvjetima komplicirane sepse, unatoč adekvatnoj nadoknadi tekućine i vazopresora te traje 7 do 10 dana ukoliko dođe do oporavka pacijenta (40).

Tahipneja i hiperventilacija mogu biti prvi znakovi sepse. Nastaju zbog vrućice, stimulacije središnjeg živčanog sustava upalnim medijatorima i nakupljanja mliječne kiseline. Glavni uzroci akutnog zatajenja disanja u sepsi su pneumonija, srčano popuštanje ili ARDS (41). ARDS je prethodno spomenuta, patofiziološka, akutna upalna ozljeda pluća koja uzrokuje nekardiogeni plućni edem, disfunkciju alveokapilarne membrane te poremećaj ventilacije i oksigenacije. Sindrom karakteriziraju dispneja i hipoksemija koje se pogoršavaju kroz 6 do 72 sata od početnog događaja te često zahtijeva mehaničku ventilaciju i njegu na razini jedinice intenzivne liječenja (41). Incidencija akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS) u pacijenata sa sepsom je 7% (42).

Na koži bolesnika se, ovisno o patogenu, mogu uočiti razne eflorescencije. Generalizirana eritrodermija se može vidjeti kod toksičnog šok-sidroma kojeg uzrokuju *Staphylococcus aureus* ili *Streptococcus pyogenes*. Također, kod stafilokokne sepse se na pacijentovim okrajinama mogu zapaziti lividne makule, Janewayeve lezije, koje upućuju na prateći endokarditis. Kada je sepsa popraćena kožnim petehijama ili purpurama, mora se pomisliti na infekciju *Neisseriom meningitidis* ili rjeđe, *Haemophilus influenzae*. Kožna lezija koja se gotovo isključivo vidi u neutropeničnih pacijenata je ecthyma gangrenosum, a obično je uzrokuje *Pseudomonas aeruginosa* (7). Neovisno o patogenu, hemoragijska dijateza koja se manifestira makrohematurijom, melenom zbog nastanka erozija ili stresnog ulkusa na želučanoj sluznici, krvarenjem iz nosa, usne šupljine ili pak krvarenjima po koži, spojnicama i sluznicama, upućuje na razvoj diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), koja se često ne prepoznaje zbog simptoma osnovne bolesti. Najvažniji znak je početak ponovnog krvarenja na mjestima gdje je ranije zaustavljeno, krvarenje iz venepunkcija ili probavnog sustava. Poslije može nastati nekroza kože, okrajina, uške (gangrena), što može rezultirati kasnijom demarkacijom i mutilacijom udova (10). Simptomi vaskularne tromboze (mikrovaskulatura, venski tromboembolizam i arterijske okluzije) su rjeđi zbog snažne sekundarne fibrinolize.

Međutim, ako je sustav fibrinolize oslabljen javljaju se simptomatske tromboze i zatajenja funkcija organa, primjerice bubrežna insuficijencija, nekroza kože, respiratorna insuficijencija i drugo (4).

Stresni ulkusi i erozije želučane sluznice, osim DIK-a, posljedica su ishemijskih promjena na sluznici gastrointestinalnog trakta zbog centralizacije krvotoka (10). Gastrointestinalne manifestacije kao što su mučnina, povraćanje i dijareja mogu biti manifestacije gastroenteritisa. Često se javljaju poremećaji peristaltike koji mogu napredovati do paralitičkog ileusa. Kliničke manifestacije mogu uključivati i hipokisični hepatitis, sepsom induciranu kolestazu, koagulopatije te hepatičku encefalopatiju koja nastaje zbog hiperamonijemije u krvi.

1.6. Dijagnoza

Brza i točna dijagnoza sepse je ključna za pravovremen početak liječenja i povoljan ishod pacijenta. Postoje tri glavna problema s dijagnozom sepse: 1) klinički simptomi nisu specifični za sepsu; 2) niti jedan biomarker nema dovoljnu osjetljivost i specifičnost za prepoznavanje sepse zbog složene patofiziologije; i 3) sepsa je heterogeni sindrom bez jedinstvenog uzroka, fenotipa ili bioloških karakteristika (35). Revidirane i nadopunjene *Surviving Sepsis Campaign* smjernice za odrasle bolesnike su objavljene 2021. godine i uključuju preporuke za probir i rano prepoznavanje bolesnika sa sepsom, dijagnostiku, liječenje infekcije, hemodinamsko zbrinjavanje, potporne mjere i preporuke za posthospitalizacijsku njegu. Nova preporuka je korištenje alata poput engl. quick Sepsis Related Organ Failure Assessment (qSOFA), National Early Warning Score (NEWS) i Modified Early Warning Result (MEWS). Preporuka je da se qSOFA ne koristi kao samostalna metoda za prepoznavanje sepse i septičkog šoka, već sa SIRS-om, NEWS-om ili MEWS-om. MEWS mjeri pet fizioloških parametara: brzinu disanja, sistolički krvni tlak, broj otkucaja srca, razinu svijesti i tjelesnu temperaturu, a rezultat pomaže da se poboljša kvaliteta i sigurnost u skrbi za bolesnike. NEWS je sustav bodovanja za fiziološka mjerenja koja se rutinski bilježe uz bolesnikov krevet. Svrha mu je identificirati akutno bolesne, uključujući i one sa sepsom. Mjeri šest fizioloških parametara i procjenjuje vrijednosti od 0 do 3: frekvenciju disanja, zasićenost kisikom, sistolički krvni tlak, puls, neurološku razinu svijesti i tjelesnu temperaturu (5). Ako se na temelju kriterija probira (qSOFA, SOFA, SIRS, NEWS, MEWS) i kliničke slike posumnja na sepsu, početno liječenje ne treba odgađati čekajući na daljnje dijagnostičke pretrage. Postoji nekoliko medicinskih stanja koja oponašaju sepsu i koje treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi (npr. akutna plućna embolija, akutni infarkt miokarda, akutni pankreatitis, akutna

reakcija na transfuziju, adrenalna kriza, akutna alkoholna apstinencijska kriza, tireotoksikoza) (38). Dijagnostika se temelji na anamnezi i kliničkoj prezentaciji bolesnika, laboratorijskim, mikrobiološkim i radiološkim metodama.

Najčešće hematološke abnormalnosti u kompletnoj i diferencijalnoj krvnoj slici uključuju promjene broja leukocita (leukocitoza ili leukopenija) uz postojanje nezrelih oblika, trombocitopeniju, anemiju i ubrzanu sedimentaciju eritrocita. Neutrofilii mogu sadržavati toksične granulacije, Döhleova tjelešca ili citoplazmatske vakuole (2). Četiri laboratorijska testa za dijagnozu diseminirane intravaskularne koagulacije su povećane razine markera povezanih s fibrinom kao što su razgradni produkti fibrina i fibrinogena, odnosno D-dimeri, snižen broj trombocita, produženo protrombinsko vrijeme i snižene koncentracije fibrinogena (43). Prema engl. *Surviving Sepsis Campaign*, disfunkcija jetre povezana sa sepsom je definirana porastom bilirubina u serumu iznad 2 mg/dL i popraćena je neispravnom koagulacijom koja se izražava međunarodnim normaliziranim omjerom (INR) većim od 1.5 (44). Također, u serumu se može mjeriti povećana koncentracija jetrenih i bilijarnih enzima. Koncentracija albumina u plazmi se snižava napredovanjem sepse. Procjenom plinova u arterijskoj krvi se može uočiti hipoksemija. Inicijalno se razvija respiratorna alkalozna kao odgovor na anaerobni metabolizam i povišene razine laktata. Pepoznavanje respiratorne alkalozne je od vitalne važnosti jer liječenjem sprječavamo nastanak metaboličke acidoze koja povećava izgled za smrtni ishod. Nove smjernice preporučuju mjerenje laktata u krvi. Nepodnošljivost glukoze se očituje hiperglikemijom. U septičnog bolesnika je potrebno učiniti kompletnu pretragu mokraće. Akutna ozljeda bubrega zabilježena je u više od 50% pacijenata sa sepsom i prezentira se oligurijom, azotemijom i često zahtjeva hemodijalizu (45). Pojava akutne ozljede bubrega se očituje povećanje razine kreatinina u serumu ili smanjenje količine izlučenog urina kako je definirala Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): povećanje serumskog kreatinina za ≥ 0.3 mg/dL ($\geq 26,5$ μ mol/L) unutar 48 h; porast serumskog kreatinina na ≥ 1.5 puta u odnosu na početnu vrijednost unutar prethodnih 7 dana; volumen urina ≤ 0.5 mL/kg/h tijekom 6 h (46). Poremećaji elektrolita, kao što je hiperkalemija, prate bubrežnu disfunkciju.

Biomarkeri su mjerljive biološke molekule, indikatori kliničkog stanja bolesnika koje pružaju informacije o upalnom odgovoru domaćina na infekciju (npr. C-reaktivni protein–CRP), disfunkciji organa (npr. biomarkeri ozljede bubrega) i mikrobiološkim karakteristikama uzročnika (biomarkeri specifični za patogene–npr. *Streptococcus pneumoniae* urinarni Ag test

i SARS-CoV-2Ag test). Proučavani su za ranu dijagnozu sepse, procjene odgovora na terapiju, antibiotske terapije vođene biomarkerima i prognozu. Važna značajka učinkovitog biomarkera bi bila sposobnost razlikovanja upala infektivnog ili neinfektivnog podrijetla, budući da taj čimbenik značajno utječe na uspjeh terapije (47).

Serumski C-reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze kojeg isključivo sintetizira jetra kao odgovor na citokine, posebno interleukin-6 (48). Koncentracija CRP-a u zdrave osobe je ispod 10 mg/L, a raste 24-38 h nakon početka upale. Protein se veže na lizofosfatidilkolin na površini mrtvih stanica i nekih vrsta bakterija te aktivira sustav komplementa, opsonizaciju i fagocitozu. Značajno je povišen u infekciji, ali i u upalnim (neinfektivnim) bolestima poput malignoma, kardiovaskularnih bolesti i reumatoloških stanja te nije dovoljno specifičan za dijagnozu sepse. Unatoč tome, CRP je osjetljiv marker za razlikovanje sepse od neseptičkih uzroka upale u ranom početku bolesti i u JIL-u (49). Na njegovu razinu ne utječe imunosupresija (steroidi ili neutropenija), zatajenje bubrega ili nadomjesna bubrežna terapija te se značajno ne razlikuje između pojedinaca s ili bez ciroze jetre. Dokazano je da više razine CRP-a (>150 mg/L) mogu razlikovati bakterijski od virusnog uzroka infekcije.

Prokalcitonin (PCT) je protein prekursor kalcitonina kojeg u fiziološkim uvjetima izlučuju C stanice štitnjače. U zdravih ljudi, koncentracija prokalcitonina u plazmi se mjeri u tragovima. Razina mu se povećava u sepsi jer se proizvodi u makrofagima i monocitima različitih organa, posebno jetre. Prokalcitonin djeluje kao kemokin, modulirajući stvaranje citokina i potičući proizvodnju sintetaze dušikovog oksida. Koristan je za ranu dijagnozu sepse. Dijagnostički je učinkovitiji od CRP-a u bolesnika sa sepsom te mu koncentracija u serumu brže raste i bolje korelira s težinom sepse od CRP-a. Nekoliko studija je procijenilo potencijalnu ulogu PCT-a u predviđanju etiologije sepse (49). Koncentracije PCT-a su relevantno više u gram-negativnoj sepsi u odnosu na gram-pozitivnu, virusnu i gljivičnu sepsu. Koncentracija PCT-a se značajno razlikuje između vrsta patogena, a najviše koncentracije su izmjerene u bolesnika s infekcijom *E. coli* ili drugim enterobakterijama. Endotoksin gram-negativnih bakterija djeluje na imunološki sustav aktivacijom TLR-4 signalnog puta te izravno inducira stvaranje prokalcitonina. Tri zasebne meta-analize PCT-a za dijagnozu sepse su otkrile raspon osjetljivosti i specifičnosti od 77-85%, odnosno 75-83% (48).

Definitivna etiološka dijagnoza sepse zahtijeva izolaciju mikroorganizama iz krvi ili lokalnog mjesta infekcije (2). Nove smjernice preporučuju uzimanje mikrobioloških uzoraka prije početka antimikrobne terapije, sve dok to značajno ne odgađa početak uzimanja terapije. Potrebno je uzeti barem dva uzorka krvi s dva različita mjesta venepunkcije. Hemokulturom se u 15-30% bolesnika sa sepsom identificira uzročnik. Također, 20-30% bolesnika ima pozitivan

izolat patogena drugih lokalizacija. To znači da najmanje 40% bolesnika sa sepsom ima negativnu kulturu ili je „sterilno“ (50). Kulture mogu biti negativne kod bolesnika koji su prethodno uzimali antibiotike, kod onih zaraženih spororastućim mikroorganizmima ili pak onima koji nisu invadirali krvotok. Uzima se često i uzorak urina (bolesnik sa sumnjom na urološku infekciju), sputuma (bolesnik s respiratornim simptomima), stolice (bolesnik s proljevom), kože i mekih tkiva (dekubitus, apsces, ulceracija) te cerebrospinalnog likvora (bolesnik s neurološkim simptomima). Identifikacija mikrobne DNA u uzorku periferne krvi ili tkiva korištenjem PCR tehnike također može pomoći u definitivnoj etiološkoj dijagnozi pa čak i nakon što je započeta antibiotska terapija.

Radiološke metode bi trebale uključivati radiografiju prsnog koša s dodatnim pretragama prema indikacijama (npr. ehokardiografija za sumnju na endokarditis, kompjutorizirana tomografija prsnog koša za empijem ili parapneumonični izljev, kompjutorizirana tomografija abdomena/zdjelice za bubrežni ili abdominalni apsces) (38). Da bismo dijagnosticirali ARDS, prema Berlinskim kriterijima uz hipoksemijsku respiracijsku insuficijenciju moraju biti prisutni radiološki verificirani obostrani infiltrati na plućima koji se ne mogu objasniti srčanim zatajenjem ili volumnim preopterećenjem i tegobe moraju nastupiti unutar 7 dana od uzročnog faktora (45).

1.7. Liječenje

Bolesnika kod kojeg postoji sumnja ili je dijagnosticirana sepsa, treba odmah započeti liječiti. Liječenje uključuje eradikaciju i kontrolu izvora infekcije, agresivno ispravljanje hipotenzije i optimiziranje isporuke kisika te odgovarajuće potporne mjere za organe koji su zatajili.

Antimikrobno liječenje je potrebno kod svih pacijenata jer je infekcija temeljni uzrok sepse i odgovorna je za početak i održavanje imunološke disregulacije. Ukoliko postoji velika vjerojatnost ili je potvrđeno da bolesnik ima sepsu, s ili bez prisutnosti septičkog šoka, nove SSC smjernice iz 2021.godine preporučuju davanje antimikrobnih lijekova odmah, idealno unutar jednog sata od prepoznavanja stanja. U bolesnika sa šokom, kod kojeg je sepsa moguća, također treba primiti antimikrobnu terapiju u period od jednog sata. Kod bolesnika s mogućom sepsom bez šoka, preporučuje se brza procjena vjerojatnosti infektivnih naspram neinfektivnih uzroka bolesti. Brza procjena uključuje anamnezu i klinički pregled, testove za infektivne i neinfektivne uzroke akutne bolesti i liječenje akutnih stanja koja mogu oponašati sepsu. Kad god je moguće, brza procjena bi trebala biti dovršena u roku od 3 sata od prezentacije bolesti da se može donijeti odluka o vjerojatnosti infektivnog uzroka i pravodobnoj antimikrobnoj

terapiji ako se smatra se da je vjerojatnost sepse velika (51). Antimikrobna terapija bi se u tom slučaju trebala primjeniti u periodu brze procjene. Ukoliko postoji sumnja na sepsu ili septički šok, ali nepotvrđena infekcija, preporučuje se kontinuirano procjenjivanje i traženje alternativnih dijagnoza, odnosno prekid empirijske antimikrobne terapije ako se alternativna dijagnoza i dokaže. Odabir empirijskog antimikrobnog lijeka se temelji na anatomskoj lokalizaciji ishodišta infekcije, pretpostavljenoj etiologiji, poznavanju osjetljivosti mikroorganizama te objavljenim smjernicama za empirijsku terapiju. Stoga je vrlo važno brzo započeti empirijsku antimikrobnu terapiju koja je djelotvorna protiv gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija (2). Maksimalne preporučene doze antimikrobnih lijekova se primjenjuju intravenski, osim kada postoji poremećaj bubrežne funkcije. Nove smjernice preporučuju korištenje empirijske antimikrobne terapije koja pokriva meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* ukoliko postoji visok rizik od takve infekcije. Također, ukoliko postoji visok rizik infekcije multirezistentnim sojevima, preporučuje se korištenje dva empirijska antimikrobna lijeka koja pokrivaju gram-negativne uzročnike. Kada pristignu rezultati kulture, empirijska terapija se zamjenjuje ciljanom terapijom. Meta-analiza je dokazala da, osim jednog izuzetka, kombinirana antimikrobna terapija nije bolja od monoterapije za liječenje gram-negativnih bakterijemija; iznimka je da monoterapija aminoglikozidima za liječenje *P. aeruginosa* bakterijemije koja je manje efektivna od kombinacije aminoglikozida s antipseudomonasnim β -laktamom (2). Odgovarajuća isporuka antimikrobnih sredstava je ključna za postizanje željenog učinka uz smanjenje toksičnosti. Dokazi srednje kvalitete upućuju na to da produljena infuzija β -laktama nakon početnog bolusa produljuje vrijeme u terapijskom rasponu, što smanjuje smrtni ishod. Smjernice također preporučuju da bi bilo najbolje optimizirati doziranje terapije obzirom na farmakokinetičke i farmakodinamičke podatke o lijeku (51). Iako nije specifično naznačeno trajanje liječenja ni za jedan pojedinačni slučaj, za bolesnike s početnom dijagnozom sepse i septičkog šoka i odgovarajućom kontrolom izvora, smjernice preporučuju kraće, umjesto duljeg trajanja antimikrobne terapije (51). To je jedan od najuspješnijih načina kontrole antimikrobne rezistencije. Za prekidanje terapije se predlaže svakodnevna klinička procjena stanja bolesnika i kontrola laboratorijskih parametara. U tablici 1 je prikazano empirijsko liječenje sindroma sepse s obzirom na mjesto infekcije i patogen kojeg treba pokriti.

Tablica 1. Empirijsko liječenje sindroma sepsa

Mjesto infekcije	Patogen kojeg treba pokriti	Antibiotik
Pluća (bolnička infekcija)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i>	Cefepim, ili tikarcilin/klavulanat Piperacilin/tazobaktam + aminoglikozid
Trbuh ili mala zdjelica	Gramnegativni bacili Anaerobi	Tikarcilin/klavulanat, ili piperacilin/tazobaktam + aminoglikozid Imipenem ili meropenem
Mokraćni sustav	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i>	Ciprofloksacin Ceftriakson
Koža	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Miješani aerobi/anaerobi (nekrotizirajući fasciitis)	Kloksacilin ili vankomicin Tikarcilin/klavulanat Piperacilin/tazobaktam Imipenem ili meropenem
Bakterijemija nejasnog izvora (bolnička infekcija)	<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentni na meticilin (MRSA) Gram-negativni bacili	Cefepim + vankomicin
Bakterijemija nejasnog izvora (vanbolnička infekcija)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i>	Vankomicin + ceftriakson ili cefepim

Preuzeto iz: Southwick F, Ivić I. Infektivne bolesti-kratki klinički tečaj (1)

Kako bismo održali hemodinamiku septičnog pacijenta, odmah treba započeti s intravenskom primjenom tekućine. Za bolesnike s hipoperfuzijom izazvanom sepsom ili septičkim šokom se predlaže davanje najmanje 30 mL/kg intravenskih kristaloidnih tekućina unutar prva tri sata liječenja (51). Potreban je oprez u bolesnika sa zatajenjem srca i bubrega. Preporuča se praćenje dinamičkih parametara pri nadoknadi tekućine, kao što su fiziološki tjelesni odgovor na pasivno podizanje nogu ili bolus tekućine, praćenje udarnog volumena bolesnika ili ehokardiografija. Uspješnost liječenja akutnih hemodinamskih abnormalnosti se procjenjuje snižavanjem koncentracije laktata u krvi i perfuzijskim testovima, kao što je skraćivanje kapilarnog punjenja. Za hemodinamsku resuscitaciju je preporučeno korištenje uravnoteženih kristaloida umjesto fiziološke otopine. Primjena albumina se preporučuje kod bolesnika koji su primili velik volumen kristaloida, a upotreba hidroksietil škroba ili želatine se ne preporučuje (5). Vazoaktivna terapija je indicirana ukoliko se perfuzija ne može održavati intravenskom nadoknadom tekućine. Iako se preporučuje početni srednji arterijski tlak od 65

mmHg, željeni krvni tlak treba individualizirati, posebno u bolesnika s hipertenzijom kod kojih je potrebno održavati viši krvni tlak nego u drugih bolesnika (53). Nova preporuka je da se odmah započne održavaje srednjeg arterijskog tlaka vazopresorima perifernim putem i ne odgađa početak liječenja do postavljanja središnjeg venskog puta. Kada se vazopresori administriraju periferno, treba ih primjenjivati kratkotrajno u venu u ili proksimalno od kubitalne jame (51). Postoji visoka razina dokaza da je noradrenalin još uvijek vazopresor prvog izbora (5). Dopamin se koristi kao druga, a vazopresin treća linija liječenja vazoaktivnim lijekovima. Ukoliko izostane očekivani terapijski učinak noradrenalina, može se nadodati vazopresin. Ukoliko se srednji arterijski tlak ne može održavati potonjima, preporuča se nadodati adrenalin. Terapija inotropnim lijekovima se primjenjuje u bolesnika s perzistentnom hipoperfuzijom nakon odgovarajuće nadoknade tekućine te u bolesnika s disfunkcijom miokarda i sniženim srčanim minutnim volumenom. Dobutamin i adrenalin su najčešće korišteni inotropni lijekovi (51). Za šok sa srčanom disfunkcijom i perzistentnom hipoperfuzijom se preporučuje upotreba dobutamina uz noradrenalin ili korištenje adrenalina. Postavljanje arterijskog katetera omogućuje sigurno, pouzdano i kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka.

Smjernice iz 2021. godine uključuju dvije nove preporuke za liječenje hipoksemičnog respiratornog zatajenja u bolesnika sa sepsom. Predlaže se korištenje nazalne oksigenacije visokog protoka (HFNO) umjesto neinvazivne ventilacije (NIV). Druga nova preporuka definira upotrebu veno-venske ekstrakorporalne membranske oksigenacije (VV-ECMO) u bolesnika s teškim akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) izazvanim sepsom (53), kada zakaže konvencionalna mehanička ventilacija. Preporučeno je se da se intravenski kortikosteroidi primjene u bolesnika koji su na stalnoj terapiji vazopresorima. Annane i suradnici studija i Activated Protein C and Corticosteroids for Human Septic Shock (APROCCHSS) su izvijestili o značajnoj koristi u ukupnom smrtnom ishodu kod pacijenata sa septičkim šokom koji su primali nisku dozu kortikosteroida u usporedbi s placebo (54). Mjere potpore uključuju i profilaksu za stres-ulkuse, bubrežnu nadomjesnu terapiju, niskomolekularni heparin za sprječavanje tromboembolije, natrij bikarbonat za ispravljanje metaboličke acidoze te inzulin ako je vrijednost glukoze veća od 10 mmol/L. Ukoliko je održana cjelovitost gastrointestinalnog sustava, preporučuje se što ranija enteralna prehrana (kroz 72 sata od početka akutne bolesti).

1.8. Ishod

Među teškim bolesnicima, najveći mortalitet i morbiditet imaju bolesnici sa sepsom (1). Otprilike 20-35% bolesnika s teškom sepsom i 40-60% bolesnika sa septičkim šokom ima nepovoljan klinički ishod tijekom 30 dana od početka bolesti. Preostali slučajevi s nepovoljnim ishodom se obično dogode kroz narednih 6 mjeseci (2). Starija dob je povezana s povećanim rizikom od rane smrti jer bolesnici često imaju više komorbiditeta i manju fiziološku rezervu te im je smanjena sposobnost oporavka od teških bolesti. Bolesnici s malignomom imaju 1.53 puta veću vjerojatnost od smrtnog ishoda unutar 72 sata od kliničke prezentacije nego oni bez malignoma (55). Kasna smrt je obično posljedica loše kontrole infekcije, imunosupresije, komplikacija intenzivne njege, zatajenja više organa ili bolesnikove podležeće bolesti (2). Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) je sustav bodovanja za procjenu ozbiljnosti bolesti i predviđanja ishoda, posebno smrtnog ishoda u kritično oboljelih bolesnika. Bodovi su u rasponu od 0 do 71 na temelju početnih vrijednosti 12 akutnih fizioloških varijabli, dobi i prethodnog zdravstvenog stanja. Viši rezultat odgovara težoj bolesti i većem riziku od smrti. Trenutačno većina studija koristi APACHE II bodovanje unutar 24 sata nakon hospitalizacije za predviđanje ishoda pacijenata (56).

Nove smjernice po prvi put stavljaju naglasak na poboljšanju skrbi za bolesnike sa sepsom nakon otpusta iz jedinice intenzivnog liječenja. Preporuke za osobe koje su preživjele sepsu ili septički šok uključuju procjenu i praćenje fizičkih, kognitivnih i emocionalnih problema nakon otpusta iz bolnice (5). Liječnikova uloga je bolesnika i njegovu obitelji educirati o rehabilitaciji, potrebnoj njezi i zbrinjavanju bolesnika, mogućim komplikacijama te prognozi bolesnika nakon preboljene sepse. Bolesnici imaju veći rizik od ponavljanja sepse, kognitivne disfunkcije, poremećaja spavanja, psiholoških problema te zatajivanja organa.

Prevenција je najbolji način redukcije morbiditeta i mortaliteta od sepse. Dva glavna koraka za sprječavanje sepse su prevencija prijenosa mikroorganizama i infekcija i prevencija da se infekcija razvije u sepsu. Prevencija infekcije u zajednici uključuje korištenje učinkovitih higijenskih praksi, kao što je pranje ruku i sigurna priprema hrane, poboljšanje sanitarnih uvjeta, dostupnost kvalitetne vode, omogućavanje pristupa cjepivima, posebno za one s visokim rizikom te odgovarajuća prehranu, uključujući dojenje za novorođenčad. Prevencija infekcije u zdravstvenim ustanovama se uglavnom oslanja na postojanje funkcionalnih programa i timova za prevenciju i kontrolu infekcija, učinkovite higijenske prakse i mjere opreza, uključujući higijenu ruku uz čisto, dobro funkcionirajuće okruženje i opremu. Prevencija razvoja sepse u zajednici i zdravstvenim ustanovama zahtijeva odgovarajuće antibiotsko liječenje infekcije, uključujući ponovnu procjenu terapije radi optimizacije, promptna medicinska njega i rano

otkrivanje znakova i simptoma sepse (57). Potrebna su daljnja istraživanja i širenje znanja o sepsi kao medicinskoj hitnoći, njezinom prepoznavanju i liječenju kako bi se smanjili nepovoljni ishodi i poboljšala kvaliteta života preživjelih bolesnika.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Sepsa je jedna od najozbiljnijih i najtežih prezentacija infektivnih bolesti. Epidemiološka struktura stanovništva se mijenja, životni vijek čovjeka se produljuje i opterećen je brojnim kroničnim bolestima. Najčešći uzročnici sepse su bakterije, čija se osjetljivost intenzivno mijenja posljednje tri godine zbog COVID-19 pandemije i nekritičkog uzimanja antibiotika. Zbog navedenih konstantacija, ciljevi našeg istraživanja su:

1. Prezentirati kliničke, mikrobiološke i terapijske karakteristike bolesnika sa sepsom hospitaliziranih 2017. godine.
2. Prezentirati kliničke, mikrobiološke i terapijske karakteristike bolesnika sa sepsom hospitaliziranih 2022. godine.
3. Usporediti bolesnike sa sepsom hospitalizirane 2017. i 2022. godine i prezentirati posebitosti, sličnosti i razlike u kliničkim, mikrobiološkim i terapijskim karakteristikama.
4. Ispitati imamo li više bolesnika sa sepsom 2022. godine.
5. Definirati jesu li bolesnici iz 2022. godine složeniji s obzirom na kliničke, mikrobiološke i terapijske značajke nego bolesnici iz 2017. godine.
6. Ispitati imaju li bolesnici iz 2022. godine više komorbiditeta, odnosno veći Charlson Comorbidity Index.
7. Ispitati trajanje hospitalizacije u bolesnika hospitaliziranih 2022. godine.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici s dijagnozom sepse liječeni u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Split tijekom 2017. i 2022. godine. Od ukupno 273 bolesnika sa sepsom, u istraživanje ih je uključeno 266, dok je 7 bolesnika isključeno zbog nedostupnosti potrebne dokumentacije. Istraživanje je u cijelosti provedeno u KBC-u Split od veljače do lipnja 2023. godine uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Split (Klasa: 500-03/23-01/24, Ur.broj: 2181-147/01/06/L.Z.-23-02). Nije tražen informirani pristanak bolesnika. Iz medicinske dokumentacije bolesnika su korišteni sljedeći podaci:

- dob
- spol
- akutne i kronične bolesti (bolesti kardiovaskularnog sustava, šećerna bolest, kronična plućna bolest, bubrežna insuficijencija, malignom, neurološka bolest)
- kompetencija imunološkog sustava, odnosno imunosupresija
- pokretljivost
- psihoorganska izmjenjenost
- prisutnost dekubitusa
- boravak u staračkom domu
- rezultati hemokulture
- ishodište sepse
- antibiotska terapija
- trajanje hospitalizacije
- konačni ishod

3.2. Organizacija studije

Istraživanje je po organizaciji retrospektivna studija.

3.3. Statistička analiza podataka

Podatci su prikupljeni koristeći se dostupnom medicinskom dokumentacijom arhive Klinike za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Medicinska dokumentacija je uključivala povijest bolesti te rezultate laboratorijskih, mikrobioloških i radioloških pretraga bolesnika. Pravilnosti distribucije podataka procijenjena je Shapiro-Wilk testom. Zbog značajnog odstupanja od normalne distribucije, kontinuirane numeričke varijable prikazane su kao medijan s interkvartilnim rasponom (IKR). Kategorijske varijable prikazane su kao apsolutne frekvencije i postotci. Za usporedbu među grupama korišteni su Mann-Whintey test za numeričke te hi-kvadrat i Fisherov test za kategorijske varijable. Sve statističke značajnosti tumačene su na razini 0.05. Podaci su analizirani s IBM SPSS Statistics v20 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

4. REZULTATI

Svi rezultati u Tablicama 2-8 su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) i apsolutna frekvencija (postotak od ukupnog uzorka). U Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Split je tijekom 2017. godine liječeno 120 bolesnika, a tijekom 2022. godine 146 bolesnika s dijagnozom sepse.

U Tablici 2 je prikazana raspodjela bolesnika prema dobi i spolu. Medijan dobi za obje godine iznosi 75 godina. Statistički se 2017. i 2022. godina značajno ne razlikuju prema dobi bolesnika sa sepsom ($p=0.624$). U Klinici za infektologiju KBC-a Split je 2017. godine liječeno više ženskih bolesnica (60%), dok je 2022. godine liječeno više muških bolesnika sa sepsom (54,8%). Statistički se 2017. i 2022. godina značajno razlikuju prema spolu ($p=0.016$).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema dobi i spolu

		Godina			<i>P</i>
		Svi (N=266)	2017 (N=120)	2022 (N=146)	
Dob		75 (63 - 83)	75 (62 - 83)	75 (63 - 84)	0,624*
Spol	Žene	138 (51,9%)	72 (60%)	66 (45,2%)	0,016†
	Muškarci	128 (48,1%)	48 (40%)	80 (54,8%)	

* Mann-Whitney U test, † χ^2 test

U Tablici 3 je prikazana raspodjela bolesnika prema prisutnosti kroničnih bolesti, odnosno predispozicijskih čimbenika koji mogu dovesti do sepse. Kardiovaskularne bolesti su najčešći predispozicijski čimbenik u bolesnika s dijagnozom sepse. Postoji statistički značajna razlika u incidenciji kardiovaskularnih bolesti u hospitaliziranih bolesnika 2017. i 2022. godine ($p=0.015$). Ostale kronične bolesti su, prema učestalosti, neurološke bolesti, šećerna bolest, imunosupresija, bubrežna insuficijencija i kronična plućna bolest. Ne postoji statistički značajna razlika u incidenciji navedenih bolesti 2017. i 2022. godine. Medijan Charlson Comorbidity Index-a je u 2017. godini bio 5, a u 2022. godini 7. Statistički je značajna razlika Charlson Comorbidity Index-a u navedene dvije godine ($p<0.001$).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema predispozicijskim čimbenicima za razvoj sepse

		Svi	Godina		P
		(N=266)	2017 (N=120)	2022 (N=146)	
Kardiovaskularne bolesti	Ne	86 (32,3%)	48 (40%)	38 (26%)	0,015 [†]
	Da	180 (67,7%)	72 (60%)	108 (74%)	
DM	Ne	191 (71,8%)	93 (77,5%)	98 (67,1%)	0,061 [†]
	Da	75 (28,2%)	27 (22,5%)	48 (32,9%)	
Kronična plućna bolest	Ne	247 (92,9%)	114 (95%)	133 (91,1%)	0,219 [†]
	Da	19 (7,1%)	6 (5%)	13 (8,9%)	
Bubrežna insuficijencija	Ne	220 (82,7%)	105 (87,5%)	115 (78,8%)	0,061 [†]
	Da	46 (17,3%)	15 (12,5%)	31 (21,2%)	
Malignom	Ne	229 (86,1%)	109 (90,8%)	120 (82,2%)	0,043 [†]
	Da	37 (13,9%)	11 (9,2%)	26 (17,8%)	
Imunosupresija	Ne	234 (88%)	109 (90,8%)	125 (85,6%)	0,193 [†]
	Da	32 (12%)	11 (9,2%)	21 (14,4%)	
Neurološke bolesti	Ne	188 (70,7%)	85 (70,8%)	103 (70,5%)	0,959 [†]
	Da	78 (29,3%)	35 (29,2%)	43 (29,5%)	
Pokretljivost	Ne	93 (35%)	46 (38,3%)	47 (32,2%)	0,296 [†]
	Da	173 (65%)	74 (61,7%)	99 (67,8%)	
Psihoorganski izmijenjen	Ne	190 (71,4%)	91 (75,8%)	99 (67,8%)	0,149 [†]
	Da	76 (28,6%)	29 (24,2%)	47 (32,2%)	
Dekubitus	Ne	202 (75,9%)	91 (75,8%)	111 (76%)	0,971 [†]
	Da	64 (24,1%)	29 (24,2%)	35 (24%)	
Štićenik doma	Ne	214 (80,5%)	97 (80,8%)	117 (80,1%)	0,887 [†]
	Da	52 (19,5%)	23 (19,2%)	29 (19,9%)	
CCI		6 (3 - 8)	5 (3 - 7)	7 (4 - 9)	<0,001 [*]

* Mann-Whitney U test, † χ^2 test

U Tablici 4 je prikazana raspodjela bolesnika prema rezultatima hemokulture. U 2017. su najviše hemokultura činili gram-negativni osjetljivi bacili, dok je 2022. godine najveći broj hemokultura bio negativan. Postoji statistički značajna razlika uzročnika sepse 2017. i 2022. godine ($p < 0,001$).

Tablica 4. Raspodjela bolesnika prema rezultatima hemokulture

	Svi	Godina		<i>P</i>
	(N=266)	2017 (N=120)	2022 (N=146)	
Hemokultura				
Negativna	85 (32%)	19 (15,8%)	66 (45,2%)	
G- bacili (osjetljivi)	97 (36,5%)	64 (53,3%)	33 (22,6%)	
G- bacili (rezistentni)	28 (10,5%)	16 (13,3%)	12 (8,2%)	
G+ koki (osjetljivi)	41 (15,4%)	15 (12,5%)	26 (17,8%)	<0,001‡
G+ koki (rezistentni)	10 (3,8%)	3 (2,5%)	7 (4,8%)	
Gljive	2 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,7%)	
Anaerobi	2 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,7%)	
Ostalo	1 (0,4%)	1 (0,8%)	0 (0%)	

‡ Fisherov test

U Tablici 5 je prikazana raspodjela bolesnika prema ishodištu sepse. Mokraćni sustav je obje godine bio najčešće ishodište infekcije bolesnika s dijagnostiranom sepsom. U 17 hemokultura 2017. i 38 hemokultura 2022. godine nije bilo moguće ustanoviti ishodište sepse. Postoji statistički značajna razlika u ishodištu sepse u bolesnika 2017. i 2022. godine ($p < 0,001$).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema ishodištu sepse

	Svi	Godina		<i>P</i>
	(N=266)	2017 (N=120)	2022 (N=146)	
Ishodište sepse				
Mokraćni sustav	125 (47%)	74 (61,7%)	51 (34,9%)	
Abdomen	17 (6,4%)	5 (4,2%)	12 (8,2%)	
Respiratorni trakt	25 (9,4%)	6 (5%)	19 (13%)	
Endovaskularno	7 (2,6%)	2 (1,7%)	5 (3,4%)	<0,001‡
SŽS	1 (0,4%)	1 (0,8%)	0 (0%)	
Koža/lokomotorni	36 (13,5%)	15 (12,5%)	21 (14,4%)	
Nepoznato	55 (20,7%)	17 (14,2%)	38 (26%)	

‡ Fisherov test

U Tablici 6 je prikazana raspodjela bolesnika prema vrsti primjenjene antibiotske terapije. U 2017. godini je isti broj bolesnika primio antibiotik rezerve, odnosno kombinaciju antibiotika 1. linije i antibiotika rezerve. U 2022. godini su bolesnici najčešće dobili kombinaciju antibiotika. Ne postoji statistički značajna razlika u primjenjenoj terapiji bolesnika sa sepsom 2017. i 2022. godine ($p=0.894$).

Tablica 6. Raspodjela bolesnika prema vrsti primjenjene terapije

		Svi	Godina		<i>P</i>
		(N=266)	2017 (N=120)	2022 (N=146)	
Terapija	Antibiotici 1. linije	77 (28,9%)	36 (30%)	41 (28,1%)	0,894 [†]
	Antibiotici rezerve	92 (34,6%)	42 (35%)	50 (34,2%)	
	Kombinacija	97 (36,5%)	42 (35%)	55 (37,7%)	

[†] χ^2 test

U tablici 7 je prikazana raspodjela bolesnika prema trajanju hospitalizacije. Medijan trajanja hospitalizacije je 2017. godine bio 12, dok je 2022. godine bio 6 dana. Postoji statistički značajna razlika u trajanju hospitalizacije bolesnika u navedene dvije godine ($p < 0,001$).

Tablica 7. Raspodjela bolesnika prema trajanju hospitalizacije

	Svi	Godina		<i>P</i>
	(N=266)	2017 (N=120)	2022 (N=146)	
Trajanje hospitalizacije	9 (5 - 15)	12 (8 - 16)	6 (3 - 11)	<0,001*

* Mann-Whitney U test

U Tablici 8 je prikazana raspodjela bolesnika prema ishodu sepse. U obje godine je najveći broj bolesnika imao povoljan ishod bolesti. Postoji statistički značajna razlika u ishodu bolesnika s dijagnozom sepse 2017. i 2022. godine ($p = 0,010$).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema ishodu

		Svi	Godina		<i>P</i>
		(N=266)	2017 (N=120)	2022 (N=146)	
Ishod	Povoljan	161 (60,5%)	84 (70%)	77 (52,7%)	0,010 [†]
	Smrt	51 (19,2%)	20 (16,7%)	31 (21,2%)	
	Komplikacija	54 (20,3%)	16 (13,3%)	38 (26%)	

[†] χ^2 test

5. RASPRAVA

Sepsa je klinički sindrom koji se može pojaviti u bilo kojoj dobi. Ipak, najčešće pogađa stariju populaciju. Odrasli u dobi od 65 godina i više, imaju 13 puta veću vjerojatnost da će razviti sepsu i biti hospitalizirani nego odrasli mlađi od 65 godina (56). U prospektivnom opservacijskom istraživanju Vucelića i suradnika provedenom na jedinici intenzivnog liječenja Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice u Zagrebu u periodu od travnja 2017. godine do svibnja 2018. godine, medijan dobi bolesnika sa sepsom je iznosio 73.5 godina (interkvartilni raspon 63-82). U našem istraživanju je medijan dobi za 2017. i 2022. godinu jednak te iznosi 75 godina. U provedenim epidemiološkim studijama je muški spol bio većinski spol u bolesnika sa sepsom, pri čemu je procjenjen srednji godišnji relativni rizik od 1.28 za muškarce u usporedbi sa ženama. Ovi trendovi mogu biti pristrani u visoko razvijenim zemljama te se procjenjuje da je globalna učestalost sepsi veća u žena nego u muškaraca (6). U našem istraživanju je 2017. godine bilo više žena nego muškaraca te su one činile 60% ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika sa sepsom. U 2022. godini je situacija drugačija, odnosno muškaraca je bilo više nego žena te su oni činili 54.8% ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika sa sepsom. Slijedom navedenog, činjenica da su zbog teškog oblika COVID-19 češće bili hospitalizirani muškarci može dijelom objasniti i statistički značajno veći broj hospitaliziranih muškaraca zbog sepse u tijeku 2022. godine u odnosu na predpandemijsku 2017. godinu (57).

Medicinski komorbiditeti, kao što su šećerna bolest, hipertenzija, kongestivno zatajenje srca, ishemijska bolest srca, maligna oboljenja, zatajivanje bubrežne funkcije i kronična plućna bolest utječu na tjelesni fiziološki imunološki odgovor na infekciju (58). Bolesnici koji razviju sepsu najčešće boluju od jedne ili više kroničnih bolesti. U retrospektivnom istraživanju Novosada i suradnika provedenom u četiri bolnice za hitno zbrinjavanje bolesnika u New Yorku, uključeno je 246 bolesnika s dijagnozom sepse i septičkog šoka. Većina bolesnika (97%) je imala barem jedan komorbiditet; 87 (35%) ih je imalo šećernu bolest, 79 (32%) je imalo kardiovaskularnu bolest (uključujući bolest koronarnih arterija, perifernu krvožilnu bolest ili kongestivno zatajenje srca), 56 (23%) je imalo kroničnu bubrežnu bolest, a 50 (20%) je imalo kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (59). U našem istraživanju su bolesnici najčešće imali kardiovaskularne bolesti, neurološke bolesti, šećernu bolest, malignom, bubrežnu insuficijenciju te kroničnu opstruktivnu plućnu bolest. Bolesnici hospitalizirani zbog sepse su bili značajno više opterećeni navedenim kroničnim predisponirajućim stanjima 2022. godine nego 2017. godine. Najčešći predispozicijski čimbenik za razvoj sepse su u našem istraživanju bile kardiovaskularne bolesti, a uključivale su arterijsku hipertenziju, ishemičnu i koronarnu bolest srca, kongestivno zatajivanje srca te aritmije, najčešće atrijsku fibrilaciju. U 2017. godini

je 60% bolesnika imalo jednu ili više kardiovaskularnih bolesti, dok je 2022. godine čak 74% bolesnika imalo jednu ili više kardiovaskularnih bolesti.

Zanimljiva je činjenica da su u našem istraživanju na drugom mjestu po učestalosti komorbiditeta u 2017. i 2022. godini neurološke bolesti, koje se u literaturi ne navode kao čimbenik rizika za razvoj sepse, već bolesti koje se razvijaju zbog sindroma sepse. Njihova pojavnost je 2017. godine bila 29.2%, a 2022. godine 29.5% i uključuju cerebrovaskularni inzult i posljedične neurološke ispade, ozljede kralježnične moždine, Parkinsonovu bolest ili multiplu sklerozu.

Podatci ukazuju da dijabetičari imaju povećan rizik od infekcije te 2 do 6 puta veći rizik od sepse u usporedbi s osobama iste dobi bez dijabetesa (60). Također, češće su kolonizirani rezistentnim patogenima, kao što je meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*. Štoviše, u istraživanju Espera i suradnika tijekom 25-godišnjeg razdoblja se sepsa pojavila u 12,5 milijuna od 930 milijuna hitnih hospitalizacija, a dijabetes je prijavljen u 17% tih slučajeva. Ova zapažanja podržavaju činjenicu da je dijabetes sve češći komorbiditet kod septičkih bolesnika (60) te je u našem istraživanju dijabetes na trećem mjestu prema učestalosti komorbiditeta bolesnika sa sepsom obje istraživane godine.

Prema dostupnim podacima iz literature, kronična bubrežna bolest može oslabiti imunološki sustav. Bolesnicima na dijalizi je potrebno postaviti izravni pristup u krvnu žilu, odnosno kateter, graft ili fistulu, što omogućuje izravan ulazak mikroorganizama u krv. Česti boravci u bolnici, klinikama ili centrima za dijalizu mogu povećati rizik od infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi (61). Bolesnici kojima je transplantiran bubreg zbog zatajenja funkcije su jedinstvena populacija s iznimnom osjetljivošću na virusne i bakterijske infekcije, uglavnom zbog kontinuirane imunosupresije. Infekcije su jedan od najvažnijih uzroka smrti u ovoj skupini, s različitim rizicima ovisno o stupnju imunosupresije, vremenu nakon transplantacije, vrsti infekcije i stanju bolesnika (62). U našem istraživanju je bubrežna insuficijencija bila češća u bolesnika sa sepsom u 2022. godini (21.2%), nego u bolesnika u 2017. godini (12.5%).

U starijem istraživanju, Angus i suradnici su izvjestili da 1 od 6 bolesnika sa sepsom ima maligni tumor te da takvi bolesnici imaju 30% veću smrtnost od ostalih bolesnika sa sepsom (63). Novije opservacijske studije provedene na jedinici intenzivnog liječenja su potvrdile da 15–20% zaprimljenih bolesnika ima hematološke ili solidne zloćudne bolesti sa sepsom kao vodećim uzrokom prijema u jedinicu intenzivnog liječenja kod ovih bolesnika (64). U našem istraživanju je 2017. godine (9.2%) i 2022. godine (17.8%) bilo bolesnika sa sepsom koji su se liječili i od malignih bolesti što je u skladu s dosad objavljenom literaturom, a osobito vezano za veći udio tih bolesnika 2022. godine.

Bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB-om) su izloženi većem riziku od razvoja sepse zbog upotrebe kortikosteroida, pratećih komorbiditeta i mogućeg poremećaja funkcije plućne barijere (65). Osobe s KOPB-om imaju veći rizik od razvoja plućnih infekcija, poput upale pluća, što ih svrstava u veći rizik od razvoja sepse (66). KOPB je u našem istraživanju bilo najrjeđi komorbiditet u bolesnika sa sepsom hospitaliziranih u Klinici za infektologiju te je 2017. godine liječeno tek 5%, a 2022. godine 8.9% bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti kao rizičnim čimbenikom za razvoj sepse. Razlog navedenom može biti i činjenica da se većina bolesnika s komplikacijama KOPB-a hospitalizira u Klinici za plućne bolesti.

Prisutnost imunosupresivnog stanja može dovesti do virusnih i bakterijskih infekcija uzrokovanih atipičnim i oportunističkim uzročnicima (62), koje pak mogu dovesti do razvoja sepse. U našem istraživanju je 2017. godine liječeno 9.2% imunosuprimiranih bolesnika oboljelih od sepse, dok je 2022. godine liječeno 14.4% imunosuprimiranih bolesnika sa sepsom. Iako se ne radi o statistički značajnoj razlici, trend porasta udjela imunosuprimiranih bolesnika među hospitaliziranimima zbog sepse je u skladu s općenito rastućim brojem imunosuprimiranih domaćina zbog duljeg životnog vijeka među imunosuprimiranim odraslim osobama zbog poboljšanja u medicinskom liječenju, kao i zbog novih indikacija za sve veći broj imunosupresivnih terapijskih opcija.

Sindrom sepse je češći u ljudi koji nisu fizički aktivni, napose u nepokretnih bolesnika. Nepokretnost je neovisno povezana s razvojem niza komplikacija, uključujući dekubitus, upalu pluća i infekciju mokraćnog sustava. Mnoga su istraživanja pokazala da te komplikacije nepokretnosti mogu rezultirati brojnim štetnim posljedicama, uključujući povećani morbiditet i mortalitet, produljenoj hospitalizaciji, povećanim bolničkim troškovima i doprinosu globalnom teretu bolesti (67). Zanimljivo je kako su u istraživanju Peretza i suradnika ispitana četiri invalidska kolica s četiri različite lokacije bolnice: odjel interne medicine, hitni odjel, odjel opće kirurgije i zaliha invalidskih kolica u transportnoj jedinici te je utvrđeno je da su invalidska kolica kontaminirana s više patogenih bakterija, među kojima su sojevi otporni na antibiotike kao što su MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* i drugi (68). To čini nepokretne bolesnike u kolicima u bliskom doticaju s uzročnicima infekcije, uključujući rezistentne mikroorganizme. Iako je u našem istraživanju 2017. i 2022. godine bilo više pokretnih bolesnika, nepokretni bolesnici s pridruženim komorbiditetima su očekivano činili značajan udio bolesnika hospitaliziranih zbog sepse.

Psihoorganski sindrom je progresivni mentalni poremećaj uzrokovan organskim oštećenjem mozga uz kognitivne deficite, poteškoće s pamćenjem, slabljenje intelektualnih

sposobnosti i emocionalnom nestabilnošću. S obzirom na kontinuirano povećanje broja starijih osoba u ukupnoj populaciji u Hrvatskoj, očekivano je da je incidencija psihoorganskog sindroma u porastu. Komplikacije tijekom bolničkog liječenja osoba s demencijom su učestale, a najčešće se pojavljuju upala pluća, otežano gutanje, uroinfekcije, padovi (npr. prijelomi kuka), sepse, slabija pokretljivost (funkcionalnost) (69). Iako je u našem istraživanju bilo više psihički zdravih bolesnika s tek akutnim neurološkim disfunkcijama u tijeku sepse, ipak se bilježi porast bolesnika s psihoorganskim sindromom 2022. godine (24.2%) u odnosu na 2017. godinu (32.2%).

Dekubitusi, rane na koži, su ozbiljan problem za osobe koje dugo leže u krevetu ili pak one koji koriste invalidska kolica za kretanje. Osobe s dekubitusom imaju predispoziciju za sepsu. Ako su hospitalizirani, već su bolesni i izloženi mikroorganizmima s drugih pacijenata, posjetitelja i osoblja. Ako je dekubitus na trtici (trtičnoj kosti), stražnjici ili genitalnom području, stopa infekcije se povećava jer otvorene rane mogu biti u dodiru s urinom ili stolicom. Ako osoba nosi pelene za odrasle, vlažna okolina također može potaknuti infekcije (70). Istraživanje Galpina i suradnika provedeno u Harbor General Hospital u periodu od 4 godine je uključivalo sve bolesnike sa sepsom povezanom s dekubitusom. Među 21 bolesnikom sa sepsom koja se pripisuje isključivo dekubitalnim ranama, bakterijemija je dokumentirana u njih 16 (76%) te je 12 od 17 bolesnika koji su primali odgovarajuće antibiotike, imalo perzistentnu bakterijemiju. U 5 bolesnika je bakterijemija prekinuta tek nakon odgovarajućeg kirurškog debridmana. Dekubitus je u našem istraživanju imala gotovo jedna četvrtina bolesnika 2017. i 2022. godine (24.2% hospitaliziranih u 2017. godini te 24% u 2022. godini).

Među slučajevima sepse povezane sa zdravstvenom skrbi, najčešći čimbenici su bili akutna hospitalizacija ili njega u domovima za starije trajanja dva dana ili duže, u prethodnih 30 dana te je incidencija sepsa kod takvih bolesnika iznosila 18%, odnosno 17% (59). Starije osobe su također izložene povećanom riziku od kolonizacije gram-negativnim organizmima, koji mogu biti rezistentni na više antibiotika, što je kod starijih predispozicija za razvoj sepse. Mogući razlozi povećane kolonizacije su boravak u staračkom domu, ponavljane hospitalizacije i intervencije, kao što su urinarni kateterizacije, loš funkcionalni status ili recentno uzimanje antibiotika (14). Istraživanje Modya i suradnika o sepsi povezanoj s urinarnim kateterom u staračkim domovima je provedeno u SAD-u u periodu od ožujka 2014. do kolovoza 2016. godine. Infekcija urinarnog trakta povezana s kateterom kod štićenika domova za starije osobe je čest uzrok sepse, prijema u bolnicu i upotrebe antimikrobnih sredstava koja dovode do kolonizacije mikroorganizmima rezistentnim na više lijekova (71). Boravak u domovima za starije je bio značajan predispozicijski čimbenik za razvoj sepse i u našem istraživanju te je

19.2% štićenika domova bilo među hospitaliziranima u 2017. godini, odnosno 19.9% u 2022. godini.

U literaturi se koristi više bodovnih procjena težine bolesti, odnosno opterećenosti bolesnika komorbiditetima kao što su Charlson Comorbidity Index, APACHE II ili SOFA. U našem istraživanju je za sindrom sepse korišten Charlson Comorbidity Index te je zamjećena značajno veća opterećenosti komorbiditetima u bolesnika hospitaliziranih zbog sepse u 2022. godini, nego u 2017. godini. U istraživanju Hampshirea i suradnika provedenom na 101 kirurškom bolesniku se pratilo je li veći Charlson Comorbidity Index prije operacije povezan s razvojem sepse nakon operacije. Rezultat istraživanja je pokazao da je postoperativna sepsa, koja se razvila u 27 bolesnika, bila povezana s trajanjem operacije, a ne komorbiditetima prema procjeni CCI-a. Veći CCI je bio povezan s dužim boravkom u jedinici intenzivnog liječenja (72) i općenito dužim trajanjem hospitalizacije. Zanimljivo je da je u našem istraživanju unatoč višem CCI kod bolesnika hospitaliziranih zbog sepse 2022. godine trajanje hospitalizacije bilo kraće nego 2017. kada su hospitalizirani bolesnici imali niži CCI.

Bakterije, gram-negativne (62%) ili gram-pozitivne (47%), su najčešći uzročnici sepse. Neki bolesnici sa sepsom su zaraženi s više mikroorganizama. Manji broj bolesnika sa sepsom ima gljivične, virusne ili parazitske infekcije (32). S obzirom da se radi o virusnoj infekciji, COVID-19 se može prezentirati kliničkom slikom sepse. Retrospektivno istraživanje Shappella i suradnika provedeno na 200 nasumično odabranih pacijenata s COVID-19 bolesti u bolnicama u Massachusettsu između ožujka 2020. i ožujka 2021. godine je pokazalo kako se sepsa pojavila kod jednog od tri pacijenta hospitalizirana s COVID-19 bolesti i prvenstveno ju je uzrokovao sam SARS-CoV-2, iako je bakterijska infekcija također doprinijela u četvrtini slučajeva sepse (73). U našem istraživanju su bakterije očekivano bile najčešći uzročnici sepse. Gljivice su bile uzrok 0.8% sepsi u 2017. godini i 0.7% sepsi u 2022. godini. Nije zabilježena nijedna sepsa uzrokovana parazitima i virusima. Iako u našem istraživanju virusi nisu izravno uzročnici sindroma sepse, specifično za određen broj bolesnika u 2022. godini je da su razvili sepsu nakon što su nedavno preboljeli COVID-19 ili pak bili hospitalizirani u Klinici za infektologiju zbog iste.

Za potrebe našeg istraživanja po pitanju definiranja mikrobiološkog uzročnika smo koristili uzorak krvi, odnosno rezultat hemokulture, dok se u literaturi spominje i uzorkovanje urina, sputuma, stolice, cerebrospinalnog likvora, zglobne tekućine te drugih tjelesnih uzoraka. Prema različitim izvorima dostupne literature, prethodne studije su izvijestile da negativne kulture čine 28-49% svih bolesnika sa sepsom (74), odnosno, izvor se neće utvrditi u približno 50% pacijenata liječenih od sepse, što se naziva sepsa s negativnom kulturom (32). U našem

istraživanju je 2017. godine bilo 15.8% sepsi s negativnom kulturom, dok je 2022. godine bilo 45.2% sepsi s negativnom kulturom. U istraživanju Novosada i suradnika provedenom u 4 bolnice u New Yorku, u 76 (31%) bolesnika sa sepsom nije izoliran patogen ni kulturom ni drugim testovima (59). U istom istraživanju su najčešće izolirani mikroorganizmi bili gram-pozitivni koki, uključujući *Staphylococcus spp.* i *Streptococcus spp.* te gram-negativni bacil, *Escherichia coli*. U našem istraživanju su i 2017. (53.3%) i 2022. (22.6%) godine gram-negativni osjetljivi bacili bili najčešći uzročnici sepse. U 2017. godini su po učestalosti nakon gram-negativnih osjetljivih bacila bili gram-negativni rezistentni bacili, zatim gram-pozitivni osjetljivi koki te gram-pozitivni rezistentni koki. U 2022. godini su po učestalosti nakon gram-negativnih osjetljivih bacila bili gram-pozitivni osjetljivi koki, zatim gram-negativni rezistentni bacili te gram-pozitivni rezistentni koki.

U istraživanju Vucelića i suradnika provedenom u KBC-u Sestre Milosrdnice u Zagrebu, vodeći izvor infekcije je bio genitourinarni trakt (56,9%), nakon kojeg slijedi donji respiratorni trakt (22,4%) (75), dok je u istraživanju Novosada i suradnika najčešća bolest koja je prethodila sepsi bila pneumonija (35%), zatim infekcija mokraćnog sustava (25%), gastrointestinalna infekcija (11%) te infekcija kože i mekih tkiva (11%). U našem istraživanju je najčešće ishodište infekcije 2017. i 2022. godine bio mokraćni sustav (61.7% te 34.9%). U literaturi se navodi kako se u 1/3 slučajeva sepse ne može odrediti ishodište infekcije što predstavlja izazov u dijagnostici i liječenju sindroma. U našem istraživanju je 2017. godine bilo 14.2% nepoznatih ishodišta sepse, odnosno 26% u 2022. godini. Također, u literaturi se kao izvor infekcije u sepsi navode i intraabdominalne infekcije, infekcije dišnog sustava, endovaskularno infektivno žarište, infekcije središnjeg živčanog sustava te infekcije kože, odnosno lokomotornog sustava, što su i u našem istraživanju bili izvori infekcije. Kako su istraživanjem bili obuhvaćeni samo oni bolesnici kojima je prva otpusna dijagnoza u medicinskoj dokumentaciji bila sepsa zabilježen je nerealno nizak broj bolesnika sa sepsom ishodišta u središnjem živčanom sustavu te će navedeno biti obuhvaćeno u istraživanju koje će se nastaviti na diplomski rad.

Antibiotska terapija je temelj liječenja sepse. Prema novim Surviving Sepsis Campaign smjernicama, antibiotik se bolesniku treba primijeniti u što kraćem vremenu od prezentacije prvih simptoma sepse, najbolje u periodu od jednog sata. Poželjno bi bilo kada bi uzročnik sepse bio osjetljiv na antibiotik prve linije. Antimikrobna rezistencija, odnosno pojava rezistentnih sojeva mikroorganizama je dovela do potrebe za češćim korištenjem rezervnih antibiotika, što se u literaturi navodi kao ozbiljan problem u liječenju sindroma sepse. Naše istraživanje je pokazalo da je 2017. godine češće korišten antibiotik rezerve (35%), odnosno

kombinacija prve linije i antibiotika rezerve (35%). U 2022. godini se najčešće koristila kombinacija antibiotika prve linije i antibiotika rezerve (37.7%), a zatim antibiotik rezerve (34.2%). Korištenje više antibiotika rezerve u 2022. godini ide u prilog složenijoj strukturi bolesnika sa sepsom iste godine.

Retrospektivna analiza Paolia i suradnika s više od 2 milijuna hospitalizacija u SAD-u zbog sepse iz 2018. godine je pokazala da se srednja duljina boravka povećala s težinom bolesti u rasponu od 7.7 dana za sepsu, 10 dana za tešku sepsu i 12.6 dana za septički šok (76). Nedavna Medical Surveillance Monthly Report analiza Snitchlera i suradnika opisuje duljinu boravka bolesnika sa sepsom između 2011. i 2020. godine. Medijan duljine boravka u bolnici je za sepsu iznosio 5 dana u razdoblju od 2011. do 2017. te 4 dana 2018. i 2019. godine. U 2020. godini medijan duljine boravka u bolnici se ponovno povećao na 5 dana (77). U našem istraživanju, medijan dana hospitalizacije je u 2017. godini iznosio 12 dana, dok je u 2022. godini iznosio 6 dana. Iako je dio bolesnika uslijed komplikacija premješten u jedinicu intenzivnog liječenja navedeno skraćivanje trajanja hospitalizacije je dominantno posljedica češćeg i bržeg prelaska na peroralne antibiotike kada kliničko stanje bolesnika to dozvoljava, deeskaliranja antibiotske terapije nakon uvida u mikrobiološke rezultate te općenito praćenja suvremenih trendova skraćivanja trajanja antibiotske terapije.

U istraživanju Vucelića i suradnika, stopa smrtnosti bolesnika sa sepsom i septičkim šokom je u jedinici intenzivnog liječenja bila 63.4%, dok je za bolesnike sa sepsom bez septičkog šoka bila 24.0% (75). U istraživanju Novosada i suradnika, smrtni je ishod zabilježen u 26% bolesnika sa sepsom, s tim da je 72% bolesnika sa smrtnim ishodom imalo 65 godina ili više, dok 11% njih nije imalo nijedan faktor rizika za sepsu 30 dana prije hospitalizacije. U istraživanju Shappella i suradnika, smrtni ishod u bolnici je imalo 14% bolesnika s COVID-19 bolesti (73). U našem istraživanju je 70% bolesnika sa sepsom u 2017. godini preživjelo, odnosno imalo povoljan ishod. U 2022. godini je 52.7% bolesnika sa sepsom imalo povoljan ishod. U 2017. godini je 16.7% bolesnika hospitaliziranih zbog sepse imalo smrtni ishod, dok je isti 2022. godine zabilježen u 21.2% bolesnika. Također, u 2022. godini su bolesnici češće razvijali komplikacije koje su produljile njihov boravak u bolnici (npr. bolnička infekcija ili antibiotski proljev) ili su bili premješteni na jedinicu intenzivnog liječenja zbog pogoršanja zdravstvenog stanja. Sve navedeno, kao i viši CCI, dodatno ukazuje na kompleksnost bolesnika koji su liječeni zbog sepse tijekom 2022. u odnosu na 2017. godinu.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Osobe starije životne dobi najčešće oboljevaju od sindroma sepse te nije bilo značajne razlike u dobi bolesnika 2017. i 2022. godine.
2. U 2017. godini je bilo više žena oboljelih od sepse, dok su u 2022. godini zbog sepse češće hospitalizirani muškarci.
3. Bolesnici koji razviju sepsu najčešće imaju komorbiditete, odnosno predispozicijske čimbenike za razvoj sepse. Najčešći predispozicijski čimbenik su 2017. i 2022. godine bile bolesti kardiovaskularnog sustava. Osim navedenih, bolesnici su imali i šećernu bolest, neurološke bolesti, bubrežnu insuficijenciju, imunosupresiju, maligne tumore te kroničnu plućnu bolest. Svi navedeni predispozicijski čimbenici su imali veću incidenciju u 2022. godini nego u 2017. godini. Također, u 2022. godini je bilo više nepokretnih bolesnika, psihoorganski izmijenjenih, bolesnika s dekubitalnim ranama te štićenika domova. Charlson Comorbidity Index je značajno veći u 2022. godini nego u 2017. godini, što ukazuje na veću opterećenost komorbiditetima bolesnika sa sepsom 2022. godine.
4. U 2017. godini su najčešći uzročnici sepse bili gram-negativni osjetljivi bacili, dok je 2022. godine najčešće hemokultura bila negativna. Gram-negativnih rezistentnih bacila je bilo više 2017.godine, ali je gram-pozitivnih rezistentnih koka bilo više 2022. godine.
5. Najčešće ishodište sepse je 2017. i 2022. godine bio mokraćni sustav.
6. Najčešće primjenjena terapija u bolesnika sa sepsom su 2017. godine bili rezervni antibiotici, odnosno kombinacija antibiotika prve linije i rezervnog antibiotika, dok je 2022. godine najčešća terapija bila kombinacija antibiotika prve linije i rezervnog antibiotika.
7. Trajanje hospitalizacije u Klinici za infektologiju je 2017. godine iznosilo 12 dana, dok je 2022. godine iznosilo 6 dana.
8. Najčešće je ishod 2017. i 2022. godine bio povoljan.
9. U 2022. godini je bilo više hospitaliziranih bolesnika s dijagnozom sepse te su imali više komorbiditeta, čemu u prilog ide veći Charlson Comorbidity Index. Također je korišteno više rezervnih antibiotika nego 2017. godine. Iako je najveći broj bolesnika imao povoljan ishod bolesti, smrtni ishod je bio češći nego u 2017. godini te su bolesnici učestalije razvijali komplikacije tijekom liječenja, odnosno bili premješteni u jedinicu intenzivnog liječenja.

7. POPIS LITERATURE

1. Southwick F, 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.
2. Kasper DL, Fauci AS, Tinsley Randolph Harrison. Harrison's infectious diseases. New York: Mcgraw-Hill Education/Medical; 2013.
3. Smith DA, Nehring SM. Bacteremia [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441979/>
4. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, i sur. Kirurgija. Zagreb: Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu; 2007:77-88
5. Srzić I. Sepsis definition: What's new in the Treatment Guidelines. Acta Clin Croat. 2022;
6. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. Curr Opin Anaesthesiol. 2021 Jan 21;34(2):71–6.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet]. 2016 Feb 23;315(8):801–10. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
8. McCreery RJ, Florescu DF, Kalil AC. Sepsis in Immunocompromised Patients Without Human Immunodeficiency Virus. J Infect Dis [Internet]. 2020 Jul 21;222(Supplement_2):S156–65. Available from: https://academic.oup.com/jid/article/222/Supplement_2/S156/5874159
9. OUP accepted manuscript. Brief Bioinform. 2019;
10. Begovac J, i sur. Klinička infektologija. Zagreb: Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu; 2018: 96-102.
11. Fleischmann-Struzek C, Schwarzkopf D, Reinhart K. Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit. Med Klin Intensivmed Notfallmed. 2021 Jan 28;
12. Gordana Cavrić, Khaled Nassabain, Prkačin I, Dubravka Bartolek Hamp. Nešto o definiciji i epidemiologiji sepse. 2015 Jan 1;69(3):125–33.
13. Lu X, Lu YQ. Editorial: Immunosenescence after sepsis. 2023 Mar 10;14.
14. Juneja D. Severe sepsis and septic shock in the elderly: An overview. World J Crit Care Med. 2012;1(1):23.
15. Stephen AH, Montoya RL, Aluisio AR. Sepsis and Septic Shock in Low- and Middle-Income Countries. Surg Infect. 2020 Sep 1;21(7):571–8.
16. Machado FR, Angus DC. Trying to Improve Sepsis Care in Low-Resource Settings. JAMA. 2017 Oct 3;318(13):1225.

17. Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev*. 2020 Jul 21;29(157):200038.
18. Montrucchio G, Sales G, Catozzi G, Bosso S, Scanu M, Vignola TV, i sur. Effectiveness of an Active and Continuous Surveillance Program for Intensive Care Units Infections Based on the EPIC III (Extended Prevalence of Infection in Intensive Care) Approach. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jun 18];11(9):2482. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/9/2482>
19. Abe T, Ogura H, Kushimoto S, Shiraishi A, Sugiyama T, Deshpande GA, i sur. Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan. *J Intensive Care*. 2019 May 3;7(1).
20. Elmassry MM, Mudaliar NS, Colmer-Hamood JA, San Francisco MJ, Griswold JA, Dissanaik S, i sur. New markers for sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* during burn infection. *Metabolomics*. 2020 Mar;16(3).
21. Tahir F, Ahmed J, Malik F. Post-splenectomy Sepsis: A Review of the Literature. *Cureus*. 2020 Feb 6;12(2).
22. Ahmad Malik J, Ahmed S, Shinde M, Almermesh MHS, Alghamdi S, Hussain A, i sur. The Impact of COVID-19 On Comorbidities: A Review Of Recent Updates For Combating It. *Saudi J Biol Sci*. 2022 May;29(5):3586–99.
23. John KJ, Nayar J, Mishra AK, Selvaraj V, Khan MS, Lal A. In-hospital clinical complications of COVID-19: a brief overview. *Future Virol*. 2021 Nov;16(11):717–23.
24. O'Toole RF. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jun;
25. Marko Lucijanac, Marelic D, Stojic J, Markovic I, Filip Sedlic, Kralj I, i sur. Predictors of prolonged hospitalization of COVID-19 patients. 2023 Apr 27;14(3):511–6.
26. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: a Review. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 Apr 1;10(539). Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6452778/#:~:text=The%20acronym%20ESKAPE%20includes%20six,Pseudomonas%](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6452778/#:~:text=The%20acronym%20ESKAPE%20includes%20six,Pseudomonas%20)
27. Terreni M, Taccani M, Pregnotato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules* [Internet]. 2021 May 2;26(9):2671. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8125338/>

28. Sastry S, Doi Y. Fosfomycin: Resurgence of An Old Companion. *J Infect Chemother: official journal of the Japan Society of Chemotherapy* [Internet]. 2016 May 1;22(5):273–80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4833629/>
29. Sharma H, Turner CE, Siggins MK, El-Bahrawy M, Pichon B, Kearns A, i sur. Toxic Shock Syndrome Toxin 1 Evaluation and Antibiotic Impact in a Transgenic Model of Staphylococcal Soft Tissue Infection. Fey PD, editor. *mSphere*. 2019 Oct 9;4(5).
30. Wiersinga WJ, van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *eBioMedicine*. 2022 Dec;86:104363.
31. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1–16.
32. Giustozzi M, Ehrlinder H, Bongiovanni D, Borovac JA, Guerreiro RA, Gąsecka A, i sur. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Rev*. 2021 Jun;50:100864.
33. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2023 May 1;324(5):R613–24.
34. Boudart C, Su F, Pitisci L, Dhoine A, Duranteau O, Jespers P, i sur. Early Hyperdynamic Sepsis Alters Coronary Blood Flow Regulation in Porcine Fecal Peritonitis. *Frontiers in Physiol*. 2021 Dec 3;12.
35. Shimazui T, Nakada T, Walley KR, Oshima T, Abe T, Ogura H, i sur. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care*. 2020 Jun 30;24(1).
36. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Jun 20];101(7):409–18. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0401/p409.html#diagnosis>
37. Baygin O, Kararmaz A. Open Access Journal of Anesthesia and Therapeutics Sepsis and Tachycardia: Etiologic Factors and Effects on Prognosis [Internet]. 2018 Jul. Available from: <http://article.scholarena.co/Sepsis-and-Tachycardia-Etiologic-Factors-and-Effects-on-Prognosis.pdf>
38. Mosler D, Premužić Meštrović I, Cavrić G, Počanić D. Poremećaj funkcije miokarda u teškoj sepsi i septičkom šoku. *Cardiol Croat* [Internet]. 2014 [pristupljeno 21.06.2023.];9(7-8):299-305. <https://doi.org/10.15836/ccar.2014.299>

39. Diamond M, Peniston HL, Sanghavi DK, i sur. Acute Respiratory Distress Syndrome. [Updated 2023 Apr 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/>
40. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Medical Clin North Am* [Internet]. 2020;104(4):573–85. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505253/>
41. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Aug 23;
42. Ghenu MI, Dragoş D, Manea MM, Ionescu D, Negreanu L. Pathophysiology of sepsis-induced cholestasis: A review. *JGH open* [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 3];6(6):378–87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9218521/>
43. Šakota S, Kereš T. Akutni Escherichia coli pijelonefritis i septički šok – prikaz slučaja. *Lijec Vjesn* [Internet]. 2022 [pristupljeno 26.06.2023.];144(Supp 3):83-87. <https://doi.org/10.26800/LV-144-supl3-16>
44. Zhang, L., Xu, F., Han, D. i sur. Influence of the trajectory of the urine output for 24 h on the occurrence of AKI in patients with sepsis in intensive care unit. *J Transl Med* 19, 518 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03190-w>
45. Bonini A, Carota AG, Poma N, Vivaldi FM, Biagini D, Bottai D, i sur. Emerging Biosensing Technologies towards Early Sepsis Diagnosis and Management. *Biosensors*. 2022 Oct 18;12(10):894.
46. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, i sur. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023 Jan 2;49(2):142–53.
47. Grondman I, Pirvu A, Riza A, Ioana M, Netea MG. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. *Biochem Soc Trans*. 2020 Feb 12;48(1):1–14.
48. Mellhammar L, Kahn F, Whitlow C, Kander T, Christensson B, Linder A. Bacteremic sepsis leads to higher mortality when adjusting for confounders with propensity score matching. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Mar 26 [cited 2022 Oct 24];11(1):6972. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33772090/>
49. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Oct 2;47(47).

50. Oczkowski S, Alshamsi F, Belley-Cote E, Centofanti JE, Hylander Møller M, Nunnally ME, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021: highlights for the practicing clinician. *Pol Arch Intern Med*. 2022 Jul 6;
51. Vincent JL. Current sepsis therapeutics. *eBioMedicine* [Internet]. 2022 Dec 1;86:104318. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235239642200500X>
52. Ammar, M.A., Ammar, A.A., Wieruszewski, P.M. et al. Timing of vasoactive agents and corticosteroid initiation in septic shock. *Ann Intensive Care* 12, 47 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01021-9>
53. Reaven MS, Rozario NL, McCarter MSJ, Heffner AC. Incidence and risk factors associated with early death in patients with emergency department septic shock. *Acute Crit Care*. 2022 Feb 11;
54. Tian Y, Yao Y, Zhou J, Diao X, Chen H, Cai K, i sur. Dynamic APACHE II Score to Predict the Outcome of Intensive Care Unit Patients. *Front Med*. 2022 Jan 26;8.
55. World Health Organization. Sepsis [Internet]. *Who.int*. World Health Organization: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
56. Sepsis Awareness 2: Critical Facts Involving Seniors [Internet]. [cited 2023 Jul 5]. Available from: <https://dfwhcfoundation.org/sepsis-awareness-2-critical-facts-involving-seniors/>
57. Kljakovic Gaspic T, Pavicic Ivelja M, Kumric M, Matetic A, Delic N, Vrkic I, i sur. In-Hospital Mortality of COVID-19 Patients Treated with High-Flow Nasal Oxygen: Evaluation of Biomarkers and Development of the Novel Risk Score Model CROW-65. *Life* [Internet]. 2021 Aug 1;11(8):735. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/8/735/htm>
58. Shawver L, Mazur N, O'Neil S, Reed B, Meram S, Paxton J. 39 The Impact of Comorbidities on Mortality in Pre-Shock Sepsis. *Ann Emerg Med*. 2021 Oct;78(4):S17.
59. Novosad SA, Sapiano MRP, Grigg C, Lake J, Robyn M, Dumyati G, i sur. Vital Signs: Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 Aug 26;65(33):864–9. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e1.htm>
60. Costantini E, Carlin M, Porta M, Brizzi MF. Type 2 diabetes mellitus and sepsis: state of the art, certainties and missing evidence. *Acta Diabetol*. 2021 May 10;58(9):1139–51.
61. Sepsis [Internet]. National Kidney Foundation. 2022. Available from: <https://www.kidney.org/atoz/content/sepsis>

62. Mella A, Mariano F, Dolla C, Gallo E, Manzione AM, Di Vico MC, i sur. Bacterial and Viral Infection and Sepsis in Kidney Transplanted Patients. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Mar 18 [cited 2022 Oct 16];10(3):701.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35327510/>
63. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303–10.
64. Gudiol C, Albasanz-Puig A, Cuervo G, Carratalà J. Understanding and Managing Sepsis in Patients With Cancer in the Era of Antimicrobial Resistance. *Front Med* [Internet]. 2021 Mar 31;8. Available from:
<https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmed.2021.636547>
65. Chen CH, Lai CC, Wang YH, Wang CY, Wang HC, Yu CJ, i sur. The Impact of Sepsis on the Outcomes of COPD Patients: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Med* [Internet]. 2018 Oct 27;7(11). Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6262552/>
66. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [Internet]. Sepsis Alliance. Available from:<https://www.sepsis.org/sepsisand/copd/#:~:text=People%20with%20COPD%20have%20a>
67. Wu X, Li Z, Cao J, Jiao J, Wang Y, Liu G, i sur. The association between major complications of immobility during hospitalization and quality of life among bedridden patients: A 3 month prospective multi-center study. Yahav D, editor. *PLoS One*. 2018 Oct 12;13(10):e0205729.
68. Peretz A, Koiefman A, Dinisman E, Brodsky D, Labay K. Do wheelchairs spread pathogenic bacteria within hospital walls? *World Journal Microbiol and Biotechnol*. 2013 Aug 11;30(2):385–7.
69. Herceg M, Sisek-Šprem M, Puljić K, Herceg D. Hitna stanja kod demencije i psihičkih poremećaja u starijoj životnoj dobi. *Soc psihijatr* [Internet]. 2019 [pristupljeno 06.07.2023.];47(2):185-198. <https://doi.org/10.24869/spsih.2019.185>
70. Pressure Ulcers (Pressure Injuries) [Internet]. Sepsis Alliance. Available from:
<https://www.sepsis.org/sepsisand/pressure-ulcers-pressure-injuries/>
71. Mody L, Greene MT, Meddings J, Krein SL, McNamara SE, Trautner BW, i sur. A National Implementation Project to Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Nursing Home Residents. *JAMA Intern Med*. 2017 Aug 1;177(8):1154.

72. Hampshire PA, Guha A, Strong A, Parsons D, Rowan P. An evaluation of the charlson co-morbidity score for predicting sepsis after elective major surgery. *Indian J Crit Care Med.* 2011 Jan;15(1):30–6.
73. Shappell CN, Klompas M, Kanjilal S, Chan C, Rhee C. Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes of Sepsis Caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Versus Other Pathogens in Hospitalized Patients With COVID-19. *Crit Care Explor.* 2022 May;4(5):e0703.
74. Afzal MS, Nandan Chennuri R, Naveed H, Raveena Bai B, Hanif R, Shahzad Z, i sur. Comparison of Clinical Outcomes Between Culture-Positive and Culture-Negative Sepsis and Septic Shock Patients: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2023 Feb 24;
75. Vucelić V, Klobučar I, Đuras-Cuculić B, Gverić Grginić A, Prohaska-Potočnik C, Jajić I, i sur. Sepsis and septic shock – an observational study of the incidence, management, and mortality predictors in a medical intensive care unit. *Croat Med J.* 2020 Oct;61(5):429–39.
76. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and costs of sepsis in the United States-An analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit Care Med.* 2018;46(12):1889–97.
77. www.health.mil/News/Authors/c/Chris-Snitch. Surveillance Snapshot: Lengths of Hospital Stays for Service Members Diagnosed with Sepsis, Active Component, U.S. Armed Forces, 2011–2020 [Internet]. Military Health System. 2022 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://www.health.mil/News/Articles/2022/01/01/Surveill-SS-MSMR>

8. SAŽETAK

Ciljevi: Prezentirati i usporediti učestalost dijagnoze sepse, kliničke, mikrobiološke i terapijske karakteristike bolesnika sa sepsom hospitaliziranih 2017. i 2022. godine.

Materijali i metode: U istraživanje je uključeno 266 bolesnika s dijagnozom sepse liječenih u Klinici za infektologiju KBC-a Split 2017. i 2022. godine. Istraživanje je po organizaciji retrospektivna studija provedena uvidom u medicinsku dokumentaciju bolesnika.

Rezultati: Medijan dobi hospitaliziranih zbog sepse je 2017. i 2022. godine bio 75 godina. Žene su činile 60% hospitaliziranih bolesnika sa sepsom 2017. godine, dok su muškarci činili 54.8% hospitaliziranih bolesnika sa sepsom 2022. godine. Najčešći kronični, predispozicijski čimbenik za razvoj sepse je 2017. (60%) i 2022. (74%) godine bila bolest kardiovaskularnog sustava. Najčešći uzročnici su 2017. godine bili gram-negativni osjetljivi bacili (53.3%), dok su 2022. godine hemokulture u najvećem broju slučajeva bile negativne (45.2%). Najčešće ishodište sepse je 2017. (61.7%) i 2022. (34.9%) godine bio mokraćni sustav. Bolesnici su 2017. godine u 35% slučajeva liječeni kombinacijom antibiotika prve linije i rezervnog antibiotika, odnosno u 35% slučajeva samo rezervnim antibiotikom. U 2022. godini je 37.7% bolesnika sa sepsom liječeno kombinacijom antibiotika prve linije i rezervnog antibiotika. Medijan trajanja hospitalizacije bolesnika s dijagnozom sepse je 2017. godine iznosio 12 dana, a 2022. godine 6 dana. Najčešći ishod obje godine je bio povoljan, odnosno 70% bolesnika sa sepsom je preživjelo 2017. godine, dok ih je 52.7% preživjelo 2022. godine.

Zaključci: Od sindroma sepse najčešće oboljevaju osobe starije životne dobi. U 2017. godini je bilo više hospitaliziranih žena sa sindromom sepse, dok je 2022. godine bilo više hospitaliziranih muškaraca sa sindromom sepse. Najčešći predispozicijski čimbenik za razvoj sepse su 2017. i 2022. godine bile kardiovaskularne bolesti s tim da je incidencija svih predispozicijskih čimbenika za razvoj sepse bila veća u 2022. godini nego u 2017. godini. Charlson Comorbidity Index, odnosno pokazatelj težine komorbiditeta bolesnika je značajno veći u bolesnika sa sepsom hospitaliziranih 2022. godine. U 2017. godini je češće identificiran uzročnik sepse, gram-negativni osjetljivi bacil, dok je 2022. godine značajniji udio hemokultura bio negativan. Najčešće ishodište sepse je obje godine bio mokraćni sustav. U 2017. godini je terapija uključivala rezervni antibiotik, odnosno kombinaciju antibiotika prve linije i rezervnog antibiotika. U 2022. godini je najčešće primjenjivana kombinacija antibiotika, ali se koristilo više rezervnih antibiotika nego 2017. godine. Unatoč činjenici da su hospitalizirani bolesnici bili opterećeni s više komorbiditeta, imali više komplikacija te su češće primijenjivani antibiotici rezerve ipak je trajanje hospitalizacije oboljelih od sepse u Klinici za infektologiju 2022. godine bilo znatno kraće u odnosu na 2017. godinu.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Clinical and microbiological differences in patients with sepsis hospitalized at Clinic for Infectious Diseases of University Hospital of Split in 2017. and 2022.

Objectives: To present and compare the frequency of sepsis diagnosis, clinical, microbiological and therapeutic characteristics of patients with sepsis hospitalized in 2017 and 2022.

Materials and methods: The study included 266 patients with a diagnosis of sepsis who were treated at Clinic for Infectious Diseases of University Hospital of Split in 2017 and 2022. The research is a retrospective study conducted by examining the patients medical documentation.

Results: The median age of patients hospitalized for sepsis in 2017 and 2022 was 75 years. Women accounted for 60% of hospitalized patients with sepsis in 2017, while men accounted for 54.8% of hospitalized patients with sepsis in 2022. The most common chronic, predisposing factor for the development of sepsis in 2017 (60%) and 2022 (74%) was a cardiovascular system disease. In 2017, the most common causative agents were gram-negative susceptible bacilli (53.3%), while in 2022, blood cultures were negative in most cases (45.2%). The most common source of sepsis in 2017 (61.7%) and 2022 (34.9%) was the urinary system. In 2017, in 35% of cases, patients were treated with a combination of first-line antibiotics and a reserve antibiotic, or in 35% of cases only with a reserve antibiotic. In 2022, 37.7% of patients with sepsis were treated with a combination of first-line antibiotics and a reserve antibiotic. The median duration of hospitalization for patients diagnosed with sepsis was 12 days in 2017, and 6 days in 2022. The most common outcome in both years was favorable, i.e. 70% of patients with sepsis survived in 2017, while 52.7% survived in 2022.

Conclusions: Sepsis syndrome most often affects older people. In 2017, there were more hospitalized women with sepsis syndrome, while in 2022 there were more hospitalized men with sepsis syndrome. The most common predisposing factor for the development of sepsis in 2017 and 2022 were cardiovascular diseases, with the incidence of all predisposing factors for the development of sepsis higher in 2022 than in 2017. The Charlson Comorbidity Index, i.e. the indicator of the severity of the patient's comorbidity, is significantly higher in patients with sepsis hospitalized in 2022. In 2017, the causative agent of sepsis, gram-negative sensitive bacillus, was identified more often, while in 2022, a significant proportion of blood cultures were negative. The most common source of sepsis in both years was the urinary system. In 2017, therapy included a reserve antibiotic, i.e. a combination of first-line antibiotics and a reserve antibiotic. In 2022, a combination of antibiotics was most often used, but more reserve antibiotics were used than in 2017. Despite the fact that hospitalized patients were burdened with more comorbidities, had more complications, and reserve antibiotics were used more

often, the duration of hospitalization of sepsis patients at the Clinic for Infectious Diseases in 2022 was significantly shorter compared to 2017.

10. ŽIVOTOPIS

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]