Sepse liječene na Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra u 2017. godini : etiologija, usporedba empirijske i konačne antibiotske terapije i klinički ishodi

Jeličić, Karlo

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:109528

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Karlo Jeličić

SEPSE LIJEČENE NA KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA U 2017. GODINI: ETIOLOGIJA, USPOREDBA EMPIRIJSKE I KONAČNE ANTIBIOTSKE TERAPIJE I KLINIČKI ISHODI

Diplomski rad

Akademska godina:
2017./2018.

Mentor:
Izv. prof. prim. dr. sc. Ivo Ivić

Split, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Karlo Jeličić

SEPSE LIJEČENE NA KLINICI ZA INFEKTOLOGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA U 2017. GODINI: ETIOLOGIJA, USPOREDBA EMPIRIJSKE I KONAČNE ANTIBIOTSKE TERAPIJE I KLINIČKI ISHODI

Diplomski rad

Akademska godina:
2017./2018.

Mentor:
Izv. prof. prim. dr. sc. Ivo Ivić

Split, srpanj 2018.

Veliku zahvalnost izražavam profesoru Ivi Iviću na brojnim savjetima, strpljenju i stručnom vođenju kroz pisanje diplomskog rada,
te svojoj obitelji na pruženoj podršci i razumijevanju tijekom cijelog mojeg školovanja.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Definicija i podjela sepse 2

1.2. Epidemiologija 3

1.3. Etiologija 4

1.4. Patogeneza 6

1.5. Klinička slika 8

1.6. Dijagnoza 10

1.7. Liječenje 12

1.8. Prognoza i prevencija 16

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 18

3. MATERIJALI I METODE 20

3.1. Ispitanici i podaci 21

3.2. Organizacija studije 21

3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka 21

4. REZULTATI 22

5. RASPRAVA 43

6. ZAKLJUČCI 48

7. POPIS LITERATURE 50

8. SAŽETAK 57

9. SUMMARY 59

10. ŽIVOTOPIS 62

1. UVOD

1.1. Definicija i podjela sepse

Sepsa je sindrom patoloških i biokemijskih abnormalnosti pokrenutih infekcijom te predstavlja javnozdravstveni problem s izdašnim troškovima. Radi se o spektru kliničkih stanja, a da bi im se snizila smrtnost, kliničar mora znati prepoznati sindrom u njegovom najranijem obliku te reagirati bez odgode (1).

Kada se infekcija počne širiti iz ishodišta u krvotok, pacijent razvije **bakterijemiju**. Razlikujemo **tranzitornu**, koja traje od nekoliko minuta do nekoliko sati te je posljedica lokalne manipulacije na mjestima koloniziranima normalnom bakterijskom florom (npr. kolonoskopija), **intermitentnu**, koja je povezana s fokalnim infekcijama (npr. apscesi, pneumonije) te **perzistentnu**, koja je povezana s intravaskularnim izvorom (npr. endokarditis ili infekcija kožnog presatka) (2). Bakterijemija ne rezultira nužno sepsom. Međutim, bakterijemija uzrokovana mikroorganizmima koji sadržavaju potentne biološke tvari, poput lipopolisaharida (LPS) u slučaju *Escherichiae coli* i *Klebsiellae pneumoniae,* uzrokuju sindrom sistemskog upalnog odgovora (engl. SIRS – *systemic inflammatory response syndrome*) (1).

Sepsa je sistemski odgovor na infekciju mikroorganizmima, a koji škodi samom domaćinu (2). Definira se i kao SIRS zbog bakterijemije (1), odnosno dokazane ili suspektne infekcije (3). Ovakva definicija pojašnjava kako SIRS može biti rezultat virusne infekcije kao što je dengue groznica, infekcije gljivama kao što je *Candida spp.* te također može biti uzrokovan opsežnom nekrozom tkiva koja može pratiti teški pankreatitis ili opsežnu traumu (1). Često se u svakodnevici pod terminom sepsa zapravo misli na ono što je po definiciji teška sepsa (4). **Teška sepsa** se definira kao sepsa s oštećenjem organa, hipotenzijom koja je reverzibilna na infuzijsku primjenu tekućine ili perfuzijskim abnormalnostima kao što su, primjerice, laktacidemija, oligurija i akutno zatajenje bubrga, akutna ozljeda pluća ili akutna promjena mentalnog statusa (2, 4). **Septički šok** je najteža manifestacija ovog sindroma te se definira kao sepsa sa hipotenzijom, gdje je sistolički tlak <90 mmHg, srednji arterijski tlak <70 mmHg ili je usprkos prikladnoj volumskoj resuscitaciji pad sistoličkog tlaka >40 mmHg, a bez drugih uzroka hipotenzije i uz moguću prisutnost perfuzijskih abnormalnosti (1, 4). Ukoliko unatoč medikamentnom potpornom liječenju nema poboljšanja više od jednog sata, šok se smatra refrakternim (2).

European Society of Intensive Care Medicine i Society of Critical Care Medicine su u veljači 2016. godine objavili nove definicije sepse i popratne kliničke kriterije. Najvažnije promjene su:

- eliminacija pojmova „SIRS" i „teška sepsa",

- sepsa se sada definira kao životno ugrožavajuće zatajenje organa kojeg uzrokuje domaćinov neprimjereni odgovor na infekciju,
- zatajenje organa se sada smatra ukoliko postoji promjena SOFA bodovanja (engl. *sequential organ failure assessment*), gdje su 2 boda ili više povezani sa bolničkom stopom smrtnosti većom od 10%,
- septički šok se sada definira kao podskup sepsi u kojima su podležeće cirkulatorne i stanične metaboličke abnormalnosti toliko izražene da bi značajno povećale smrtnost, a klinički se očituju sposobnošću održavanja srednjeg arterijskog tlaka >65 mmHg samo uz pomoć vazopresora ili razinom serumskih laktata >2 mmol/L u odsutnosti hipovolemije. Ova kombinacija je povezana sa bolničkom stopom smrtnosti većom od 40%.

Radna skupina naglašava kako kriteriji za SIRS ipak mogu ostati koristan alat u identifikaciji infekcije (3, 5).

1.2. Epidemiologija

Sepsa je jedan od vodećih sprječivih uzroka smrti u bolnicama. Medijan dobi pacijenata s otpusnom dijagnozom povezanom sa sepsom je otprilike 60 godina, no učestalost je također jako visoka kod dojenčadi, gdje je iznimno visokom riziku izložena nedostašćad. Smrtnost zbog sepse se smanjuje nakon prve godine života, sve do tridesetih godina. Potom dob i komorbiditeti, od kojih su najvažniji naoplazme, šećerna bolest i imunosupresija, postaju glavne odrednice ishoda. Tako u osoba u sedmom desetljeću stopa srmtnosti od sepse doseže 60% (1, 2).

Jedina dostupna procjena koja objedinjuje cijeli svijet, 31,5 milijuna slučajeva sepse i 19,4 milijuna slučajeva teške sepse godišnje, je zasnovana na ekstrapolaciji broja pacijenata sa sepsom liječenih u bolnicama zemalja visokog dohotka. Ova brojka je vjerojatno i veća, zbog manjka podatka iz zemalja niskog i srednjeg dohotka, gdje je broj infekcija općenito viši. Procjenjuje se da sepsa uzrokuje više od 5 milijuna smrti u svijetu godišnje, odnosno uzrokuje ili doprinosi otprilike polovici svih smrtnih ishoda u bolnicama Sjedinjenih Američkih Država (6, 7).

U posljednje vrijeme zemlje visokog dohotka bilježe pad smrtnosti, dok podaci iz zemalja niskog i srednjeg dohotka ukazuju na vrlo visoke stope smrtnosti zbog sepse. Ti pacijenti mnogo češće pate od malnutricije ili imaju infekciju HIV-om ili malarijom. Također mogu razviti sepsu zbog razloga koji nisu česti u zemljama visokog dohotka, kao što su

infekcije visoko-rezistentnim gram-negativnim uzročnicima, dengue groznica, melioidoza ili virusne hemoragijske groznice. Pacijenti sa sepsom također znaju dugo čekati na prikladnu skrb, kojoj mogu nedostajati osnovni terapijski resursi kao što su vazopresori, kisik te respiratorna i renalna potpora (8).

U SAD-u teška je sepsa zabilježena u 2% pacijenata zaprimljenih u bolnicu, što u apsolutnim brojkama iznosi 750.000 godišnje. Od navedenih, polovica se primila u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) te su predstavljali 10% svih prijema u JIL (9, 10).

U anketama provedenim u JIL u SAD-u i Europi tijekom 1990.-ih i 2000.-ih godina, otprilike 70-80% slučajeve teške sepse u odraslih razvilo se u osoba koje su već hospitalizirane zbog drugog stanja. U 30-50% slučajeva ovih i drugih studija, definitivna mikrobiološka etiologija nije utvrđena. Štoviše, utvrđeni mikrorganizam je često bio oportunist (kod zdrave osobe ne bi izazvao bolest ili je stečen u bolnici), a u otprilike 20% pacijenata se radilo o polimikrobnoj infekciji (2).

Analiza otpusnih dijagnoza i kliničkih podataka iz bolnica u SAD-u su pokazali znatan porast incidencije sepse u zadnja 2 desetljeća, koju prati znatan pad smrtnosti od sepse. Moguće objašnjenje ovih opservacija je porast broja sepsi s boljim ishodom, poboljšano vođenje dokumentacije koje, međutim, uključuje i blaže slučajeve ili kombinacija potonjih razloga (6). Smrtnost od teške sepse je na trećem mjestu uzroka smrtnosti u SAD-u, nakon srčane bolesti i malignih neoplazmi. Sepsa je vrlo vjerojatno mogla biti neposredan uzrok smrti i u slučaju infekcija donjeg respiratornog sustava, AIDS-a, dijareje, malarije te diabetes mellitus-a. Naime, sve navedene bolesti se nalaze među među prvih 11 na svijetu. Dakle, iako je smrtnost od sepse u padu, zbog sve većeg broja oboljelih, ukupan broj umrlih od sepse ipak raste (4).

U JIL kliničke bolnice Zagreb provedeno je šestogodišnje istraživanje, zaključno s 2005. godinom obuhvaćajući 314 pacijenata, te pokazuje da se postotak pacijenata sa sepsom povećao na 11,7%, s ukupnom smrtnošću od 20,3%. Postotak sepse je bio 31,8%, teške sepse 28,6%, septičkog šoka 39,8%, a stope smrtnosti su iznosile 17%, 33,7% i 72,1%, što je u skladu s podacima iz literature (11). Prema dokumentaciji hrvatskog Državnog zavoda za statistiku, na rang listi bolničkog pobola osoba starije životne dobi (65 i više godina) u Hrvatskoj 2013. godine sepsa se nalazi na 12. mjestu (4).

1.3. Etiologija

Sepse uobičajeno dijelimo na **izvanbolničke** i **bolničke**, na **primarne** (ulazno mjesto uzročnika nepoznato) i **sekundarne** (poznato infekcijsko žarište kao ishodište sepse), te

razlikujemo posebnu kategoriju novorođenačkih sepsi (12). Enterobakterije su uzročnici oko trećine sepsi stečenih izvan bolnice. Među njima daleko najveći broj uzrokuje *Escherichia coli*, najčešće kao sekundarna sepsa s izvorištem u mokraćnom sustavu (oko 60% bolesnika), žućnim vodovima (oko 15%) ili intestinalnom sustavu npr. divertikulitis (oko 7%). U oko 8% bolesnika ulazno je mjesto nepoznato. Od ostalih uzročnika najčešći su *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*, a u djece *Neisseria meningitidis*. Gram-negativne bakterije, ponajprije enterobakterije i *Pseudomonas aeruginosa,* su uzročnici u 50-70% sepsi u hospitaliziranih bolesnika. U posljednje vrijeme se kao uzročnici sepse nakon određenih kirurških zahvata pojavljuju koagulaza-negativni *Staphylococcus spp.* i *Candida spp*., te su često neposredan uzrok smrti bolesnika u terminalnim fazama teških kroničnih i malignih bolesti. Tako je *P. aeruginosa* glavni uzročnik sepse u bolesnika s karcinomom, akutnom mijeloičnom leukemijom ili nakon opsežnih opeklina, a posebno su ugroženi bolesnici s neutropenijom (13).

Respiratorne infekcije najčešće uzrokuju teške sepse te imaju lošiji ishod, a slijede ih abdominalne i urinarne infekcije. Od daljnjih izvora se spominju infekcije kože i mekih tkiva, kostiju i zglobova, središnjeg živčanog sustava i primarne bakterijemije. Kod bolničkih infekcija kao izvori se navode još urinarni i intravaskularni kateteri (2, 11).

Klasični uzročnici sepse, poput *N. meningitidis* ili *S. pyogenes*, se danas sreću puno rjeđe od sepsi uzrokovanih komenzalima koji napadaju bolesnike čije su epitelne barijere ili ostali obrambeni mehanizmi narušeni bolešću ili ozljedom. Iako su godinama kod pacijenata s mikrobiološki dokazanom teškom sepsom prevladavali gram-negativni uzročnici, udio slučajeva uzrokovanih gram-pozitivnim mikroorganizmima polagano raste te sada *S. aureus*, koagulaza-negativni *Staphylococcus spp.* te *Enterococcus spp.* čine otprilike 30-50% slučajeva. Još jednu novinu čini pojava gljiva kao uzročnika teške sepse; najnovija istraživanja su ustanovila da je *Candida spp.* uzročnik 5-20% mikrobiološki dokazanih slučajeva (2, 4).

Stopa hospitalizacija pacijenata sa sepsom je viša kod starijih od 65 godina i teže bolesnih. Razlozi tome mogu biti starenje populacije uz prisutnost više kroničnih bolesti, češća uporaba invazivnih postupaka, imunosupresivni lijekovi, transplantacija, porast rezistencije mikroorganizama na antibiotike, a možda i klimatske promjene koje podržavaju širenje patogenih mikroorganizama. Više od polovice pacijenata koji razviju tešku sepsu imaju barem jednu kroničnu bolest, kao što su KOPB, rak, kronična bubrežna ili jetrena insuficijencija te dijabetes (4, 14).

Stanja koja suprimiraju urođenu i stečenu imunost rizični su faktor za obolijevanje od sepse. Ta stanja uključuju HIV/AIDS, cirozu, aspleniju (veći rizik infekcije inkapsuliranim bakterijama) i autoimune bolesti zbog same bolesti i zbog terapije kortikosteroidima. Pacijenti

oboljeli od raka su također često imunosuprimirani, bilo zbog osnovne bolesti, bilo zbog terapije. Kod ovakvih pacijenata može se razviti neutropenija, a učestale su i infekcije gljivama. Pacijenti s rakom pluća i hematološkim neoplazmama imaju lošije ishode. Određeni broj pacijenata ima kongenitalne imunodeficijencije uzrokovane promjenom receptora, komplementa, citokina i izvršnih stanica. Postoje studije koje sugeriraju nasljedstvo kao rizični faktor za obolijevanje i smrtnost od sepse. Stanična imunost je suprimirana i u slučaju infekcije *Mycobacterium tuberculosis* (3, 13). Od posebnih skupina sklonih razvoju sepse izdvajamo tek poneke; rodilje tijekom i nakon poroda (15), pacijenti s odjela opće kirurgije, gdje su rizični faktori dob viša od 60 godina, hitan zahvat te prisutan komorbiditet (16) te pacijenti podvrgnuti dijagnostičkim i terapijskim zahvatima u urologiji (17, 18).

Konzumiranje alkohola povisuje rizik za obolijevanje od sepse, zatajenje organa i smrtni ishod. Pušenje duhana je rizični faktor za razvijanje akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS), a studije ukazuju kako je i rizični faktor za pneumokoknu bolest, uključujući pneumoniju, septički šok te postoperativne infekcije. Deficijencija vitamina D je također povezana s obolijevanjem od sepse (3, 19).

1.4. Patogeneza

Nakon ulaska u organizam, infekcija može ostati ograničena, ili može izazvati opću upalnu reakciju s promjenama u mikrocirkulaciji, hipoksičnim oštećenjima stanice te unutarstaničnim promjenama vezanima uz metabolizam stanice. Da bi došlo do sepse otpornost domaćina mora biti oslabljena, a uzročnik mora biti virulentan. Otpornost domaćina čine mehaničke barijere kao što su koža, sluznice gastrointestinalnog i respiratornog sustava, prohodnost mokraćnih puteva i crijeva. Ovi čimbenici mogu biti narušeni uporabom citostatika, opeklinama, ranama, nakon dijagnostičkih i kirurških zahvata, u bolesnika s neoplazmama te u hipotenzivnim stanjima (13). Od bakterijskih čimbenika virulencije važno je razlikovati endotoksine i egzotoksine. Endotoksini su dio stanične stijenke gram-negativnih bakterija, po građi su lipopolisaharidi (LPS) te se oslobađaju u okolinu prilikom lize bakterijske stanice. Egzotoksine stvaraju gram-pozitivne i gram-negativne bakterije, građom su polipeptidi, te ih izlučuju samo žive stanice (20).

Patogeneza sepse se može podijeliti u tri dijela. Rana aktivacija i oštećenje endotela dovode do koagulopatije, propusnosti krvožilja, adherencije i migracije leukocita, aktivacije reaktivnih kisikovih vrsta, vazodilatacije i stvaranja citokina. U začetku, kada gram-negativni mikroorganizmi prijeđu vaskularnu endotelnu membranu, čime endotoksini i egzotoksini

dolaze u doticaj s toll-like receptorima (TLR) na tkivnim makrofagima, potiče se domaćinov urođeni imuni odgovor. TLR nadalje aktiviraju transkripcijski factor NF-κB, koji potiče stvaranje proupalnih citokina, uključujući čimbenik tumorske nekroze (TNFα), interleukin 6 (IL-6) te IL-1β, koji zajednički uzrokuju SIRS (1, 21).

Nadalje, glavna oštećenja nastaju na sitnim krvnim žilama i endotelu. Proupalni citokini potiču makrofage i endotel na stvaranje dušikovog oksida (NO) koji dovodi do dilatacije krvnih žila i miokarda, s posljedičnim smanjenjem inotropne aktivnosti. Zbog navedenih čimbenika dolazi do hipotenzije i sekvestracije tekućine i neutrofila u intersticij. Kompenzatornim porastom srčane frekvencije nastaje hiperdinamična faza sepse. S vremenom, supresija kontraktilnosti može postati toliko izražena da dođe do pada minutnog volumena i periferne vazokonstrikcije, što se smatra hipodinamičnom fazom, koja je povezana s višom smrtnošću. Stoga se smatra da septički šok ima komponente vazodilatacije, srčanog zatajenja i redistribucije tekućine unutar organizma (13).

Sekvestracija tekućine kroz poremećni endotel plućnih kapilara dovodi do nakupljanja tekućine u plućnom intersticiju i, u konačnici, alveolama. Ovakvo stanje se naziva akutni raspiratorni distres sindrom (ARDS), a karakteriziran je ventilacijsko-perfuzijskim nesrazmjerom, arterijskom hipoksijom i smanjenom plućnom popustljivošću. Zbog endotelne disfunkcije također je narušena funkcija bubrega, jetre (koagulacijski poremećaji, kolestaza), koštane srži (supresija i citopenije), probavnog trakta (povećana translokacija bakterija u krvotok) i središnjeg živčanog sustava (delirij, edemi, poremećaji neurotransmitera) (3).

Konačno, oštećenje pojedinih organskih sustava nastaje zbog oštećenja stanica slobodnim kisikovim radikalima porijeklom, među ostalim, iz neutrofila. Dolazi do slabijeg iskorištavanja kisika i smanjena stvaranja ATP-a, povišenja laktata u krvi te nekroze i apoptoze stanica. Ovome se mogu pridružiti hipoksija tkiva tijekom šoka i ispadi pojedinih dijelova mikrocirkulacije zbog tzv. imunotromboze (3) i diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Ona nastaje zbog LPS-om posredovane aktivacije faktora XIII i ekspresije tkivnog faktora na endotelu koji uz pomoć faktora VII dovodi do aktivacije faktora X, s posljedičnom aktivacijom trombina i nastankom fibrina. LPS također uzrokuje adherenciju trombocita na endotel i posljedičnu okluziju malih žila, izazivajući ishemijske i hemoragijske nekroze u organima. Uz to, suprimirana je aktivnost čimbenika koji smanjuju zgrušavanje (antitrombin III, protein C, inhibitor puta tkivnog faktora). Stoga nastaju mikrotrombi koji dovode do nekrotičnih žarišta, potrošne koagulopatije i poljedične kompenzatorne fibrinolize koja dovodi do paradoksalnih krvarenja (13, 20).

Pojedini sojevi *Staphylococcus aureus* otpuštaju toksin toksičnog šoknog sindroma 1 (TSST-1) koji može uzrokovati šok udružen sa febrilitetom, konjunktivalnim eritemom te palmarnim i plantarnim eritemom uz popratnu deskvamaciju. Na sličan način, neki sojevi *Streptococcus pyogenes* stvaraju streptokokni pirogeni egzotoksin A (SPEA) koji može prouzrokovati sliku toksičnog šoka. Navedeni egzotoksini se nazivaju i superantigenima jer takvi proteini mogu izravnim putem potaknuti limfocite T na otpuštanje citokina (1).

Stanice urođene imunosti (makrofagi, neutrofili, NK-stanice) prepoznaju molekule mikroorganizama (engl. PAMP – *pathogen-associated molecular patterns*), kao što su endotoksini, ali i molekule oštećenog tkiva (engl. DAMP – *damage-associated molecular patterns*), kao što su ATP i mitohondrijska DNA. Značajan broj takvih molekula može potaknuti domaćinov imunološki sustav na stavaranje tzv. inflamasoma. To je multiproteinski oligomer koji s jedne strane uzrokuje nekontrolirani upalni odgovor, poznat i pod nazivom "citokinska oluja", a s druge strane upalnu programiranu staničnu smrt rupturom membrane, koja se naziva piroptoza, sa svrhom privlačenja novih upalnih stanica putem novootpuštenih unutarstaničnih citokina. Pacijenti uz adekvatnu resuscitaciju obično uspijevaju preživjeti ovaj stadij. Nakon početnog proupalnog odgovora dolazi do odgođenog protuupalnog odgovora, koji je odgovoran za ograničavanje lokalnog i sustavnog oštećenja tkiva. Međutim, i on može biti pretjeran i imunosupresivan ("imunoparaliza"), dovodeći do bolničkih infekcija i aktivacije latentnih infekcija (11). Štoviše, smrt zbog sepse se uglavnom događa u pretpostavljenom vremenskom razdoblju imunoparalize. Mogućim uzrocima se smatraju apoptoza, nemogućnost iskorištavanja kisika u stanicama te stanična hibernacija (engl. *cell stunning*) (3, 9, 22).

Još jedna značajka teške sepse je katabolizam, koji se očituje gubitkom mišićne mase, a kojem pridonose bol, kortikosteroidi, imobilizacija i upalni citokini. Neosjetljivost na inzulin i hiperglikemija su razmjerni težini sepse, a svrha im može biti osiguravanje dovoljno visoke razine glukoze u intersticiju, gdje je razina glukoze inače 30% niža nego u plazmu (3).

1.5. Klinička slika

Osnovni klinički simptomi i znakovi sepse su tresavica, vrućica, tahipneja i tahikardija. Što su ti znakovi jače izraženi, to vjerojatnija dijagnoza sepse te je bolest teža (13). Međutim, ponekad ovi znakovi mogu biti minimalno izraženi. Pacijenti sa šokom mogu imati skrivenu infekciju pa se ni ne pomišlja na septički šok, kao ni kod pacijenata s akutnim organskim zatajenjem (11). Anamnestički ili heteroanamnestički treba pokušati ispitati simptome i znakove koji mogu upućivati na izvorno mjesto infekcije. Primjerice, kašalj, sputum,

nedostatak zraka, pleuritička bol i konfuzija bi upućivali na infekciju pluća. Bol u abdomenu, zatvor, mučnina, povraćanje i proljev, prethodni slični simptomi i zahvati u abdomenu upućuju na infekciju GI sustava ili male zdjelice. Ne treba zaboraviti ni na manifestacije meningitisa, kao što su glavobolja, kočenje vrata i konfuzija. Na infekciju mekih tkiva bi mogla uputiti nedavna porezotina, crvenilo, bol, dugotrajna hospitalizacija ili predisponirajuća sistemska bolest (1).

Kao što je već rečeno, za sindrom sepse se smatra kako nastaje progresijom od lokalne infekcije, preko SIRS-a, do teške sepse i septičkog šoka. Kliničke karakteristike SIRS-a su:

- ubrzani puls (>90/min)
- ubrzano disanje (>20 udisaja/min)
- febrilitet (>38ºC) ili hipotermija (<36ºC)
- leukocitoza (L>12 000) ili leukopenija (L<4000) i/ili povišen broj nezrelih neutrofilnih granulocita (>10% "štapa"),

gdje najmanje 2 moraju biti prisutne da bi se kliničko stanje smatralo SIRS-om (1). Valja imati na umu da, uz iznimku hipotermije i leukopenije, navedeni znakovi ne pomažu u razlikovanju sepse od drugih zaraznih i nezaraznih stanja koja također induciraju sistemski upalni odgovor (2, 9).

Ubrzano disanje i hiperventilacija mogu biti prvi znak sepse, pogotovo u slučaju bolničke sepse, porast frekvencije srca je nesrazmjeran porastu temperature, a hipotermija, koja se često previdi, je loš prognostički znak (11). Znakovi koji bi nas mogli uputiti na etiologiju sepse se mogu očitovati na koži u obliku eritrodermije (sindrom toksičnog šoka), petehija, hemoragijskih nekroza i echtymae gangrenosum (meningokokcemija, DIK, pseudomonasna sepsa) i Janewayovih lezija (lividne makule na okrajinama - stafilokokna sepsa) (13). Također treba pažljivo tražiti znakove purulencije, osjetljivosti i eritema u području intravaskularnih katetera, kao i u području svježih postoperativnih rana. Rani septički šok je karakteriziran toplim ekstremitetima, dok progresija stanja uzrokuje perifernu vazokonstrikciju, zbog čega koža postaje hladna i orošena, a kapilarno punjenje odgođeno, te centralnu vazokonstrikciju, koja se manifestira oligurijom i poremećenim mentalnim stanjem. Hropci, krepitacije i muklina mogu upućivati na pneumoniju kao izvor sepse ili ARDS kao njezinu komplikaciju. Hipoaktivna ili hiperaktivna peristaltika, abdominalna distenzija, difuzna ili diskretna područja osjetljivosti i defans mogu značiti da je primarno zbivanje u GI traktu ili abodmenu. Bolnost na lumbalnu sukusiju uz dizurične tegobe mogu upućivati na pijelonefritis kao primarno sijelo infekcije (1).

Pacijentima s teškom sepsom i septičkim šokom su poremećena 2 najveća tjelesna sustava za komunikaciju; živčani sustav i krvotok. Septička encefalopatija se definira kao difuzna cerebralna disfunkcija koja prati sepsu u odsutnosti izravne infekcije SŽS-a, strukturnih abnormalnosti ili drugih vrsta encefalopatije. Delirij je najčešća klinička manifestacija. Još neke od disfunkcija povezanih sa živčanim sustavom su adrenalna insuficijencija, koja se najčešće manifestira hipotenzijom i hipoglikemijom, autonomna disfunkcija, koja se pretkazuje smanjenom simpatičkom aktivnošću, i periferna miopatija zbog polineuropatije. Neutrofilna leukocitoza, koju prati limfopenija, najčešći je odgovor na infekciju bakterijama ili gljivama, dok je nemogućnost takvog odgovora povezana s lošim ishodom. Hipoglikemija nije čest nalaz, dok je laktacidemija nalaz tipičan za tešku sepsu. DIK je prisutan u 30-50% pacijenata s teškom sepsom, a na njega valja sumnjati u slučaju krvarenja iz rana i probavnog sustava, kožne nekroze ili gangrene na okrajinama (2).

U izvanbolničkim okolnostima i bez upotrebe laboratorijskih pretraga odrasli pacijenti sa suspektnom infekcijom za koje je vjerojatnije da će imati loše ishode karakteristične za sepsu se mogu prepoznati ako imaju barem 2 od sljedećih quickSOFA kriterija; ≥22 udisaja u minuti, promijenjen mentalni status (Glasgow Coma Score ≤13) ili sistolički arterijski tlak ≤100 mmHg. Ukoliko kriteriji nisu ispunjeni, to ne smije obeshrabriti kliničara u odluci o daljnjem dokazivanju infekcije ili zbrinjavanju pacijenta. Pozitivni kriteriji usmjeravaju na daljnju biokemijsku obradu zatajenja organa, ukoliko ona već nije napravljena (3, 5).

Diferencijalno-dijagnostički kliničku sliku sepse uzrokuju sustavne infekcije gljivama, fulminantne parazitarne bolesti i milijarna tubrekuloza, zatim opekline, trauma, adrenalna insuficijencija, pankreatitis, plućna embolija, disecirajuća ili rupturirana aortalna aneurizma, infarkt miokarda, okultno krvarenje, tamponada perikarda ili predoziranje lijekovima (2, 13).

1.6. Dijagnoza

Sepsa je sindrom bez uvaženog standardnog dijagnostičkog testa. Upravo iz ovog razloga postoje velike razlike u prijavljivanju incidencije sepse i stope smrtnosti. Kliničko prepoznavanje konstelacije kliničkih znakova i simptoma kod pacijenata sa suspektnom infekcijom su putokaz za definitivno dokazivanje uzročnika. Nespecifični SIRS kriteriji, kao što su neutrofilija ili pireksija, će ipak i dalje biti pomoć pri uspostavljanju dijagnoze sepse (5,6).

Definicija iz 1992. godine, koja sepsu shvaća kao SIRS kojeg je uzrokovala bakterijemija ili druga lokalizirana infekcija, je jako osjetljiva, međutim sa specifičnošću od

samo 61% (2). Štoviše, do 90% pacijenata koji su primljeni u JIL zadovoljavaju kriterije za SIRS. Obrnuto, čak 34% pacijenata sa teškom sepsom te 24% onih sa septičkim šokom ne zadovoljava kriterije SIRS-a (4). Ograničenja ovakvog shvaćanja uključuju preveliku usredotočenost na upalu, što je zavaravajući model u kojem sepsa slijedi kontinuum preko teške sepse do šoka, te nedovoljnu osjetljivost i specifičnost kriterija za SIRS u kontekstu sepse (3).

Da bi se primjenilo ispravno liječenje, nužno je pokušati definirati specifičnog uzročnika kod septičkog pacijenta. Hemokultura se smatra zlatnim standardom za potvrdu uzročnika sepse, međutim, pozitivna je u samo približno 1/3 slučajeva. Za idealnu osjetljivost i specifičnost, hemokultura za aerobne i anaerobne uzročnike bi se trebala uzorkovati s 2 ili 3 različita mjesta, a količina uzorka (20-30 ml/venepunkciji) je, uz mjere asepse prilikom uzorkovanja, najvažnija varijabla u određivanju bakterijemije. Kultura i mikroskopski pregled urina, sputuma, lumbalnog punktata, punktata apscesa, brisa rane i bioptata ulkusa su također pretrage koje trebaju popratiti klinički nalaz (2). Uzorkovanje se obavlja prije početka antibiotske terapije te u razdoblju kada se očekuje negativizacija mikrobiološkog nalaza, u pravilu najranije nakon trećeg dana terapije, kada antimikrobno liječenje počinje djelovati (1). Kulture sa svih pretpostavljenih izvorišta sepse su negativne u 1/3 slučajeva (9).

Zbog navedenih nedostataka, u novije vrijeme se istražuju mogućnosti molekularne metode polimeraze lančane reakcije (*Polymerase Chain Reaction – PCR*) za rani dokaz bakterija i gljiva kao uzročnika, koja bi skratila vrijeme čekanja rezultata sa 72 sata na 24 sata. Istraživanja pokazuju kako ima osjetljivost 80% i specifičnost 95%, što znači da još uvijek nije dovoljno sigurna metoda za isključivanje sistemske infekcije. Uz to, PCR može otkriti samo ciljane uzročnike, te su dostupne samo određene pretrage za njihovu rezistenciju. Svakako, PCR može poslužiti kao dobar putokaz za izbor antibiotika užeg spektra dok se čekaju rezultati hemokulture (23-25).

Korištenje prokalcitonina, serumskog biljega prisutnosti i težine bakterijske infekcije, ne pokazuje značajnu korist u svrhu rane dijagnoze ako se koristi sam za sebe, a podaci o utjecaju njegovog korištenja na smanjenje stope smrtnosti su nejasni (26,27). Međutim, može olakšati ranu dijagnozu sepse u kombinaciji sa kriterijima za SIRS, te je svakako bolji pokazatelj bakterijske infekcije od CRP-a ili broja leukocita (28, 29). Pokazalo se kako može razlučiti sepsu od upalnog stanja koje nije uzrokovano infekcijom s osjetljivošću od 77% i specifičnošću od 79% (25). Uz to, značajno skraćuje trajanje liječenja antibioticima širokog spektra, što ima veliku važnost glede antimikrobne rezistencije, no "cut-off" vrijednosti prokalcitonina za uspješnu de-eskalaciju antibiotske terapije tek treba utvrditi (30-32).

Presepsin, solubilni podtip CD14 antigena, se pokazao kao jedan od obećavajućih biomarkera za ranu dijagnozu, stratifikaciju rizika od sepse i prognozu, no još uvijek se ne primjenjuje rutinski (33, 34).

Standardne laboratorijske pretrage u suspektno septičnog bolesnika uključuju kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, metabolički profil kojeg čine elektroliti, funkcija bubrega i jetre s koagulacijskim parametrima (trombociti, protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme). Ukoliko je prisutan otklon od normale, potrebne su daljnje pretrage koje bi otkrile moguću DIK (fibrinogen, D-dimeri, niska razina antitrombina III ili proteina C). U pacijenata s respiratornom disfunkcijom je nužno uzorkovati arterijsku krv za plinsku analizu i serumski pH, a pacijenima u kojih se sumnja na tešku sepsu je potrebno odrediti serumske laktate. Ukoliko fizikalni pregled nalaže, valja učiniti slikovnu dijagnostiku suspektnog organskog sustava koristeći se ultrazvukom, rentgenom, računalnom tomografijom ili drugom primjenjivom metodom (2, 11).

Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju putem ureje, kreatinina, uričnе kiseline, elektrolita i biokemijske analize urina, gdje nalaz varira od minimalne proteinurije do teškog oštećenja tubula i glomerula. Na akutno oštećenje pluća (ARDS) treba pomisliti u slučaju pogoršanja plućne funkcije unutar jednog tjedna od početka infektivne nokse, bilateralnih zasjenjenja na snimci pluća, odsutnosti zatajenja srca i preopterećenja tekućinom i hipoksemije. Oštećenje jetre se pretkazuje kolestatskom žuticom uz povišenje ukupnog bilirubina, alkalne fosfataze te aspartat i alanin aminotransferaza (2).

1.7. Liječenje

Sepsu treba smatrati hitnim stanjem, te se prema njoj postaviti kao prema srčanom infarktu. Najnovije smjernice koje preporučuje Surviving Sepsis Campaign savjetuju primjenu učinkovitog antimikrobnog lijeka unutar jednog sata od prepoznavanja teške sepse ili septičkog šoka. Ovakav postupak je povezan sa stopom preživljenja od 79,9%, a sa svakim satom odgode preživljenje opada za 7,8% u prvih 6 sati od nastupa bolesti. Konačni ishod bolesnika sa sepsom je određen čimbenicima domaćina i mikroorganizma (1, 3, 4, 8).

Empirijska antibiotska terapija mora uzeti u obzir pretpostavljeno anatomsko mjesto primarne infekcije iz koje je započela bakterijemija, lokalnu bolničku osjetljivost na antibiotike i osjetljivost bakterija koje su prethodno izolirane iz mogućeg izvora (tablica 1) (1). Preporuka je u posljednjim smjernicama za liječenje teške sepse i septičkog šoka izbjegavati empirijsku

primjenu antibiotika koje je pacijent primao u posljednja 3 mjeseca zbog mogućnosti razvoja rezistencije (4).

Tablica 1. Empirijsko liječenje sindroma sepse

(preuzeto iz: Southwick F, Ivić I. Infektivne bolesti – kratki klinički tečaj)

Mjesto infekcije	Patogen kojeg treba pokriti	Antibiotik
Pluća (bolnička infekcija)	*Pseudomonas aeruginosa,* *Enterobacter*	Cefepim ili tikarcilin/klavulanat Piperacilin/tazobactam + aminoglikozid
Trbuh ili mala zdjelica	Gram-negativni bacilli, anaerobi	Tikarcilin/klavulanat ili piperacillin/tazobaktam + aminoglikozid Imipenem ili meropenem
Mokraćni sustav	*E. coli, Klebsiella, Proteus*	Ciprofloksacin Ceftriakson
Koža	*S. aureus, S. pyogenes,* miješani aerobi/anaerobi (nekrotizirajući fasciitis)	Kloksacilin ili vankomicin Tikarcilin/klavulanat Piperacilin/tazobaktam Imipenem ili meropenem
Bakterijemija nejasnog izvora (bolnička infekcija)	MRSA Gram-negativni bacili	Cefepim + vankomicin
Bakterijemija nejasnog izvora (vanbolnička infekcija)	*S. aureus, S. pneumoniae, E. coli,* *Klebsiella, Proteus*	Vankomicin + ceftriakson ili cefepim

Iz preporuka u ovoj tablici treba shvatiti da nije moguće pokriti svakog mogućeg patogena, i da neki patogeni izolirani s određenih mjesta nisu vjerojatni uzročnici životno opasne sepse, primjerice *Enterococcus spp*. na većini mjesta i *Staphylococcus aureus* u respiratornom traktu. Preporuke su napravljene s pouzdanošću od 90% da će ovi uzročnici biti osjetljivi na odabrani antibiotik, osim u slučaju patogena stečenih u bolnici (1).

Koliko je prije moguće prekinuti selekcijski pritisak antibiotika šireg spektra, toliko je manji rizik od selekcije visoko rezistentnih patogena. Općenito, do trećeg dana mikrobiološki laboratorij može identificirati uzročnike, te je moguće uvesti antibiotik užeg spektra djelovanja. Kliničari prečesto, usprkos dostupnosti mikrobioloških nalaza, nastavljaju isti empirijski odabran antibiotik širokog spektra, a ovakvo ponašanje je ključno za objašnjenje naredne infekcije visoko rezistentnim „supermikrobima“ (1).

Rastući svjetski problem predstavljaju povećanje broja bakterija rezistentnih na antibiotike, tržište na kojem nema novih klasa antibiotika više od 25 godina i globalna prekomjerna upotreba antibiotika. Procjenjuje se da su bakterije rezistentne na antibiotike odgovorne za oko 25.000 smrti godišnje u Europi, 2 milijuna bolesti i 23.000 smrti u SAD-u

(4). Zabrinjavajući trendovi rezistencije su zabilježeni kod gram-negativnih organizama; sojevi s beta-laktamazama proširenog spektra (engl. ESBL – *extended spectrum beta-lactamase*) su endemski za JIL, 15-20% svih *Pseudomonas aeruginosa* izolata iz ozbiljnih infekcija se smatraju rezistentnima na više lijekova (engl. MDR – *multi-drug resistance*) zbog smanjene in vitro osjetljivosti na 3 ili više grupe antibiotika. Još više brige zadaju *Acinetobacter baumannii*, za kojeg preostaje jako malo terapijskih opcija, i sojevi *Enterobacteriaceae* koje produciraju karbapenemaze. Općenito se smatra da je 15% infekcija u SAD-u uzrokovano MDR bakterijama (35). Na temelju rezultata studija provedenih 2014. i 2015. godine na ukupno 1574 pacijenta s infekcijom u rasponu od bakterijemije do septičkog šoka uzrokovanom *Enterobacteriaceama* ili gram-negativnim mikroorganizmima zaključuje se kako MDR ne uzrokuje višu smrtnost ako je liječenje u skladu s osjetljivošću uzročnika, te kako vrijeme primjene antimikrobnog lijeka nije povezano s ishodom (35, 36).

U tablici 2 su prikazani spektri najčešće korištenih antibiotika.

Tablica 2. Klasifikacija antibiotika po spektru aktivnosti

(preuzeto iz: Southwick F, Ivić I. Infektivne bolesti – kratki klinički tečaj)

Uski	Umjereni	Široki	Vrlo široki
Penicilin	Ampicilin	Ampicilin-sulbaktam	Tikarcilin-klavulanat
Oksacilin/nafcilin	Tikarcilin	Amoksicilin-klavulanat	Piperacilin-tazobaktam
Cefazolin	Piperacilin	Ceftriakson	Cefepim
Cefaleksin/cefradin	Cefoksitin	Ceftazidim	Imipenem
Aztreonam	Cefotetan	Cefotaksim	Meropenem
Aminoglikozidi	Cefuroksim-aksetil	Cefiksim	Ertapenem
Vankomicin	Cefaklor	Cefpodoksim-proksetil	Gatifloksacin
Makrolidi	Ciprofloksacin	Ceftizoksim	Moksifloksacin
Klindamicin	Azitromicin	Tetraciklin	Tigeciklin
Linezolid	Klaritromicin	Doksiciklin	
Kvinupristin/dalfopristin	Telitromicin	Kloramfenikol	
Daptomicin	Trimetoprim-sulfametoksazol	Levofloksacin	
Metronidazol			

Iako neke studije sugeriraju sniženje stope mortaliteta (37), odnosno skraćivanje trajanja hospitalizacije korištenjem principa de-eskalacijske terapije (38, 39), za sada još uvijek nema jasnih dokaza za navedene ishode (40-43). Razlozi za nedovoljno učestalo primjenjivanje de-eskalacijske strategije su, među ostalim, sepsa kod teških i kompliciranih pacijenata, rezistencija na antibiotike, davanje antibiotika širokog spektra pacijentima pogoršavajućeg

kliničkog stanja te obuhvaćanje širokog spektra uzročnika kod pacijenata bez mikrobiološki dokazanog teškog stanja (44). No, budući da de-eskalacijsko liječenje nema negativnog utjecaja na smrtnost i dužinu hospitalizacije, svakako ga treba pokušati primjeniti kada god je to moguće, poglavito zbog smanjivanja otpornosti na antibiotike (45).

Uz antimikrobnu terapiju, jednako važnu ulogu ima i potporna terapija u smislu resuscitacije volumena i potpore organskim sustavima. Od mnoštva studija u posljednjih 20 godina, rana i ciljem vođena terapija (engl. EGDT – *early goal directed therapy*), ustanovljena 2001. godine, je jedini protokol koji je pokazao značajnu korist (stopa smrtnosti 31% u odnosu na 46% u kontrolnoj skupini). Zasnovana je na primjeni terapije s obzirom na sljedeće ciljne vrijednosti: centralni venski tlak je 8-12 mmHg, srednji arterijski tlak 65-90 mmHg, a diureza 0,5 mL/kg/h koristeći se kristaloidima, koloidima ili vazopresorima. Međutim, nedavno su 3 velike studije pokazale kako, iako nema negativnih učinaka, EGDT nema značajnu prednost pred uobičajenim pristupom (46).

Potrebno je konzultirati kirurga u slučaju moguće intraabdominalne sepse i potencijalnog nekrotizirajućeg fasciitisa. Potencijalno inficirane intravaskularne i mokraćne katetere potrebno je odstraniti. Za praćenje bolesnika na standardnim kliničkim odjelima svaki sat treba odrediti vitalne parametre, svaka 2 sata odrediti arterijske plinove te svakih 4-6 sati odrediti laktate u krvi. Izostanak odgovora na primjenu tekućine i antibiotika, a što se vidi po ustrajno sniženom krvnom tlaku, nakupljanju laktata, sve većoj hipoksemiji i laboratorijskim znacima koagulopatije, nalažu premještanje bolesnika u JIL. Općenito se preporuča promišljeno korištenje vazopresora, u početku dopamina, a noradrenalina u slučaju daljnjeg pogoršanja. Agresivna nadoknada tekućine nastavlja se uz posebnu pažnju na centralni venski tlak i kongestiju plućne cirkulacije (1). Od ostalih potpornih mjera valja spomenuti umjetnu ventilaciju pluća niskim valnim volumenima, štedljivo korištenje sedativa i katetera, nutritivnu potporu enteralnim putem te održavanje glukoze ispod 10,8 mmol/L (3). Liječenje DIK zahtijeva istodobnu primjenu antitrombina III ovisno o početnim vrijednostima i svježe smrznute plazme. U posljednje vrijeme se korisnom pokazala primjena proteina C, dok primjena heparina može imati više štete nego koristi (13).

Stalni trend smanjenja stope smrtnosti od sepse ukazuje na to kako su se počele primjenjivati razne učinkovite intervencije. Međutim, još uvijek nema specifičnih molekularnih intervencija za sepsu. Novi terapijski ciljevi su organska i imuna disfunkcija, te je trenutno u tijeku mnogo istraživanja o daljnjim potencijalnim korisnim preparatima, kao što su anticitokini, tvari koje djeluju na koagulopatiju, stimulatori imunosti (filgastrim) koji bi

djelovali na imunoparalizu i glukokortikoidi, oko čije koristi se vode polemike već godinama (3).

1.8. Prognoza i prevencija

Dok prethodno zdrave osobe skoro uvijek (>90%) prežive tešku sepsu uslijed ispravnog liječenja, kod starijih pacijenata s komorbiditetima teška sepsa i septički šok imaju stopu smrtnosti od 30% i 50%, gdje podležeće bolesti imaju najznačajniji utjecaj na ishod. Prognostička bodovanja, kao što su APACHE II, SAPS II i SOFA je lakše koristiti u JIL, međutim, predviđanja smrtnosti se znaju značajno razlikovati između navedenih ljestvica, a često ne uzimaju u obzir već postojeće bolesti. Iako većina kliničkih istraživanja kao mjeru koriste 28-dnevnu smrtnost, jedna istraživačka grupa je utvrdila kako je median smrti 30.5 dana od nastupa sepse. Istraživanja su također pokazala kako nakon preživjele sepse pojedinci imaju smanjeno očekivano trajanje života kroz idućih 5 do 10 godina, sekvele koje snižavaju kvalitetu života te blaga odstupanja na testovima mentalnih sposobnosti (2, 47, 48).

Iako još uvijek nije utvrđena "cut-off" vrijednost, trajno povišena razina prokalcitonina je čvrsto povezana sa stopom smrtnosti od sepse (49), a slično vrijedi i za presepsin (50). Dok je febrilitet povezan sa sniženom stopom smrtnosti, hipotermija, koja je prisutna u 9-35% slučajeva, je čvrsto povezana s povišenom stopom smrtnosti. Rizični faktori uključuju nizak indeks tjelesne težine, arterijsku hipertenziju i kroničnu kardiovaskularnu insuficijenciju, a kao mogući neposredni uzrok se smatra vaskularna disfunkcija (51, 52). Povišena razina laktata u serumu > 4 mmol/L, sa i bez hipotenzije, je također povezana s visokom stopom smrtnosti (53), kao i ustrajna limfopenija, koja može biti prediktor sepsom izazvane imunosupresije (54).

Postoji nekoliko sustava bodovanja koji za cilj imaju stratifikaciju rizika smrtnog ishoda na temelju kliničkog nalaza i laboratorijskih parametara. Konsenzus Sepsis-3 je 2016. godine izdvojio SOFA bodovanje (engl. *Sequential,* odnosno *Sepsis-related Organ Failure Assesment*) gdje se promjena od 2 ili više bodova na račun parcijalnog tlaka kisika u krvi i saturacije, broja trombocita, GCS bodovanja (engl. *Glasgow Coma Score*), bilirubina, razine hipotenzije i razine kreatinina, u prva 24 sata ima veću prognostičku vrijednost u usporedbi sa SIRS kriterijima ili qSOFA bodovanjem (54), kao i APACHE II bodovanjem (56). Bodovanje PIRO (engl. *Predisposition Insult Response and Organ failure*), koje u obzir uzima komorbiditete i izvor sepse, kao i fiziološki status bolesnika, predviđa smrtnost bolje od SOFA bodovanja, a približno isto MEDS (engl. *Mortality in Emergency Department Sepsis*) bodovanju (57).

Postoji samo određeni broj stanja u kojima se može spriječiti razvoj sepse. Primjerice, vođenjem računa o izolaciji imunosuprimiranih pacijenata ili pacijenata sklonih agranulocitozi ili neutropeniji tijekom kemoterapije. Cijepljenje protiv *S. pneumoniae* i *N. meningitidis* je učinkovita mjera prevencije, osobito u rizičnim populacijama; iznimno mladi te iznimno stari bolesnici, bez komorbiditeta. Dodajući tim dvjema cjepivima još i cjepivo protiv *H. influenzae* se zaštićuju osobe bez slezene, koje su posebno izložene riziku infekcije trima navedenim najčešćim inkapsuliranim uzročnicima. Posebnu pažnju valja pridati post-traumatskoj sepsi, te kod takvih bolesnika na vrijeme poduzeti prikladne preventivne mjere (58).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Sepsa je životno ugrožavajući sindrom visoke učestalosti, raznovrsne etiologije i kliničke prezentacije. Prema dosadašnjim saznanjima, glavni čimbenici koji utječu na ishod ovog sindroma su dob i već prisutne bolesti. Još uvijek ne postoji jednoznačno definirana pretraga kojom bi se ovo stanje utvrdilo u svojem začetku, na taj način omogućavajući što raniju primjenu ispravnog antimikrobnog liječenja. Jedan od problema s kojim se današnja medicinska zajednica diljem svijeta susreće je rezistencija na antimikrobne lijekove kojoj u podlozi stoji nekritička primjena antibiotika širokog spektra. Zbog navedenih razloga, definirali smo sljedeće ciljeve našeg istraživanja:

1. Utvrditi najčešće predispozicijske čimbenike i najčešća ishodišta sepse

2. Utvrditi najčešće uzročnike sepse i njihovu antibiotsku osjetljivost

3. Ispitati uspješnost izbora empirijske terapije

4. Ispitati pravovremenost i primjerenost izbora antibiotske terapije nakon utvrđivanja uzročnika sepse i njihove antibiotske osjetljivosti

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici i podaci

U istraživanje su uključeni bolesnici liječeni na Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Split u 2017. godini s otpusnom dijagnozom sepse. Od ukupno 119 bolesnika u ovo istraživanje uključeno ih je 106, dok je 13 bolesnika isključeno zbog nedostupnosti sve potrebne dokumentacije. Iz povijesti bolesti ispitanika su prikazani slijedeći podaci:

- dob
- spol
- akutne i kronične bolesti, uključujući potencijalna infektivna žarišta
- pretpostavljeno ishodište sepse
- rezultati antibiograma hemokulture i/ili uzoraka s mjesta pretpostavljenog ishodišta infekcije
- inicijalna antibiotska terapija
- prilagođena antibiotska terapija nakon dobivanja mikrobioloških rezultata
- konačni ishod

3.2. Organizacija studije

Istraživanje je po organizaciji opažajna retrospektivna studija.

3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podaci su prikupljeni koristeći se pisanim protokolom i arhivom Klinike za infektologiju KBC Split. Uslijed pregleda otpusnih pisama i povijesti bolesti, unešeni su u programski paket Office 2016 za operativni sustav Mac (Microsoft, Redmond, WA), te su programi Word i Excel korišteni za obradu teksta i brojčanih podataka te izradu tabličnih i grafičkih prikaza. Statistička analiza je provedena putem $\chi 2$-testa u programu MedCalc (verzija 17.9, MedCalc Software). Rezultat testa manji od 0,05 se smatrao statistički značajnim.

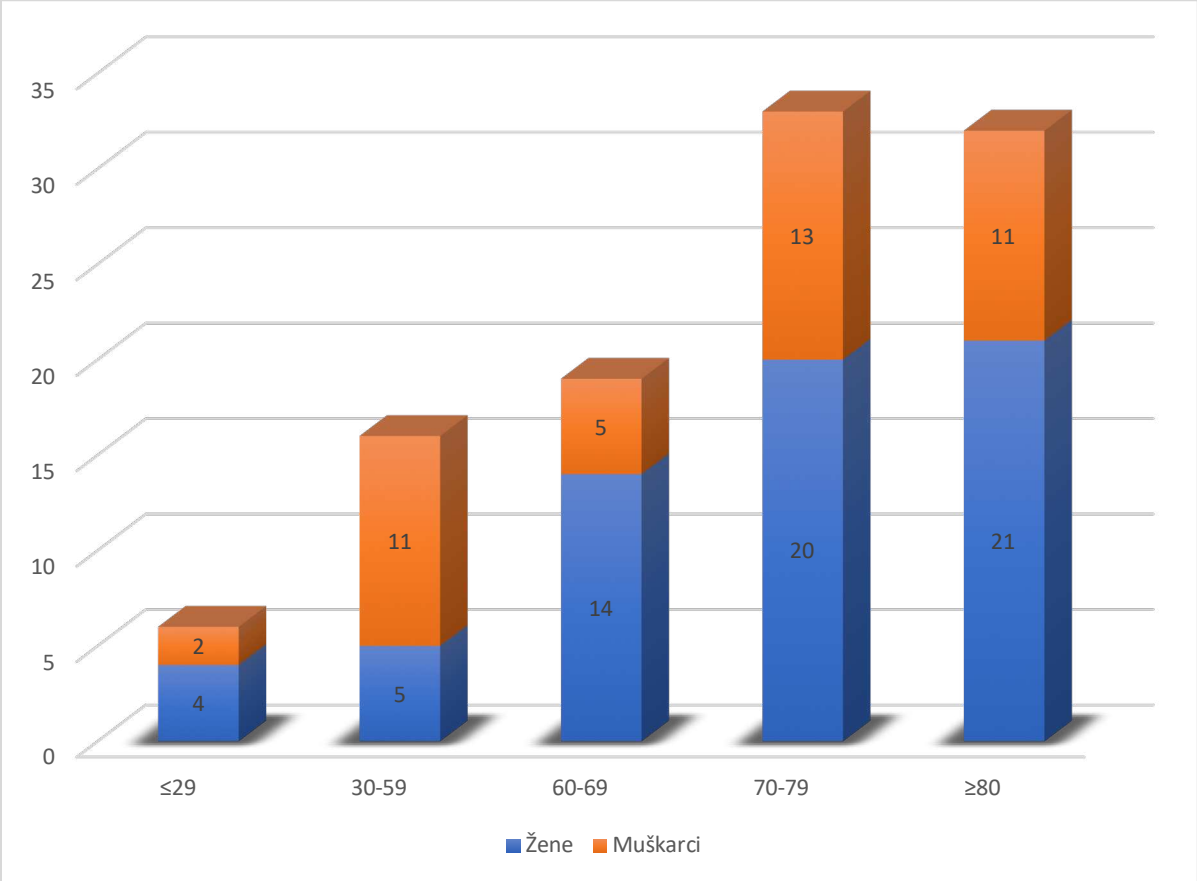
4. REZULTATI

U tablici 3 i na slici 1 dana je raspodjela bolesnika prema dobi i spolu. Medijan dobi bolesnika bio je 73,5 (raspon 3-99) godina. Najviše bolesnika (65/106, 61,3%) bilo je starosti 70 godina ili više. Razlika u broju bolesnika mlađih i starijih od 70 godina je statistički značajna ($\chi 2=5,4$, $p<0,05$). Među oboljelima je bilo 42 muškarca i 64 žene, te je ova razlika također statistički značajna ($\chi 2=4,5$, $p<0,05$). Razlika u spolovima u dobi od 70 godina i više, gdje su 24 muškaraca i 41 žena i, također je statistički značajna ($\chi 2=4,4$, $p<0,05$).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika sa sepsom prema dobi i spolu

Dob (godina)	**Žene**	**Muškarci**	**Ukupno (%)**	***P****
≤29	4	2	6 (5,7)	0,41
30-59	5	11	16 (15,1)	0,13
60-69	14	5	19 (17,9)	0,03
70-79	20	13	33 (31,1)	0,22
≥80	21	11	32 (30,2)	0,07
Ukupno (%)	64 (60,4)	42 (39,6)	106 (100,0)	0,03

**χ2-test*

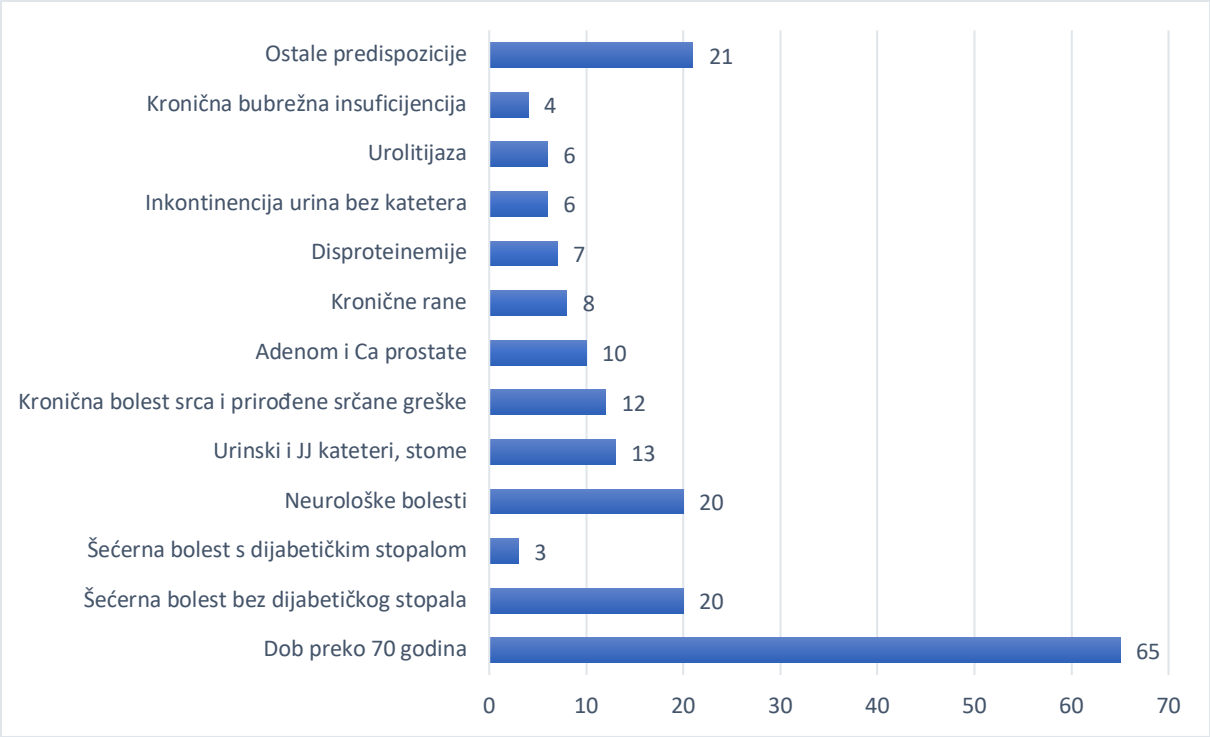


Slika 1. Raspodjela bolesnika sa sepsom prema dobi i spolu

U tablici 4 i na slici 2 prikazana je zastupljenost predispozicija naših bolesnika povezanih s nastankom sepse. Pojedini bolesnici su imali više predispozicija istovremeno. Uz dob (65/106, 61,3%), najzastupljeniji su diabetes mellitus (23/106, 21,6%) i neurološke bolesti (20/106, 18,8%), potom urinarni kateteri (13/106, 12,2%) i kronične bolesti srca (12/106, 11,3%).

Tablica 4. Zastupljenost predispozicija u bolesnika sa sepsom

Predispozicija	**Broj bolesnika**	**%**
Dob preko 70 godina	65	61,3
Šećerna bolest:		
- bez dijabetičkog stopala	20	18,8
- s dijabetičkim stopalom	3	2,8
Neurološke bolesti:	20	18,8
- Mb. Parkinson, Alzheimer		
- CVI, hemiplegije i paraplegije		
Urinarni i JJ kateteri, stome	13	12,2
Kronična bolest srca i prirođene srčane greške	12	11,3
Adenom i Ca prostate	10	9,4
Kronične rane	8	7,5
Disproteinemije (gamapatije, multipli mijelom)	7	6,6
Inkontinencija urina bez katetera	6	5,6
Urolitijaza	6	5,6
Kronična bubrežna insuficijencija	4	3,7
KOPB	3	2,8
Maligna bolest	3	2,8
Imunosupresija	3	2,8
Asplenija (spelenektomija)	3	2,8
Kronična bolest jetara (ciroza, hepatitis)	3	2,8
Autoimune bolesti	2	1,8
Ishemijska bolest ekstremiteta (gangrena i dr.)	1	0,9
Intravenska ovisnost	1	0,9
Ostalo:		
- toplotni udar	1	0,9
- opstrukcija ductusa choldedocusa	1	0,9



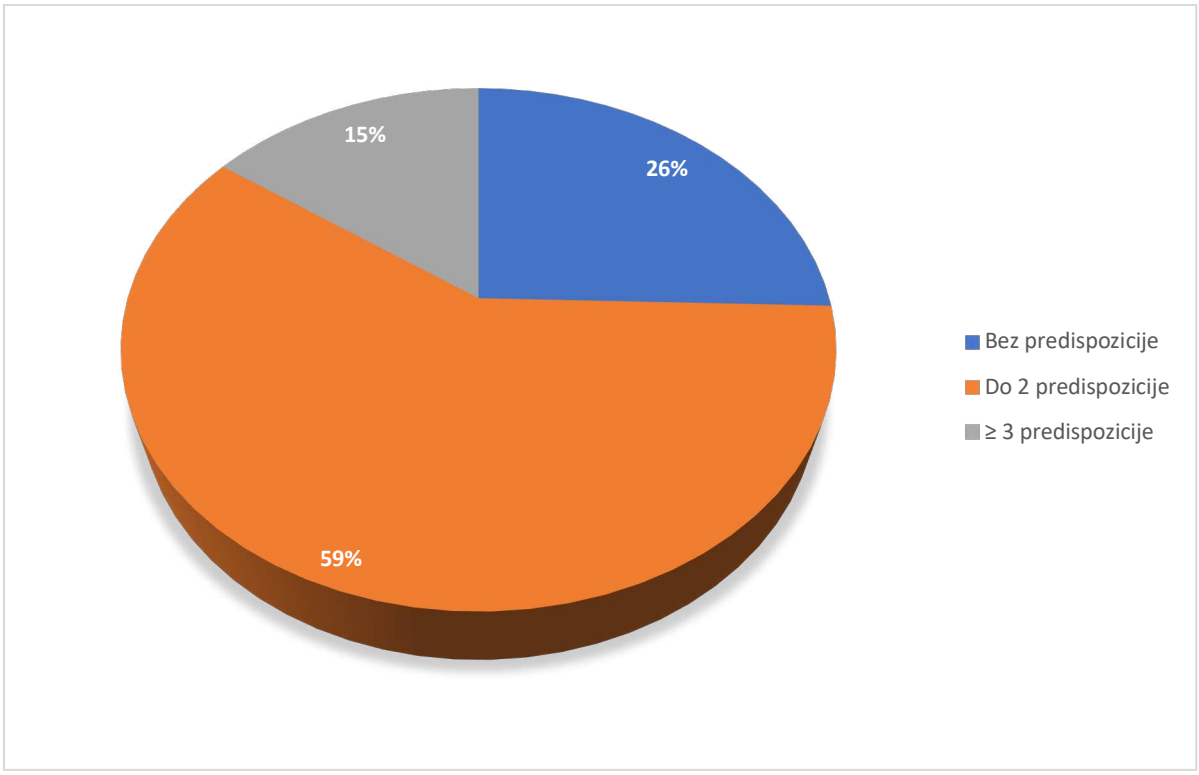
Slika 2. Zastupljenost predispozicija u bolesnika sa sepsom

Ostale predispozicije: KOPB, maligna bolest, imunosupresija, asplenija, kronična bolesta jetara, autoimune bolesti, ishemijska bolest ekstremiteta, intravenska ovisnost, toplotni udar, opstrukcija ductusa choledocusa.

U tablici 5 i na slici 3 prikazana je raspodjela bolesnika s obzirom na broj predispozicijskih čimbenika. Najveći broj bolesnika, 63/106 (59,4%) je imao 1 ili 2 predispozicije, a čak 27/106 (25,5%) nije imalo nikakvu značajnu predispoziciju. Postoji statistički značajna razlika ukoliko je bolesnik imao 1 ili više predispozicija ($\chi 2=25,5$, $p<0,0001$). Prosječna dob bolesnika bez značajne predispozicije bila je 60,4 godina (raspon 3-93). U toj skupini je bilo 19/27 (70,3%) osoba ženskog spola, te ta razlika nije statistički značajna ($\chi 2=3,7$, $p>0,05$). U istoj skupini je bilo 18/27 (66,6%) bolesnika dobi od 60 i više godina, te ta razlika također statistički nije značajna ($\chi 2=2,3$, $p>0,05$).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika sa sepsom prema broju predispozicijskih čimbenika

Predispozicija	Broj bolesnika	%
bez predispozicije	27	25,5
do 2 predispozicije	63	59,4
≥ 3 predispozicije	16	15,1
Ukupno	106	100,0

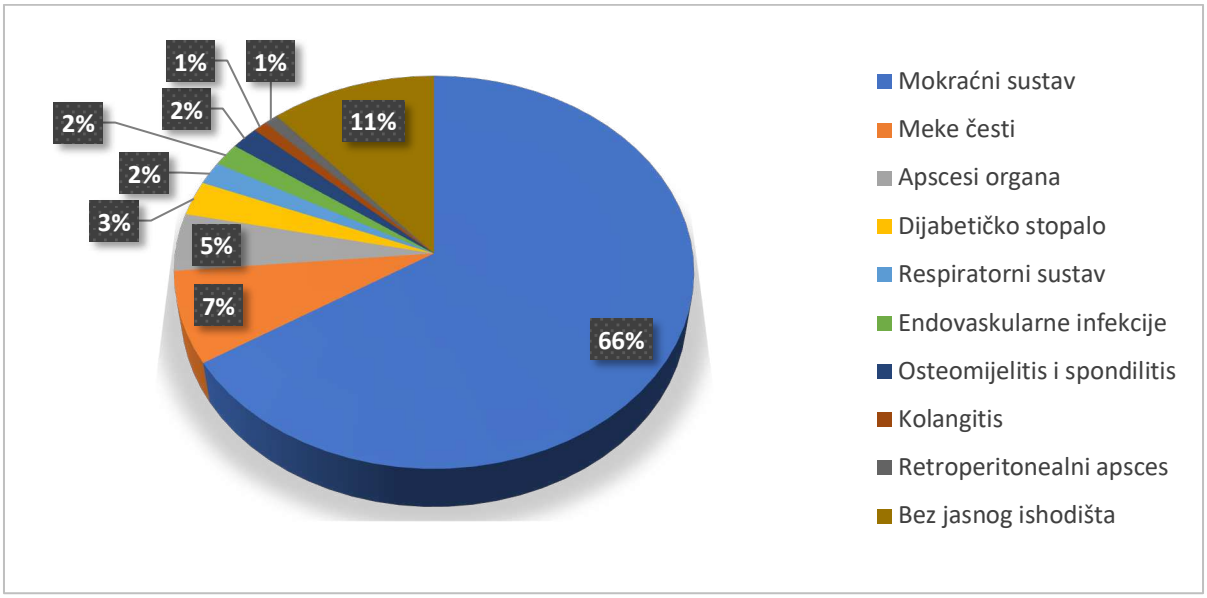


Slika 3. Raspodjela bolesnika sa sepsom prema broju predispozicijskih čimbenika

U tablici 6 i na slici 4 prikazana su ishodišta infekcija u bolesnika sa sepsom. Najveći broj, njih 70/106 (66,0%) je potekao iz mokraćnog sustava, zatim 8/106 (7,5%) iz mekih česti, a u 12/106 (11,3%) bolesnika ishodište se nije utvrdilo.

Tablica 6. Ishodišta infekcije u bolesnika sa sepsom

Ishodište sepse	Broj bolesnika	%
Mokraćni sustav	70	66,0
Meke česti (kronične rane, celulitisi, apscesi)	8	7,5
Apscesi organa:		
- bubreg	4	3,7
- jetra	1	0,9
Dijabetičko stopalo	3	2,8
Respiratorni sustav	2	1,8
Endovaskularne infekcije	2	1,8
Osteomijelitis i spondilitis	2	1,8
Kolangitis	1	0,9
Retroperitonealni apsces	1	0,9
Bez jasnog ishodišta	12	11,3
Ukupno	106	100,0

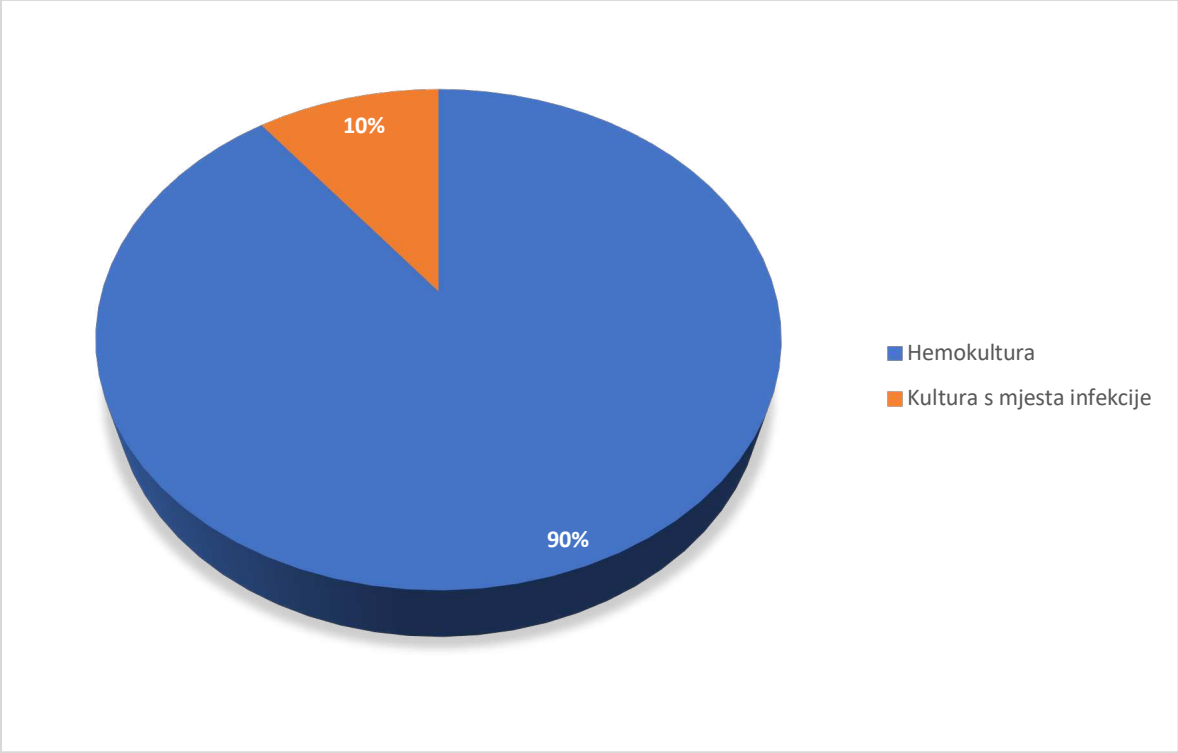


Slika 4. Ishodišta infekcije u bolesnika sa sepsom

Tablica 7 i slika 5 raspodjeljuju bolesnike prema načinu utvrđivanja uzročnika sepse. Najvećem broju bolesnika (95/106, 89,6%) uzročnik je utvrđen hemokulturom, a ostatku bolesnika (11/106, 10,4%) pretpostavljeni uzročnik je utvrđen kulturom s mjesta infekcije. Ova razlika je statistički značajna ($\chi 2=64,9$, $p<0,0001$).

Tablica 7. Raspodjela bolesnika prema načinu utvrđivanja uzročnika sepse

Način dokazivanja uzročnika	Broj bolesnika	%
Hemokultura	95	89,6
Kultura s mjesta infekcije	11	10,4
Ukupno	106	100,0

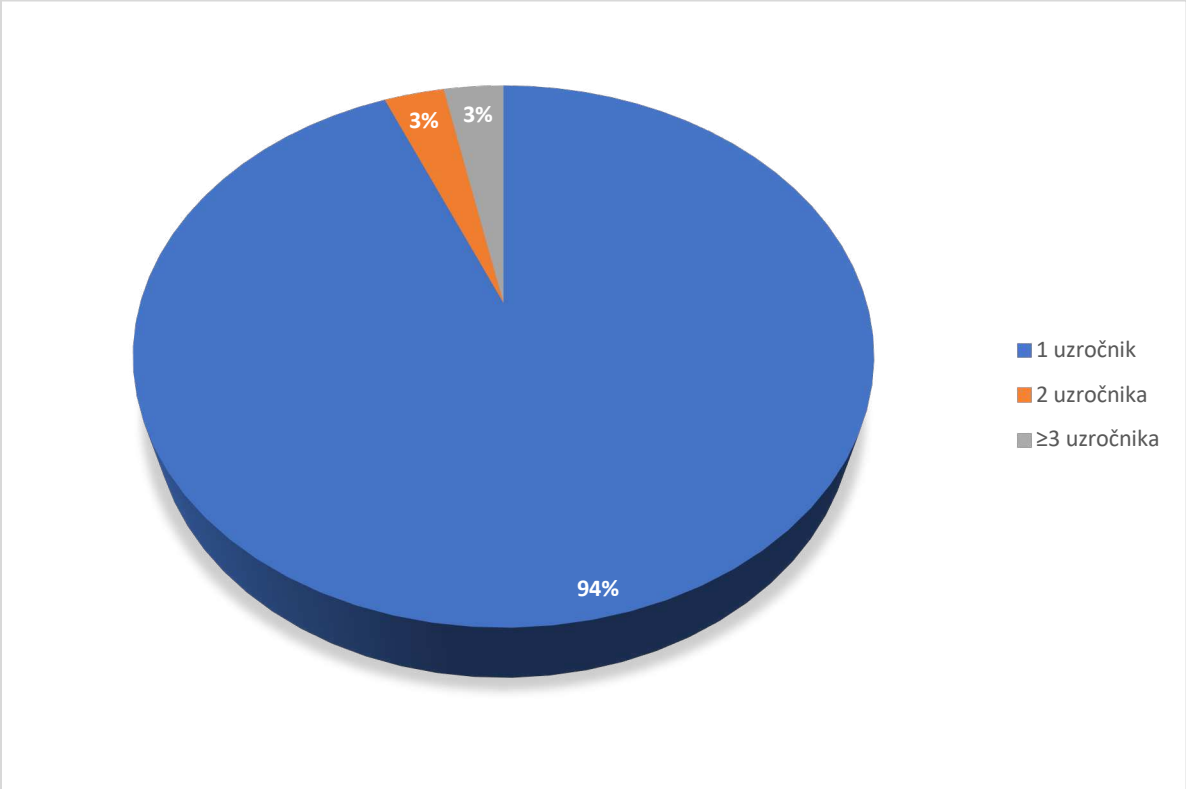


Slika 5. Raspodjela bolesnika prema načinu utvrđivanja uzročnika sepse

U tablici 8 i na slici 6 prikazan je broj uzročnika u bolesnika kojima je uzročnik sepse utvrđen hemokulturom. Najvećem broju bolesnika (89/95, 93,7%) je utvrđen jedan uzročnik, a ostalima (6/95, 6,3%) su utvrđena 2 ili više uzročnika. Ova razlika je statistički značajna ($\chi 2=70,7$, $p<0,0001$).

Tablica 8. Raspodjela bolesnika sa sepsom prema broju uzročnika izoliranih hemokulturom

Broj uzročnika dokazanih hemokulturom	Broj bolesnika	%
1	89	93,7
2	3	3,15
≥3	3	3,15
Ukupno	95	100,0

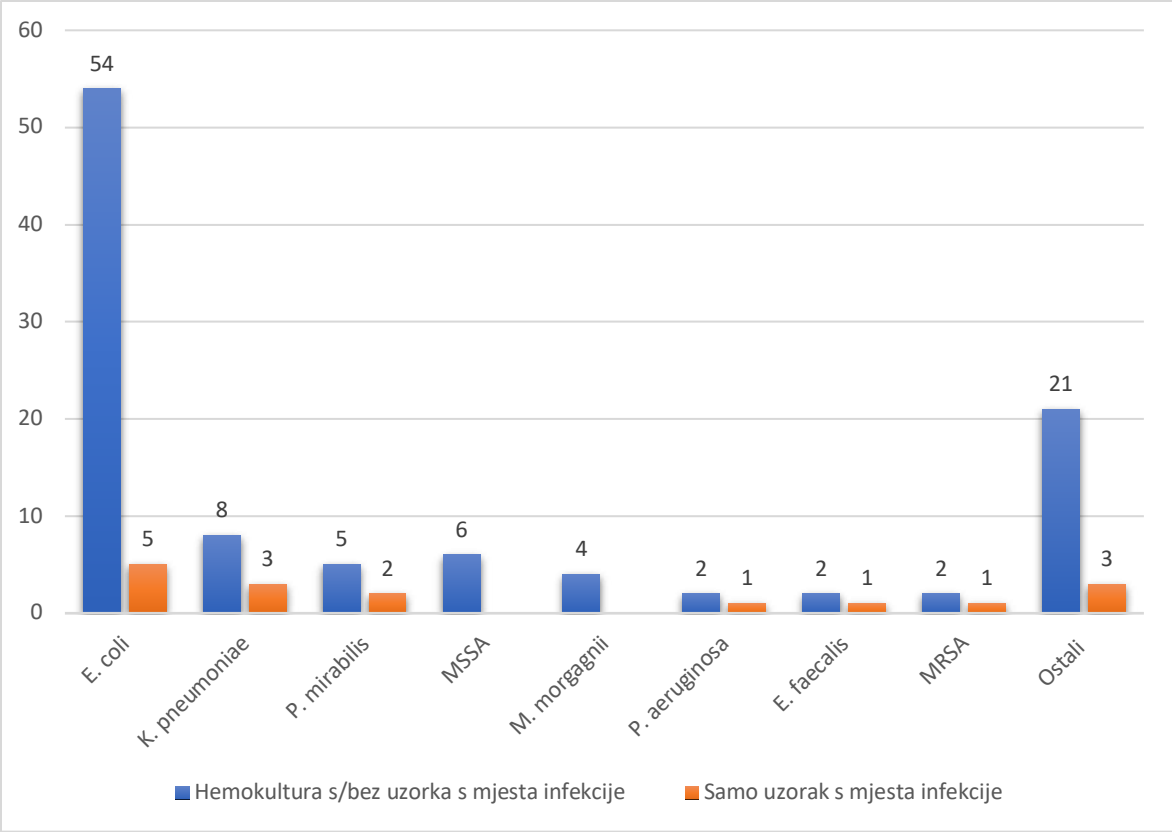


Slika 6. Raspodjela bolesnika sa sepsom prema broju uzročnika izoliranih hemokulturom

U tablici 9 i slici 7 je prikazana zastupljenost uzročnika sepse izoliranih hemokulturom sa ili bez uzorka s pretpostavljenog ishodišta infekcije, te uzročnika izoliranih samo s mjesta pretpostavljenog ishodišta infekcije. Ukupno je izolirano 120 uzročnika, što je u skladu s činjenicom da su neki bolesnici imali istovremeno infekciju sa više uzročnika. Najveći broj uzročnika izoliranih hemokulturom (54/104, 51,9%) i samo s mjesta infekcije (5/16, 31,2%) čini *Escherichia coli*, a u obje kategorije je slijedi *Klebsiella pneumoniae* (10/104, 9,6% i 5/16, 31,2%).

Tablica 9. Zastupljenost pojedinih uzročnika sepse

Uzročnik	**Pozitivni uzorci**		
	Hemokultura s/bez uzorka s mjesta infekcije [broj (%)]	**Samo uzorak s mjesta infekcije [broj (%)]**	**Ukupno**
E. coli	54 (51,9)	5 (29,4)	59
K. pneumoniae	8 (7,6%)	3 (17,6)	11
P. mirabilis	5 (4,8)	2 (11,7)	7
MSSA	6 (5,7)		6
M. morgagnii	4 (3,8)		4
Bacteroides spp.	3 (2,8)		3
P. aeruginosa	2 (1,9)	1 (5,8)	3
E. faecalis	2 (1,9)	1 (5,8)	3
MRSA	2 (1,9)	1 (5,8)	3
N. meningitidis	2 (1,9)		2
S. pneumoniae	2 (1,9)		2
S. viridans	2 (1,9)		2
S. pyogenes	2 (1,9)		2
Klebsiella spp.	1 (0,9)	1 (5,8)	2
K. oxytoca	1 (0,9)	1 (5,8)	2
β-hemolitički streptokok gr. C	1 (0,9)		1
B. cepacia	1 (0,9)		1
C. parapsilosis	1 (0,9)		1
Citrobacter spp.	1 (0,9)		1
E. aerogenes	1 (0,9)		1
E. cloacae		1 (5,8)	1
Fusobacterium spp.	1 (0,9)		1
Providencia spp.	1 (0,9)		1
S. marcescens	1 (0,9)		1
Ukupno	104	16	120



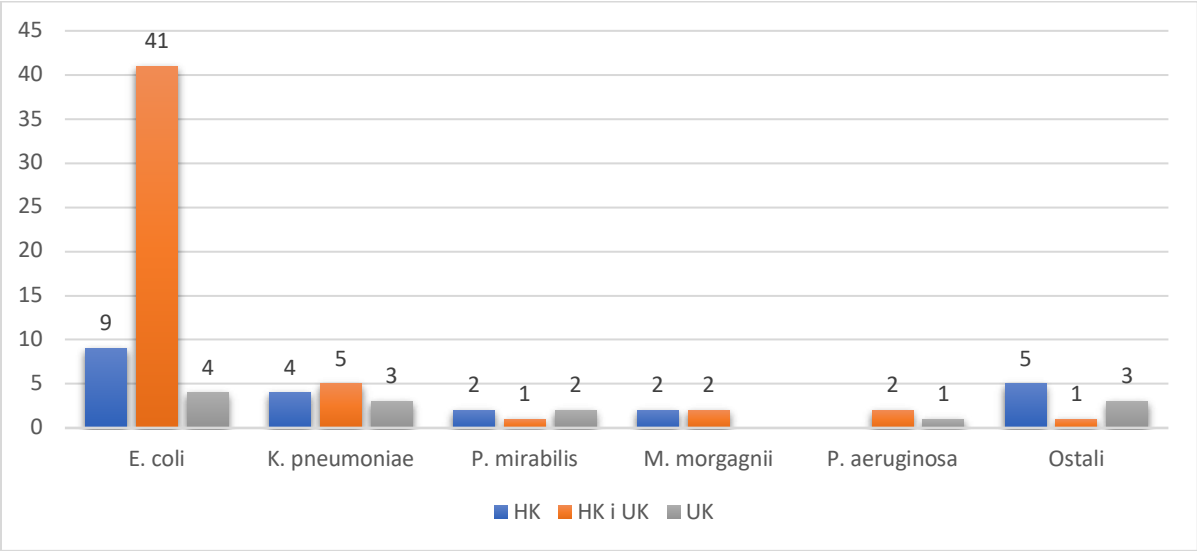
Slika 7. Zastupljenost pojedinih izabranih uzročnika sepse

Ostali: *Klebsiella spp., K. oxytoca, Bacteroides spp., E. aerogenes, E. cloacae, N. meningitidis, S. pneumoniae, S. viridans, S. pyogenes,* β-hemolitički streptokok grupe C, *B. cepacia, C. parapsilosis, Citrobacter spp., Fusobacterium spp., Providencia spp., S. marcescens.*

U tablici 10 i na slici 8 je prikazana raspodjela uzročnika sepse sa ishodištem infekcije u mokraćnom sustavu. Utvrđeno je 87 uzročnika kod 74 bolesnika s infekcijom mokraćnog sustava (IMS). Od njih, 4 su bolesnika imala bubrežni apsces, te su zbog toga klasificirani kao IMS. Najveći broj uzročnika (54/87, 62%) čini *Escherichia coli* dokazana hemokulturom i urinokulturom (41/52, 80,7%), a tu je također slijedi *Klebsiella pneumoniae* (5/22, 22,7%).

Tablica 10. Raspodjela uzročnika sepse sa ishodištem infekcije u mokraćnom sustavu

Uzročnik	Način dokazivanja uzročnika			Ukupno
	HK	HK i UK	UK	
E. coli	9	41	4	54
K. pneumoniae	4	5	3	12
P. mirabilis	2	1	2	5
M. morgagnii	2	2		4
P. aeruginosa		2	1	3
E. faecalis	1		1	2
K. oxytoca	1		1	2
Klebsiella spp.			1	1
Citrobacter spp.	1			1
Fusobacterium spp.	1			1
E. aerogenes		1		1
S. viridans	1			1
Ukupno	22	52	13	87



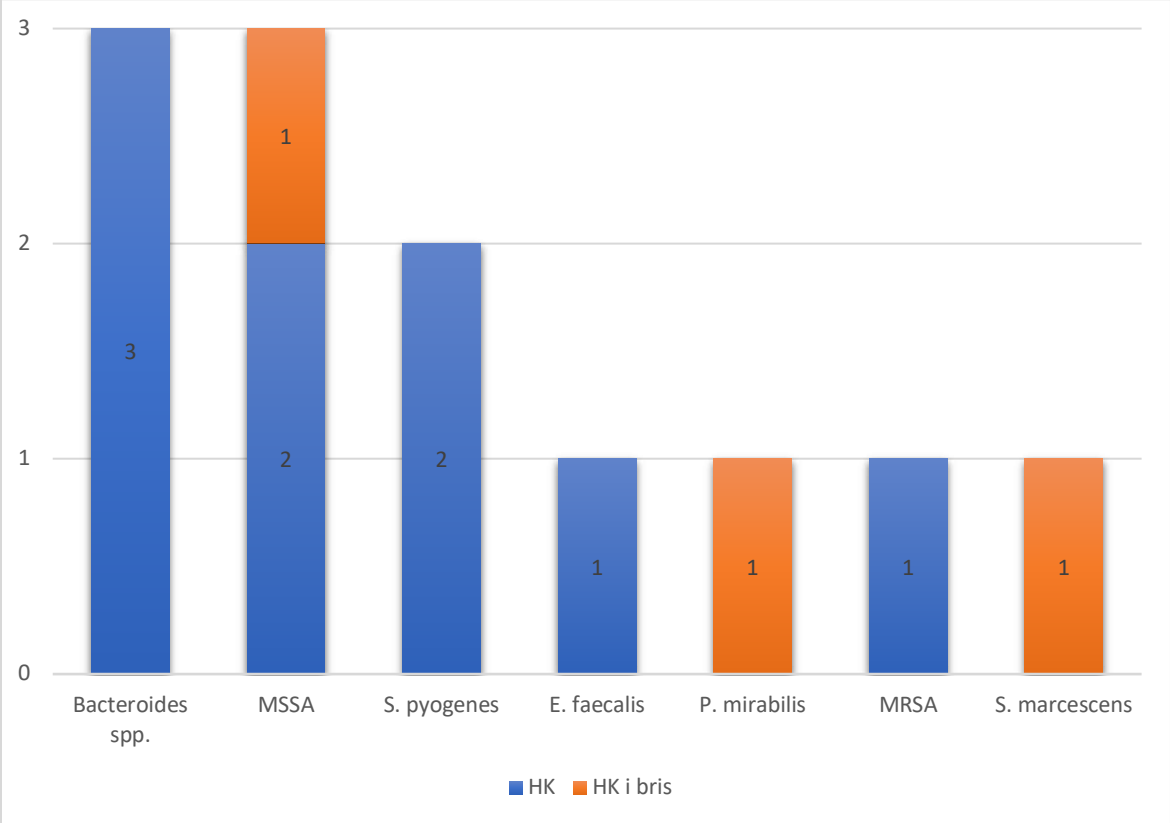
Slika 8. Raspodjela uzročnika sepse sa ishodištem infekcije u mokraćnom sustavu

Ostali: *Klebsiella spp., K. oxytoca, E. faecalis, Citrobacter spp., Fusobacterium spp., E. aerogenes, S. viridans.*

U tablici 11 i slici 9 je prikazana raspodjela uzročnika sepse sa ishodištem u infekciji mekih tkiva. Utvrđeno je 12 uzročnika u 11 bolesnika. Među njima, 8 je imalo infekciju mekih česti, a 3 su imala dijabetičko stopalo.

Tablica 11. Raspodjela uzročnika sepse sa ishodištem u infekciji mekih tkiva

Uzročnik	Način dokazivanja uzročnika		Ukupno
	HK	HK i bris	
Bacteroides spp.	3		3
MSSA	2	1	3
S. pyogenes	2		2
E. faecalis	1		1
P. mirabilis		1	1
MRSA	1		1
S. marcescens		1	1
Ukupno	9	3	12



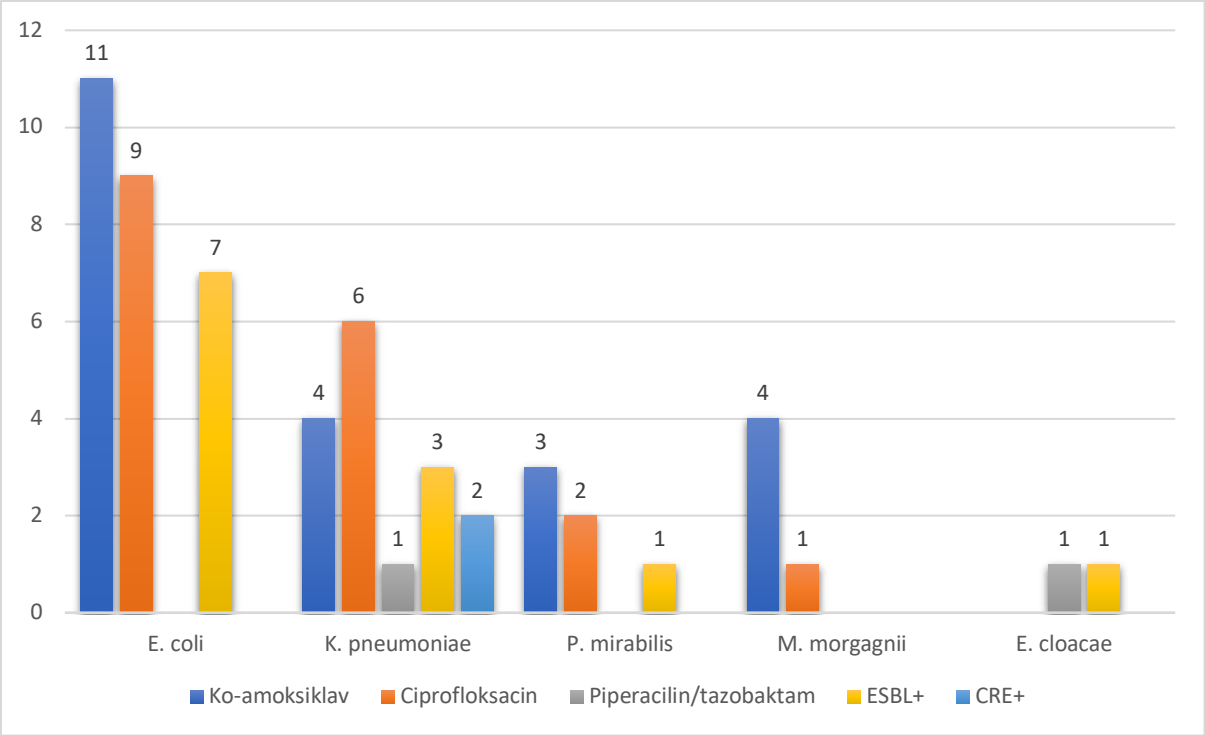
Slika 9. Raspodjela uzročnika sepse sa ishodištem u infekciji mekih tkiva

U tablici 12 i slici 10 je prikazana raspodjela gram-negativnih bakterijskih uzročnika sepse prema vrsti rezistencije na antibiotike, bez obzira na izvor odakle su izolirani. Pojedini uzročnici su otporni na više antibiotika istovremeno. Iako je *E. coli* najbrojniji uzročnik, otpornost na ko-amoksilav je zabilježena tek u 11/59 (18,6%) slučajeva, uz jedan umjereno otporan izolat, a otpornost na ciprofloksacin je zabilježena u 9/59 (15,2%) slučajeva, uz 2 izolata umjerene otpornosti. Najvišu stopu rezistencije u svim skupinama odnosi *K. pneumoniae*, sa 4/11 (36,3%) slučaja otpornosti na ko-amoksiklav, 6/11 (54,5%) slučaja otpornosti na ciprofloksacin, 3/11 (27,2%) slučaja produciranja beta-laktamaza širokog spektra, a jedino kod ovog uzročnika je zabilježeno produciranje karbapenemaza, i to u 2/11 (18,1%) slučaja. Slijedi je *P. mirabilis* sa 3/7 (42,8%) slučaja otpornosti na ko-amoksiklav i 2/7 (28,5%) slučaja otpornosti na ciprofloksacin. Postoji statistički značajna razlika u rezistencijama *E. coli, K. pneumoniae i P. mirabilis* na ko-amoksiklav i ciprofloksacin ($\chi 2=6,6$, $p<0,05$), kao i u produciranju ESBL ($\chi 2=8,3$, $p<0,05$). Što se tiče gram-negativnih uzročnika općenito, najviša je stopa rezistencije na ko-amoksiklav (26/97, 26,8%, uz jedan umjereno osjetljiv izolat) i na ciprofloksacin (20/97, 20,6%, uz tri umjereno osjetljiva izolata). Beta-laktamaze proširenog spektra produciralo je 12/97 izolata (12,3%).

Tablica 12. Raspodjela bakterijskih gram-negativnih uzročnika sepse (bez obzira odakle su izolirani) prema vrsti rezistencije na antibiotike

Uzročnik	Vrsta rezistencije					Od ukupno
	CoAK	CIP	PipTazo	ESBL+	CRE	
E. coli	11, 1 I	9, 2 I		7		59
K. pneumoniae	4	6	1	3	2	11
P. mirabilis	3	2		1		7
M. morgagnii	4	1, 1 I				4
Klebsiella spp.		1				2
K. oxytoca		1				2
E. aerogenes	1		1 I			1
E. cloacae			1	1		1
S. marcescens	1					1
Providencia spp.	1					1
Citrobacter spp.	1					1
P. aeruginosa						3
N. meningitidis						2
Fusobacterium spp.						1
B. cepacia						1
Ukupno	26, 1 I	20, 3 I	2, 1 I	12	2	97

Kratice: CoAK – ko-amoksiklav, CIP – ciprofloksacin, PipTazo – piperacilin/tazobaktam, ESBL – *extended spectrum beta-lactamase*, CRE – *carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*



Slika 10. Raspodjela bakterijskih gram-negativnih uzročnika sepse (bez obzira odakle su izolirani) prema vrsti rezistencije na antibiotike

Napomena: zbog preglednosti nisu prikazani umjereno osjetljivi izolati te *Klebsiella spp., K. oxytoca, E. aerogenes, E. cloacae, S. marcescens, Providencia spp. i Citrobacter spp.*.

Tablica 13 prikazuje raspodjelu gram-pozitivnih i anaerobnih bakterija s obzirom na antibitosku osjetljivost. Od ukupno 22 izolata, 3/3 (100%) izolata roda Bacteroides su rezistentni na penicilin, a 1/3 (33,3%) izolata iz roda Bacteroides su rezistentni na klindamicin.

Tablica 13. Raspodjela ostalih uzročnika sepse prema osjetljivosti na antibiotike

Uzročnik		**Rezistencija na antibiotike**		
MSSA			0/6	
MRSA	(VAN R)		0/3	
E. faecalis	(AMP R)		0/3	
S. pneumoniae	(PEN R)		1 I /2	
S. viridans	(PEN R)		0/2	
S. pyogenes	(PEN R)		0/2	
β-HSC	(PEN R)		0/1	
		PEN R	**CLI R**	**MTZ R**
Bacteroides spp.		3/3	1/3	0/3

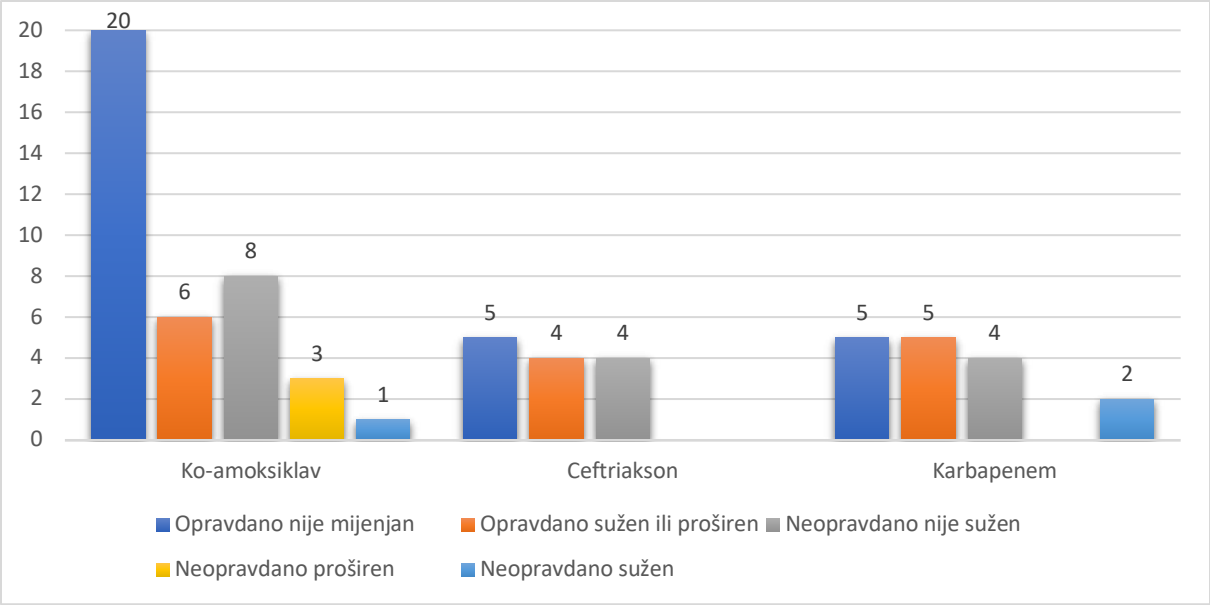
Kratice: VAN – vankomicin, AMP – ampicilin, PEN – penicilin, CLI – klindamicin, MTZ – metronidazol, β-HSC – beta-hemolitički streptokok grupe C.

Tablica 14 i slika 11 prikazuje izbor antibiotske terapije prije i nakon dobivanja mikrobioloških nalaza u bolesnika s ishodištem sepse u mokraćnom sustavu. Radilo se o 70 infekcija mokraćnog sustava te 4 bubrežna apscesa. Četiri bolesnika nisu prikazana zbog nepotpune dokumentacije. Općenito, u 49/70 (70%) slučajeva terapija opravdano je ili nije mijenjana, a u preostalih 21/70 (30%) slučajeva je ili nije mijenjana neopravdano. Točnije, u 15/70 slučajeva (21,4%) terapija se neprikladno nije suzila. Antibiotska terapija izbora opravdano nije mijenjana u 20/38 (52,6%) slučajeva inicijalne primjene ko-amoksiklava, 5/13 (38,4%) slučajeva primjene ceftriaksona te 5/16 (31,2 %) slučajeva primjene karbapenema. Prikladno je sužena ili proširena u 7/38 (18,4%) slučajeva primjene ko-amoksiklava, 4/13 (30,7%) slučaja primjene cefalosporina 3. generacije te 5/16 (31,2%) slučajeva primjene karbapenema. Inicijalna terapija najčešće nije sužena u slučaju primjene cefalosporina 3. generacije (4/13, 30,7%) te karbapenema (4/16, 25%). U slučaju inicijalne primjene ko-amoksiklava, spektar nije prikladno sužen u 7/38 (18,4%) slučajeva, a neopravdano je proširen u 3/38 (7,8%) slučaja.

Tablica 14. Izbor antibiotske terapije prije i nakon dobivanja mikrobioloških nalaza u bolesnika s ishodištem sepse u mokraćnom sustavu

Inicijalna antibiotska terapija	**Spektar antibiotika odabranih nakon dobivanja mikrobioloških nalaza**					**Ukupno**
	Opravdano nije mijenjan	**Opravdano sužen ili proširen**	**Ne-opravdano nije sužen**	**Ne-opravdano proširen**	**Ne-opravdano sužen**	
Monoterapija						
- CoAK	20	7	7	3	1	38
- CTX	5	4	4			13
- KAR	5	5	4		2	16
- PipTaz		1				1
- COL	1					1
- CIP		1				1
Ukupno	31	18	15	3	3	70

Kratice: CoAK – ko-amoksiklav, CTX – ceftriakson, KAR – karbapenemi, PipTaz – piperacilin/tazobaktam, COL – kolistin, CIP – ciprofloksacin.



Slika 11. Izbor antibiotske terapije prije i nakon dobivanja mikrobioloških nalaza u bolesnika s ishodištem sepse u mokraćnom sustavu

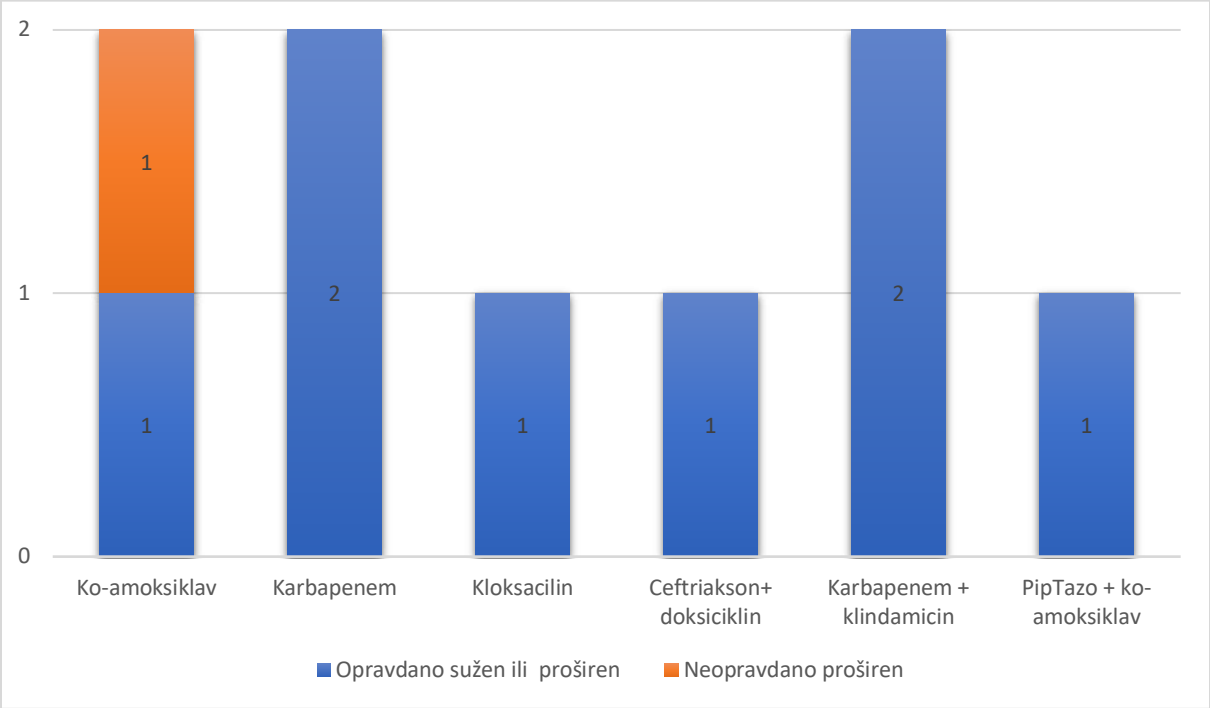
Napomena: zbog preglednosti nisu prikazani podaci za piperacilin/tazobaktam, kolistin, ciprofloksacin te kombinaciju ceftriaksona i metronidazola.

Tablica 15 i slika 12 prikazuje izbor antibiotske terapije prije i nakon dobivanja mikrobioloških nalaza u bolesnika s ishodištem sepse u mekim čestima. Dva bolesnika nisu prikazana zbog nepotpune dokumentacije. Općenito, inicijalna terapija u 8/9 (88,8%) slučajeva je opravdano mijenjana, a u preostalom slučaju (11,1%) neopravdano je proširena.

Tablica 15. Izbor antibiotske terapije prije i nakon dobivanja mikrobioloških nalaza u bolesnika s ishodištem sepse u mekim čestima

Inicijalna antibiotska terapija	Spektar antibiotika odabranih nakon dobivanja mikrobioloških nalaza		Ukupno
	Opravdano sužen ili proširen	Neopravdano proširen	
Monoterapija			
- CoAK	1	1	2
- KAR	2		2
- CLX	1		1
Kombinirana terapija			
- CTX + DOX	1		1
- KAR + CLI	2		2
- PipTazo + CoAK	1		1
Ukupno	8	1	9

Kratice: CoAK – ko-amoksiklav, KAR – karbapenemi, CLX – kloksacilin, VAN – vankomicin, CTX – ceftriakson, DOX – doksiciklin, CLI – klindamicin, PipTaz – piperacilin/tazobaktam.

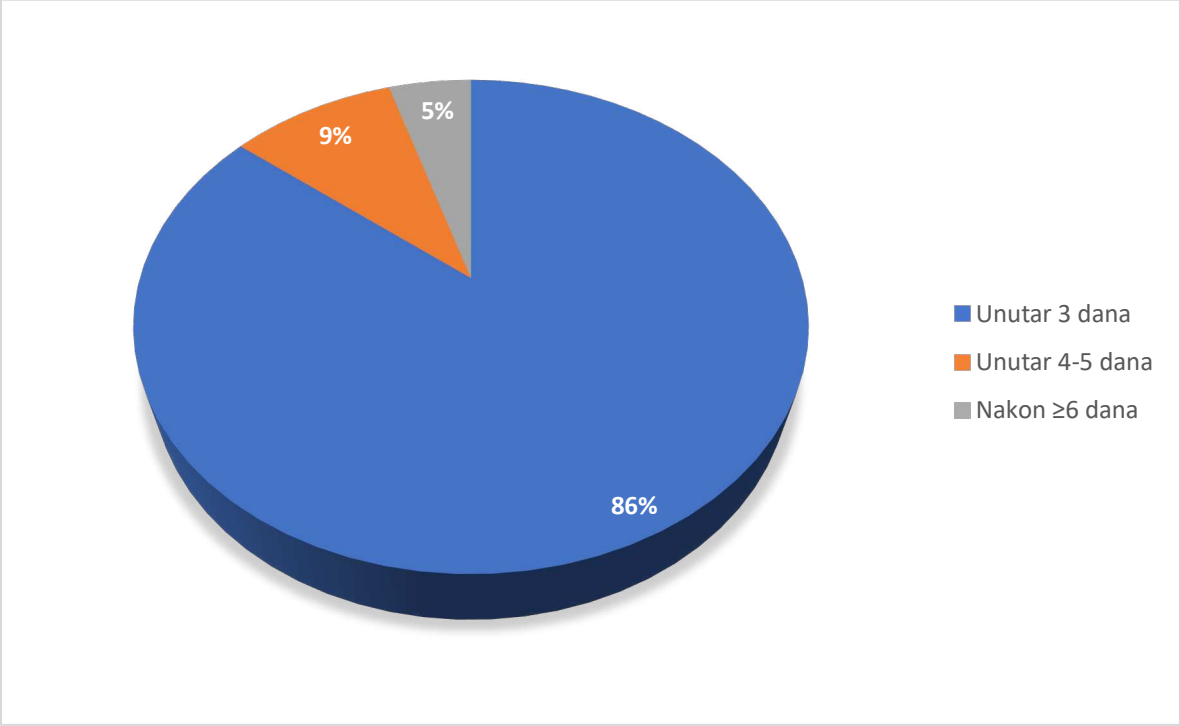


Slika 12. Izbor antibiotske terapije prije i nakon dobivanja mikrobioloških nalaza u bolesnika s ishodištem sepse u mekim čestima

Tablica 16 i slika 13 prikazuju vrijeme opravdane promjene inicijalne antibiotske terapije nakon utvrđivanja etiologije sepse, neovisno o izvoru. Radi se o 42 bolesnika od ukupno 106. Najvećem dijelu bolesnika (36/42, 85,7%) terapija je promijenjena unutar 3 dana od dobivanja mikrobiološkog nalaza. Ova razlika je statistički značajna ($\chi 2=21,4$, $p<0,0001$).

Tablica 16. Vrijeme opravdane promjene inicijalne antibiotske terapije nakon utvrđivanja etiologije sepse

Vrijeme promjene inicijalne antibiotske terapije	Broj bolesnika	%
Unutar 3 dana	36	85,7
Unutar 4-5 dana	4	9,5
Nakon ≥6 dana	2	4,7

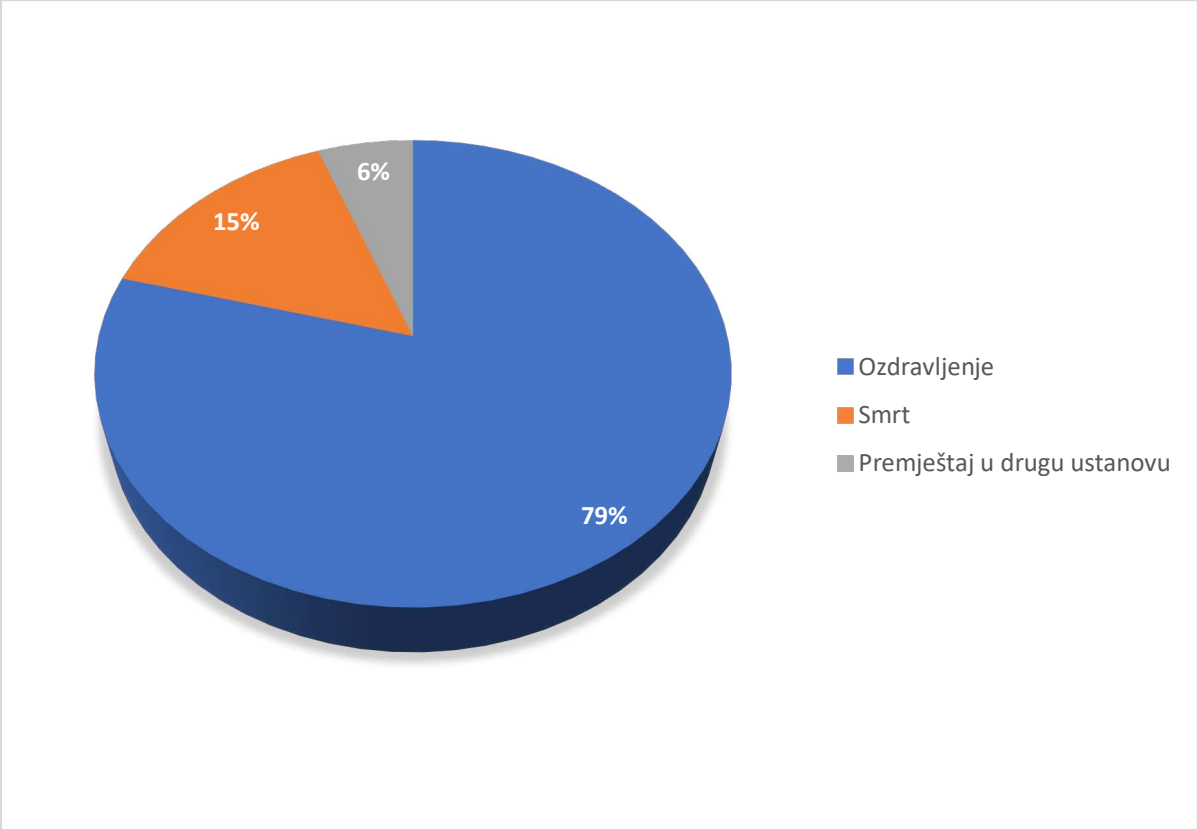


Slika 13. Vrijeme opravdane promjene inicijalne antibiotske terapije nakon utvrđivanja etiologije sepse

Tablica 17 i slika 14 prikazuje konačni ishod nakon primijenjenog bolničkog liječenja. Najveći broj (84/106, 79,2%) hospitaliziranih bolesnika se smatralo ozdravljelima, a dio (16/106, 15,1%) je imalo smrtni ishod. Preostalih 6/106 (5,7%) bolesnika je premješten u drugu ustanovu te stoga konačan ishod nije poznat.

Tablica 17. Konačni klinički ishod nakon primijenjenog liječenja

Klinički ishod	Broj bolesnika	%
Ozdravljenje	84	79,2
Smrt	16	15,1
Premještaj u drugu ustanovu	6	5,7



Slika 14. Konačni klinički ishod nakon primijenjenog liječenja

U tablici 18 prikazana je usporedba neovisnih karakteristika preživjelih i preminulih bolesnika te razlike u njihovom antimikrobnom liječenju.

Tablica 18. Usporedba karakteristika i liječenja preživjelih i preminulih bolesnika

	N (%) među preživjelima (84)	**N (%) među preminulima (16)**	***P****
Muškarci	34 (40,4)	5 (31,2)	0,28
Žene	50 (59,5)	11 (68,7)	0,42
70 godina i više	50 (59,5)	15 (87,5)	0,02
Izvor sepse:			
- IMS	60 (71,4)	7 (43,7)	0,01
- infekcija mekih česti	4 (4,7)	3 (18,7)	<0,01
- nepoznat	7 (7,7)	5 (31,2)	<0,01
Pojedinačni predispozicijski čimbenici:			
- Kronična srčana bolest	6 (7,1)	5 (31,2)	<0,01
- Šećerna bolest	16 (19)	3 (18,7)	1
Broj predispozicijskih čimbenika:			
- bez predispozicije	23 (25,5)	4 (25)	0,88
- do 2 predispozicije	52 (61,9)	8 (50)	0,25
- s ≥ 3 predispozicije	10 (11,9)	4 (25)	0,03
Uzročnici:			
- MRSA	0 (0)	3 (18,7)	<0,01
- ESBL-producirajući sojevi	6 (7,1)	4 (25)	<0,01
	N (%) među preživjelima (70)**	**N (%) među preminulima (6)*****	
Promjena antimikrobnog spektra:			
- Opravdano širen ili sužen	21 (30)	4 (66,6)	<0,01
- Neopravdano širen	3 (4,2)	1 (16,6)	<0,01
- Neopravdano nije sužen	13 (18,5)	1 (16,6)	0,73

**χ2-test*

***bolesnici s IMS (63) i infekcijom mekih česti (7)*

****zbog nepotpune dokumentacije u usporedbu nije uključeno 10 preminulih bolesnika*

5. RASPRAVA

Sepsa je čest sindrom koji zahvaća muškarce s medijanom dobi od 60 godina. U našem istraživanju su prevladavale žene (60,4%), a medijan dobi je bio 73,5 godina (2,13).

Učestalost sepse je viša kod starijih od 65 godina i teže bolesnih, a više od polovice pacijenata ima barem jednu kroničnu bolest. Većina naših bolesnika je bila starija od 70 godina (61,3%), te je većina predispozicijskih čimbenika očekivano odgovarala onima iz literature. Zanimljiva je činjenica da su neurološke bolesti u našem slučaju treće najučestalije, dok u literaturi nisu spominjane kao čest čimbenik rizika. Što se tiče broja predispozicijskih čimbenika, 59,4% pacijenata je imalo jednog ili dva čimbenika, što je očekivan nalaz u odnosu na dosadašnje spoznaje (3, 4, 13, 14).

Kao najčešća ishodišta infekcije koje uzrokuju sepse navode se redom respiratorne, abdominalne i urinarne infekcije, potom infekcije kože i mekih tkiva, kostiju i zglobova, središnjeg živčanog sustava, primarne bakterijemije te urinarni i vaskularni kateteri. U našem istraživanju najučestalija ishodišta sepse su urinarne infekcije i meke česti, zatim apscesi organa, dijabetičko stopalo, respiratorni sustav, endovaskularne infekcije, osteomijelitis i spondilitis i druge. Uzrok djelomičnom neslaganju našeg nalaza u odnosu na literaturu može biti u tome što se sepse s ishodištem u respiratornom sustavu i abdomenu, te općenito teže sepse i septički šok, liječe u jedinicama intenzivnog liječenja KBC Split (2, 11).

Pri dokazivanju sepse, hemokulture su pozitivne samo u 1/3 slučajeva, a kulture sa svih pretpostavljenih mjesta izvora sepse su negativne u 1/3 slučajeva. U našem istraživanju pozitivnu je hemokulturu imalo 89,6% bolesnika, a ostatak bolesnika je imao pozitivnu barem kulturu s mjesta pretpostavljenog izvorišta sepse. Najizgledniji razlog tome je neuvriježenost prakse u našem KBC-u da se sa otpusnom dijagnozom sepse ispisuje i bolesnike sa sindromom sepse bez pozitivne hemokulture (2).

Enterobakterije su uzročnici trećine sepsi stečenih izvan bolnice te 50-70% bolničkih sepsi, a njihov predstavnik je *E. coli*. Slijede je *S. pneumoniae, S. aureus, N. meningitidis* u djece te *P. aeruginosa* u bolesnika s malignom bolešću. Novinu čine koagulaza-negativni *Staphylococcus spp*. te *Enterococcus spp.* u 30-50% slučajeva, te *Candida spp*. u 5-20% slučajeva. U naših bolesnika se *E. coli* nalazi skoro u polovici slučajeva (59/120, 49,1%), a slijede je *K. pneumoniae* te *P. mirabilis*, meticilin-senzitivni *S. aureus* i *M. morgagnii*. *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *E. faecalis* te *C. parapsilosis* se nalaze u svega nekoliko slučajeva (2, 11).

Enterobakterije su također najčešći uzročnici urosepse, s *E. coli* kao vodećim uzročnikom u 52% slučajeva, a slijede je *Enterococcus spp., P. aeruginosa, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp.* i drugi. U našem istraživanju *E. coli* je izolirana u 54/87 (62%)

slučajeva IMS, a slijedile su je *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morgagnii*, *P. aeruginosa* i drugi. Obzirom da je u većine naših bolesnika ishodište sepse u infekciji urotrakta, slična zastupljenost patogena u prethodom paragrafu je očekivana (59, 61).

Najčešći uzročnici celulitisa i nekrotizirajućih infekcija mekih tkiva su *S. pyogenes, S. aureus, E. coli, Peptostreptococcus spp., Clostridium spp., Prevotella spp., Porphyromonas spp.* i *Bacteroides spp.* U našem istraživanju su prevladavali *S. pyogenes* (2), meticilin senzitivni (3) i meticilin rezistentni (1) *S. aureus* te *Bacteroides spp.* (3), što je neobičan nalaz u odnosu na uobičajene uzročnike opisane u literaturi. Iako se radi o malom broju bolesnika, objašnjenje podzastupljenosti drugih uzročnika treba tražiti u praksi da se bolesnici s težom slikom dijabetičkog stopala i celulitisima s predispozicijom u smetnjama cirkulacije uglavnom zbrinjavaju na odjelu vaksularne kirurgije (1).

Diljem svijeta prosječna otpornost uzročnika urosepse na ko-amoksiklav je 61,9%, 56,7% na ciprofloksacin te 36,4% na kombinaciju piperacilin/tazobaktam. Učestalost produciranja ESBL je najviša, te približno slična (5%), kod *E. coli* i *K. pneumoniae.* U literaturi se kao uzročnici koji najčešće proizvode karbapenemaze navode *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* i *A. baumannii.* Kod naših bolesnika je otpornost uzročnika na ko-amoksiklav 28,8%, 22,2% na ciprofloksacin te 2,2% na piperacilin/tazobaktam. ESBL pozitivni sojevi su pronađeni kod *E. coli* (11,8%) i *K. pneumoniae* (27,2%), što je nekoliko puta viša učestalost nego što se navodi u literaturi. Na karbapeneme je bilo rezistentno 2,2% uzročnika, od kojih su svi (2) bili *K. pneumoniae.* Zbog visoke stope rezistencije dviju najčešćih bakterija uzročnika urosepse na ko-amoksiklav i ciprofloksacin, svakako valja pažljivo pratiti bolesnikov odgovor na empirijsku terapiju te čim je moguće prilagoditi je u skladu s mikrobiološkim nalazom. Također bi trebalo razmisliti o zamjeni dvaju navedenih empirijskih antibiotika za one na koje najčešći uzročnici imaju nižu stopu rezistencije (35, 60, 61).

U literaturi je otpornost *S. aureus* izoliranog iz kroničnih rana na vankomicin 0%. U našem istraživanju također nema vankomicin rezistentnih sojeva *S. aureus*, kao ni ampicilin rezistentnih *E. faecalis*, penicilin rezistentnih *S. viridans* ili *S. pneumoniae.*. Izolati iz roda *Bacteroides* su očekivano rezistentni na penicilin, osjetljivi na metronidazol, a čak 1/3 izolata je bilo rezistentno na klindamicin. Iz tog razloga klindamicin ne može biti antibiotik prvog izbora u slučaju suspektne anaerobne infekcije mekih česti (62).

Princip de-eskalacije empirijske terapije podrazumijeva izabiranje antibiotika što više specifičnog za izoliranog uzročnika, pri tom se vodeći prvenstveno dobivenim mikrobiološkim nalazom i pratećim bolesnikovim komorbiditetima. Takav pristup dokazano skraćuje boravak u bolnici i stopu mortaliteta. Garnacho-Montenero J i sur. su u svom radu takav postupak

uspješno proveli u 34,9% slučajeva. U 31/70 (44,2%) naših ispitanika sa ishodištem sepse u mokraćnom sustavu inicijalnu terapiju nije trebalo prilagođavati sukladno mikrobiološkom nalazu, a u 18/70 (25,7%) je prilagodba bila nužna i opravdana. U daljnjih 15/70 (21,4%) terapija se nije suzila, iako je to trebalo učiniti. U slučaju ko-amoksiklava se antimikrobni spektar najčešće moglo suziti na amoksicilin. Nije bilo ispitanika kojima je bilo indicirano proširenje odnosno prilagođavanje spektra s obzirom na antimikrobnu osjetljivost, a da se to nije napravilo. U slučaju sepse s ishodištem u infekciji mekih tkiva, u 3/11 (27,2%) inicijalnu empirijsku terapiju nije trebalo mijenjati, a u 5/11 (45,4%) prilagodba je bila nužna. U preostalih 3/11 (27,2%) terapija neopravdano nije sužena (37, 38).

Razlog što se nekim bolesnicima terapija neopravdano mijenjala možda leži u činjenici da su kod bolesnika postojali drugi uzročnici infekcije koje je spektar izabranog antibiotika zahvaćao, a mikrobiološke nalaze s mjesta infekcije nismo pratili ukoliko je bio dostupan nalaz hemokulture. Naime, za uzročnika sepse smo smatrali onog dokaznog hemokulturom, iako bolesnik ima, primjerice, infekciju kronične rane iz koje su brisom izolirana još 3 uzročnika uz onog izoliranog hemokulturom. Dakle, adekvatnost antimikrobne terapije u našem radu se gledala samo po usklađenosti s obzirom na uzročnika iz hemokulture, iako je vidljivo da je ona možda izabrana na način da zahvati i uzročnike izolirane s drugih mjesta. Pri tome se otvara problem razlučivanja kolonizacije od infekcije, što nije bilo predmet ovog istraživanja. Još jedna mogućnost je da se zbog bolesnikovog pogoršavajućeg stanja, a unatoč adekvatnoj antimikrobnoj terapiji, ponekad spektar antibiotika širio zbog nedostatka alternativnih opcija. Istraživanja pokazuju kako sužavanjem spektra antibiotika bolesnici postaju manje podložni bolničkim infekcijama, a upitno je koliko je medicinska zajednica svjesna te činjenice, te možda zbog često lažnog osjećaja sigurnosti odgovorni liječnici nisu skloni sužavanju spektra (37).

Što se ranije započne s učinkovitim antimikrobnim liječenjem, to je povoljan ishod septičkog stanja vjerojatniji. Preporuča se započeti s liječenjem unutar prvih 6 sati od prepoznavanja septičkog stanja, dok svakim idućim satom vjerojatnost izlječenja opada za 7,8%. U našem istraživanju je kod 42 bolesnika inicijalna empirijska terapija bila neprimjerena, stoga je bilo opravdano promijeniti izbor antibiotika. Kod većine (36/42, 85,7%) se ta promjena napravila unutar 3 dana od dobivanja mikrobiološkog nalaza. Međutim, takva praksa nije dobra jer se terapija mora promijeniti što prije, najpoželjnije unutar prvog dana od dobivanja mikrobiološkog nalaza, a što je najčešće 3. dan, ponekad i 4. dan, od uzimanja mikrobiološkog uzorka (1).

Prethodno zdrave osobe gotovo uvijek imaju stopu smrtnosti nižu od 10%. S druge strane, stopa smrtnosti starijih bolesnika s teškom sepom i septičkim šokom se kreće od 30%

do 50%, u čemu brojni komorbiditeti imaju odlučujuću ulogu. Smrtnost kod naših pacijenata je iznosila 15,1%, dok za 6/106 (5,7%) bolesnika ishod nije poznat jer su morali biti premješteni na druge odjele ili u specijalizirane ustanove. Potonja činjenica mogla bi imati udjela u relativnoj niskoj stopi smrtnosti među našim ispitanicima, jer je barem dio od ovih 6 bolesnika premješten na jedinicu intenzivnog liječenja zbog potrebne respiratorne potpore. Osim toga, u našem istraživanju nismo pratili podatak o bolničkim infekcijama, a koje mogu biti uzrok dijelu preminulih (2).

Statistički značajan broj preminulih bolesnika u odnosu na preživjele bolesnike je bio dobi 70 godina i više (15/16), s izvorom sepse u infekciji mekih česti (3/16) ili je izvor bio nepoznat (5/16), s kroničnom srčanom bolešću kao zasebnim predispozicijskim čimbenikom (5/16), te s 3 ili više predispozicijska čimbenika istovremeno (4/16). Također, preminuli bolesnici su značajno češće od preživjelih imali infekciju rezistentnim uzročnicima, poput MRSA-e (3/16) i bakterija koje produciraju ESBL (4/16). U značajno većem broju slučajeva opravdanog mijenjanja antibiotskog spektra (66,6% u grupi preminulih naspram 30% u grupi preživjelih) konačni ishod je bio smrt. Valja naglasiti kako se u 3 od 4 slučaja opravdanog mijenjanja antimikrobnog spektra u grupi preminulih radilo o širenju spektra uslijed dobivanja mikrobiološkog nalaza zbog isprva neadekvatne empirijske terapije. Ovakav rezultat je u skladu s podacima iz literature koji navode nižu stopu smrtnosti ukoliko se provede de-eskalacija antibiotskog spektra, a višu ako se spektar nije promijenio ili se proširio. S druge strane, valja imati na umu da se antimikrobni spektar sužava onda kada dolazi do poboljšanja u bolesnikovom kliničkom statusu i zbog same empirijske terapije. Stoga ne mora nužno značiti da je ciljano antimikrobno liječenje odgovorno za bolji klinički ishod. Konačno, svim preminulim bolesnicima se promjena antibiotskog spektra obavila unutar 3 dana od dobivanja mikrobiološkog nalaza. Iako nije bilo preminulih bolesnika kojima se antibiotski spektar neopravdano nije suzio te stoga ne možemo opservirati izravan negativan učinak takve prakse, takvim postupanjem se povećava globalna bakterijska rezistencija s ozbiljnim posljedicama na zadravstveno-ekonomskom polju (37).

Svakako treba imati na umu da se u našem istraživanju radi o malom uzorku ispitanika, a to pogotovo dolazi do izražaja kod broja preminulih bolesnika s potpunom dokumentacijom, stoga pretpostavke i zaključke treba shvatiti s rezervom.

6. ZAKLJUČCI

1. Kao najčešći predispozicijski čimbenici za razvoj sepse utvrđeni su dob od 70 godina i više, ženski spol, prisutnost šećerne bolesti (sa ili bez dijabetičkog stopala), neurološke bolesti, urinarnog katetera ili kronične bolesti srca tj. prirođene srčane greške. Općenito, rizik za razvoj sepse se povećava ukoliko već postoji najmanje jedan predispozicijski čimbenik. Najčešća ishodišta sepse su mokraćni sustav, infekcije mekih česti i dijabetičko stopalo te apscesi organa.

2. Utvrđeno je da su najčešći uzročnici sepse *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirablis,* meticilin-osjetljivi *Staphylococcus aureus* te *Morganella morgagni*. Najvišu stopu produkcije ESBL te rezistencije na ko-amoksiklav, ciprofloksacin i karbapeneme čini *K. pneumoniae*, a slijede je *P. mirabilis* i *E. coli*.

3. Empirijska antibiotska terapija sindroma sepse nakon prispijeća antimikrobnog nalaza se najčešće ne mijenja, što znači da je najčešće ispravno izabrana u početku. Iduća najčešća situacija je opravdano širenje ili sužavanje spektra antimikrobnog liječenja, a otprilike jednako često se empirijska terapija ne sužava neopravdano. Konačno, antimikrobni spektar se najrjeđe širi ili sužava bez opravdanog razloga.

4. Vrijeme u kojem se isprva preuska ili preširoka antimikrobna terapija uskladi s mikrobiološkim nalazom je najčešće unutar 3 dana od dobivanja istog. Gotovo petina izolata *E. coli* i gotovo polovina izolata *K. pneumoniae* je otporna na ko-amoksiklav i ciprofloksacin, najčešće empirijski primjenjivane antibiotike. Stoga bi u sindromu sepse s izvorištem u mokraćnom sustavu, dok nam ne postanu dostupne brže metode utvrđivanja etiologije i antimikrobne osjetljivosti, prvi izbor trebala biti antimikrobna terapija s većom vjerojatnošću empirijske učinkovitosti.

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. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, severe sepsis and septic shock. U: Mandell, Douglas, Bennett, urednici. Principles and practice of infectious diseases. 8. izdanje. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. str. 914-33.
3. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. BMJ. 2016;353:i1585.
4. Cavrić G, Nassabain K, Prkačin I, Bartolek Hamp D. Nešto o definiciji i epdiemiologiji sepse. Acta Medica Croatica. 2015;69:125-34.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M i sur. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
6. Rudd KE, Delaney A, Finfer S. Counting sepsis, an imprecise but improving science. JAMA. 2017;318(13):1228-9.
7. Fleischman C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P i sur. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis – Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016 1;193(3):259-72.
8. Machado FR, Angus DC. Trying to Improve Sepsis Care in Low-Resource Settings. JAMA. 2017;318(13):1225-7.
9. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013;369(9):840-5.
10. 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;29:1303-10.
11. Han J, Cribbs SK, Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. U: Schmidt GA, Wood LD, Hall N, urednici. Principles of Critical Care. 4. izdanje. Chicago: McGraw-Hill Education; 2005. str. 562-76.
12. Tešović G. Infekcijske bolesti. U: Mardešić D, urednik. Pedijatrija. 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 469-552.
13. Baršić B. Sepsa. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S, urednici. Infektologija. 1. izdanje. Zagreb: Profil international; 2006. str. 209-16.
14. Wang HE, Chapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G. Chronic Medical Conditions and Risk of Sepsis. PLos One. 2012;7(10):e48307.

15. Al-Ostad G, Kezouh A, Spence AR, Abenhaim HA. Incidence and risk factors of sepsis mortality in labor, delivery and after birth: population-based study in the USA. Gynecol Obstet Res. 2015;41(8):1201-6.
16. Moore LJ, Moore FA, Todd SR, Jones SL, Turner KL, Bass BL. Arch Surg. 2010;145(7):695-700.
17. Kreydin EI, Eisner BH. Risk factors for sepsis after percutaneous renal stone surgery. Nar Rev Urol. 2013;10(10):598-605.
18. Anderson E, Leahy O, Cheng AC, Grummet J. Risk factors for infection following prostate biopsy - a case control study. BMC Infect Dis. 2015 Dec 23;15:580.
19. Upala S, Sanguankeo A, Permpalung A N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. BMC Anesthesiol. 2015;15:84.
20. Carroll KC. Patogeneza bakterijskih infekcija. U: Jawetz, Melnick, Adelberg, urednici. Medicinska mikrobiologija. 26. izdanje, 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2015. str. 149-63.
21. Perić M, Gašparović V, Ivanović D. Liječenje bolesnika s bakterijemijom i sepsom. U: Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, urednici. Intenzivna Medicina.1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 1015-43.
22. Yuki K, Murakami N. Sepsis Pathophysiology and Anesthetic Consideration. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2015;15(1):57–69.
23. Chang SS, Hsieh WH, Liu TS, Lee SH, Wang CH, Chou HC i sur. Multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis - a systemic review and meta-analysis. PLos One. 2013;8(5):e62323.
24. Markota A, Seme K, Golle A, Poljak M, Sinkovič A. SeptiFast real-time PCR for detection of bloodborne pathogens in patients with severe sepsis or septic shock. Coll Antropol. 2014;38(3):829-33.
25. Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. Virulence. 2014;5(1):154-60.
26. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomao R, Atallah AN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. Cochrane Database Sys Rev. 2017;1:CD010959.
27. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE i sur. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):819-27.

28. Hicks CW, Engineer RS, Benoit JL, Dasarthy S, Christenson RH, Peacock WF. Procalcitonin as a biomarker for early sepsis in the emergency department. Eur J Emerg Med. 2014;21(2):112-7.
29. Begja-Lika A, Bulo-Kasneci A, Refatllari E, Heta-Alliu N, Rucaj-Barbullushi A, Iris M i sur. Serum Procalcitonine Levels as an Early Diagnostic Indicator of Sepsis. Materia Socio Medica. 2013;25(1):23–25.
30. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2013;17(6):R291.
31. Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? Surg Infect. 2013;14(6):489-511.
32. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L i sur. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database Sys Rev. 2012;(9):CD007498.
33. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G i sur. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. Crit Care. 2014;18(1):R6.
34. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. Crit Care. 2013;17(5):R244.
35. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. Crit Care. 2014;18:596.
36. Burnham JP, Lane MA, Kollef MH. Impact of sepsis classification and multidrug resistance status on outcome among patients treated with appropriate therapy. Critical Care Med. 2015;43(8):1580-6.
37. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I i sur. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2014;40(1):32-40.
38. Niimura T, Zamami Y, Imai T, Nagao K, Kayano M, Sagara H i sur. Evaluation of the Benefits of De-Escalation for Patients with Sepsis in the Emergency Intensive Care Unit. J Pharm Pharm. 2018;21(1):54-9.

39. Paskovaty A, Pastores SM, Gedrimaite Z, Kostelecky N, Riedel ER, Seo SK. Antimicrobial de-escalation in septic cancer patients: is it safe to back down? Intensive Care Med. 2015;41:2022–3.
40. Moraes RB, Guillen JA, Zabaleta WJ, Borges FK. De-escalation, adequacy of antibiotic therapy and culture positivity in septic patients: an observational study. Rev Bras Ter Intensiva. 2016;28(3):315-22.
41. Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. Heart Lung. 2016;45(5):454-9.
42. Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Tate ME i sur. Antibiotic deescalation in bacteremic urinary tract infections: potential opportunities a nd effect on outcome. Infection. 2014;42(5):829-34.
43. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanese J, Jaber S i sur. Deescalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. Intensive Care Med. 2014;40(10):1399-408.
44. Salahuddin N, Amer L, Joseph M, El Hazmi A, Hawa H, Maghrabi K. Determinants of Deescalation Failure in Critically Ill Patients with Sepsis: A Prospective Cohort Study. Crit Care Res Pract. 2016;6794861.
45. Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dise. 2016;49:71-9.
46. Chen X, Zhu W, Tan J, Nie H, Liu L, Yan D i sur. Early outcome of early-goal directed therapy for patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget. 2017;8(16):27510–9.
47. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S, Taylor J, MacLennan G, Mackirdy F i sur. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. Crit Care. 2013,17:R70.
48. Linder A, Guh D, Boyd JH, Walley KR, Anis AH, Russell JA. Long-Term (10-Year) Mortality of Younger Previously Healthy Patients With Severe Sepsis/ Septic Shock Is Worse Than That of Patients With Nonseptic Critical Illness and of the General Population. Crit Care Med. 2014;42(10):2211-8.
49. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0129450.

50. Yang HS, Hur M, Yi A, Kim H, Lee S, Kim SN. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. PLos One. 2018;13(1):e0191486.
51. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiboras C, Szabo I, Illes A i sur. Fever Is Associated with Reduced, Hypothermia with Increased Mortality in Septic Patients: A Meta-Analysis of Clinical Trials. PLos One. 2017; 12(1): e0170152.
52. Wiewel M, Harmon MB, van Vught LA, Scicluna BP, Hoogendijk AJ, Horn J i sur. Risk factors, host response and outcome of hypothermic sepsis. Crit Care. 2016;20:328.
53. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger P, Townsend SR, Osborn TM i sur. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion: Results From the Surviving Sepsis Campaign Database. Crit Care Med. 2015;43(3):567-73.
54. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. Shock. 2014 Nov;42(5):383-91.
55. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R i sur. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. JAMA. 2017;17;317(3):290-300.
56. Desai S, Lakhani JD. Utility of SOFA and APACHE II score in sepsis in rural set up MICU. J Assoc Physicians India. 2013;61(9):608-11.
57. Macdonald SP, Arendts G, Fatovich DM, Brown SG. Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock. Acad Emerg Med. 2014;21(11):1257-63.
58. Ma XY, Tian LX, Liang HP. Early prevention of trauma-related infection/sepsis. Mil Med Res. 2016;8;3:33.
59. Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wobker G, Roth S. Urosepsis—Etiology, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(49): 837–848.
60. Figueiredo Costa S. Impact of antimicrobial resistance on the treatment and outcome of patients with sepsis. Shock. 2008;30 Suppl 1:23-9.
61. Tandogdu Z, Bartoletti R, Cai T, Cek M, Grabe M, Kulchavenya E i sur. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. World J Urol. 2016;34(8):1193-200.

62. Mama M, Abdissa A, Sewunet T. Antimicrobial susceptibility pattern of bacterial isolates from wound infection and their sensitivity to alternative topical agents at Jimma University Specialized Hospital, South-West Ethiopia. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2014;13:14.

8. SAŽETAK

CILJEVI: Utvrditi najčešće predispozicijske čimbenike, ishodišta infekcije i uzročnike sepse te njihovu antibiotsku osjetljivost, ispitati uspješnost izbora empirijske terapije te pravovremenost i primjerenost izbora antibiotske terapije nakon mikrobiološkog utvrđivanja uzročnika sepse i njihove antibiotske osjetljivosti.

MATERIJALI I METODE: U istraživanje je uključeno 106 bolesnika s otpusnom dijagnozom sepse liječenih na Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Split u 2017. godini. Provedena je retrospektivna opažajna studija uvidom u povijesti bolesti i otpusna pisma pacijenata.

REZULTATI: U gotovo 75% bolesnika bio je prisutan najmanje jedan predispozicijski čimbenik; dob od 70 godina i više u 60%, šećerna bolest i neurološke bolesti u 20%, urinarni kateter u 12% te kronična srčana bolest u 11% bolesnika. Najčešća ishodišta su infekcije mokraćng sustava (IMS), infekcije mekih česti i apscesi organa. Najčešće izolirani uzročnici bili su *E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis*, meticilin-senzitivni *S. aureus* i *M. morgagnii*, a najvišu stopu produkcije ESBL te rezistencije na ko-amoksiklav i ciprofloksacin odnose *K. pneumoniae, P. mirabilis* i *E. coli*. U 70% bolesnika s ishodištem sepse u IMS empirijsku antibiotsku terapiju nakon dobivanja mikrobiološkog nalaza nije bilo potrebno mijenjati ili se mijenjala opravdano, dok je u preostalih 30% bolesnika empirijska terapija mijenjana ili nije mijenjana neopravdano. U slučaju sepse s ishodištem u IMS daleko najčešće empirijski korišteni antibiotik je ko-amoksiklav, kojeg slijede ceftriakson i karbapenemi. U slučaju ishodišta sepse u infekciji mekih česti najčešće korišteni antibiotici su karbapenemi, s ili bez klindamicina, te se u gotovo 90% slučajeva terapija mijenjala opravdano, a u 10% neopravdano. Općenito, ukoliko je bilo opravdano prilagoditi spektar antibiotske aktivnosti, u približno 85% slučajeva je to učinjeno unutar 3 dana od dobivanja mikrobiološkog nalaza. Konačan ishod je u gotovo 80% bolesnika bio ozdravljenje te smrt u 15% bolesnika, a u 5% ishod je ostao nepozant. Uočena je statistički značajna povezanost smrtnog ishoda i pojedinačnih čimbenika kao što su dob od 70 godina i više, kronična srčana bolest, prisutnost 3 ili više predispozicijska čimbenika, infekcija MRSA-om ili uzročnikom koji producira ESBL te opravdano ili neopravdano širenje antibiotskog spektra.

ZAKLJUČAK: Rizik za razvoj sepse je povišen ukoliko postoji najmanje jedan predispozicijski čimbenik, poput dobi od 70 godina i više, ženskog spola, šećerne ili neurološke bolesti. Empirijska antibiotska terapija se najčešće ne mijenja, a ukoliko mikrobiološki nalaz nalaže, mijenja se unutar 3 dana. Zbog visoke stope antimikrobne rezistencije najčešće izoliranih uzročnika sepsi s ishodištem u IMS, prvi izbor bi trebao biti antibiotik s većom vjerojatnošću empirijske učinkovitosti.

9. SUMMARY

SEPSES TREATED AT CLINIC FOR INFECTIOUS DISEASES OF UNIVERSITY HOSPITAL IN THE YEAR OF 2017: ETIOLOGY COMPARISON OF EMPIRICAL AND ADJUSTED ANTIMICROBIAL THERAPY AND CLINICAL OUTCOMES

OBJECTIVES: The aim of the research was to determine the most common predisponing factors, primary sites of infection and causing organisms of sepsis and their antimicrobial susceptibility and to examine promptness and adequacy of antibiotic choice after microbiological determination of the causing microorganism and it's antimicrobial susceptibility.

MATERIALS AND METHODS: The study included 106 patients with a discharge diagnosis of sepsis, treated at Clinic for infectious diseases of University Hospital of Split in the year of 2017. Retrospective observational study was performed by insight into the patients' history of ilness and discharge letters.

RESULTS: At least one predisponing factor was confirmed in approximately 75% patients; age of 70 years or more in 60%, diabetes mellitus and neurological diseases in 20%, urinary catether in 12% and chronic heart disease in 11% of patients. The most common primary sites of infection were urinary tract infections (UTI), soft tissue infections and organ abscesses. The most common isolated causes were *E. coli, K. pneumoniae, P. mirabili,* methicillin-sensitive *S. aureus* and *M. morgagnii*, while the highest rate of ESBL production and resistance to amoxicillin/clavulanic acid and ciprofloxacin was observed in *K. pneumoniae, P. mirabilis* and *E. coli*. In 70% of patients with origin of sepsis in UTI it was not necessary to adjust empirical antibiotic therapy or the adjustment was justified, while in the remaining 30% the empirical therapy was changed or was not changed unjustifiably. In case of sepsis with origin in UTI the most often empirically used antibiotic was amoxicillin/clavulanic acid, followed by ceftriaxone and carbapenems. In case of sepsis with origin in soft tissue infection the most common empirically used antibiotics were carbapenems, with or without clindamycin, in approximately 90% of cases the therapy was adjusted justifiably, and in 10% of cases it was changed unjustifiably. Generally, if the spectrum of antimicrobial activity needed adjustment, it was performed within 3 days of receiving the microbiological laboratory report in approximately 85% cases. Clinical outcome was recovery in approximately 80% and death in 15% of patients, while the outcome remained unknown in 5% of patients. There was statistically significant difference between death and age of 70 years or more, chronic heart disease, presence of 3 or more predisponing factors, infection with MRSA or ESBL-producing bacteria and justified or unjustified change of antibiotic spectrum.

CONCLUSION: The risk for developing sepsis is higher if at least one predisponing factor is present, including age of 70 years or more, female gender, diabetes mellitus or neurological illness. Empirical antibiotic therapy is most commonly left unchanged, while if the microbiological laboratory report required it, the change was performed within 3 days. Due to a high rate of antimicrobial resistance of the most common causing microorganisms of sepses with the origin in UTI, first choice antimicrobial therapy should be an antibiotic with a higher probability of empirical efficiency.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Karlo Jeličić
Datum i mjesto rođenja: 26. kolovoza 1993. godine, u Splitu, Republika Hrvatska
Državljanstvo: hrvatsko
Adresa stanovanja: Šenoina 6, 21 000 Split
E-mail: jelicic.karlo@icloud.com

Obrazovanje

2000.-2008. Osnovna Škola Meje, Split
2008.-2012. Prirodoslovna-tehnička škola, smjer prirodoslovna gimnazija, Split
2012.-2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split

Druge aktivnosti

Demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju, koordinator i demonstrator na Katedri za kliničku propedeutiku (ak. god. 2017./2018.).
Natjecatelj na regionalnom natjecanju u znanju i vještinama studenata farmacije i medicine "Pharmaceutical and Medical Knowledge Showdown", Split (svibanj 2018.).
Izlaganje plakata "Student satisfaction and burnout: a repeated measure study among medical students at School of Medicine, University of Split, Croatia" na studentskom kongresu za neuroznanost u Rijeci - NeuRi (travanj 2018.).
Sudionik kongresa "Praktična znanja za studente", Split (2017. i 2018.).
Dvomjesečna stručna praksa na odjelima infektologije, kardiologije i reumatologije u sveučilišnoj bolnici Careggi, Firenca, Italija (kolovoz-listopad 2017.).
Volonter mentor na radionicama za osnovnoškolski i srednjoškolski uzrast na Ljetnoj Tvornici Znanosti, MedILS, Split (2014.-2017.), volonter na Europskoj Noći Istraživača (2015. i 2016.) i Festivalu znanosti u Splitu (2015.-2017.).
Član pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta u Splitu (2017.), član akademskog pjevačkog zbora Sveučilišta u Splitu "Silvije Bombardelli" (2016.-2018.).
Član udruge hrvatskih studenata medicine CroMSIC (2016.-2018.), član hrvatske Mensa-e (2011.).
Strani jezici: engleski jezik, talijanski jezik, francuski jezik.