

# Primjena imunoglobulina M u liječenju djece sa sepsom u Kliničkom bolničkom centru Rijeka - retrospektivna studija

---

**Elez, Andrea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:230926>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Andrea Elez

PRIMJENA IMUNOGLOBULINA M U LIJEČENJU DJECE SA SEPSOM U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA – RETROSPEKTIVNA STUDIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Andrea Elez

PRIMJENA IMUNOGLOBULINA M U LIJEČENJU DJECE SA SEPSOM U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA – RETROSPEKTIVNA STUDIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 10.06.2024. na Katedri za Pedijatriju Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)

2. doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

3. izv. prof. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.

Rad sadrži 41 stranice, 8 slika, 2 tablice, 48 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. dr. sc. Kristini Lah Tomulić na suradnji, uloženom vremenu, trudu i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Najveće hvala mojim roditeljima, sestrama i dečku na pruženoj bezuvjetnoj ljubavi, strpljenju, podršci i razumijevanju tijekom svih ovih godina. Hvala Vam što ste me naučili da ništa nije nemoguće ukoliko to zaista želim. Zahvaljujući Vašoj podršci ja danas živim svoje snove.*

*Bez Vas ne bi bilo moguće.*

*Hvala mojim prijateljima i kolegama zbog kojih će mi studentski dani ostati u najljepšem sjećanju.*

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. SEPSA.....	1
1.1.1. Klasifikacija i etiologija sepse .....	4
1.1.2. Patofiziologija sepse .....	5
1.1.3. Dijagnoza sepse .....	7
1.1.4. Liječenje sepse .....	8
1.2. IMUNOGLOBULINI M.....	12
1.2.1. Imunoglobulini obogaćeni imunoglobulinom M.....	13
2. SVRHA RADA .....	15
3. ISPITANICI I METODE.....	16
4. REZULTATI .....	18
5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČAK.....	31
7. SAŽETAK.....	32
8. SUMMARY.....	33
9. LITERATURA .....	35
10. ŽIVOTOPIS.....	41

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ALP- alkalna fosfataza

ALT- alanin-transaminaza

APTV- aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

AST- aspartat-aminotransferaza

BHS-B - beta-hemolitički streptokok skupine B

CD64 - klaster diferencijacije 64; (engl. *cluster of differentiation 64*)

CK- kreatin kinaza

CMV- citomegalovirus

CRP- C-reaktivni protein

CVK - centralni venski kateter

CVP - srednji venski tlak (engl. *mean venous pressure*)

DIK - diseminirana intravaskularna kaogulacija

GGT- gama-glutamil transferaza

HSV- herpes simplex virus

IgA - imunoglobulin A

IgD - imunoglobulin D

IgE - imunoglobulin E

IgG - imunoglobulin G

IgM - imunoglobulin M

IL - interleukini

IVIG - intravenozni imunoglobulini

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

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

MDR - otpornost na više lijekova (engl. *multidrug resistance*)

MOF - višestruko zatajenje organa (engl. *multiple organ failure*)

MRSA - meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

NIV- neinvazivna mehanička ventilacija (engl. *noninvasive ventilation*)

PCT - prokalcitonin

PV- protrombinsko vrijeme

RSV- respiratorni sincicijski virus

SIRS- sindrom sistemskog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*)

TNF  $\alpha$ - tumorski faktor nekroze  $\alpha$



# 1. UVOD

## 1.1. SEPSA

Definicija pedijatrijske sepse je još uvijek veliki izazov. Posljednje objavljene definicije za pedijatrijsku sepsu, tešku sepsu i septički šok u djece temelje se na Međunarodnoj konsenzusnoj konferenciji o pedijatrijskoj sepsi iz 2005. godine gdje je sepsa definirana kao infekcija u prisutnosti sindroma sistemskog upalnog odgovora (SIRS), teška sepsa kao sepsa u prisutnosti disfunkcije organa, a septički šok kao sepsa u prisutnosti kardiovaskularne disfunkcije (1). SIRS se nerijetko javlja kod djece koja nisu febrilna, pa čak i kod djece bez znakova infekcije što dovodi do niske specifičnosti i ograničene upotrebe ove definicije (2). Kriteriji sistemskog upalnog odgovora kod pedijatrijske populacije uključuju znakove poput hipotermije (temperatura tijela niža od 36°C) ili hipertermije (temperatura tijela viša od 38°C), tahikardije (frekvencija srca viša od 100/min) ili bradikardije ovisno o dobi, tahipneje (frekvencija disanja viša od 20/min) ili potrebe za mehaničkom ventilacijom, leukocitoze (broj leukocita veći od  $20 \times 10^9$ ) ili leukopenije (broj leukocita niži od  $4-5 \times 10^9$ ) uz pojavu nezrelih neutrofila. Za potvrdu SIRS-a treba biti zadovoljeno  $\geq 2$  navedena kriterija, od kojih jedan mora uključivati temperaturnu nestabilnost ili visok/nizak broj leukocita (3). Ova nekontrolirana i samoodrživa upala može dovesti do krajnje disfunkcije organa, brzo napredujući do septičkog šoka i zatajenja više organa (engl. *multiple organ failure* – MOF) (1). Kako bi se ažurirali i evaluirali kriteriji, poboljšala klinička skrb, epidemiološka procjena i istraživanje pedijatrijske sepse i septičkog šoka diljem svijeta, radna skupina za definiciju pedijatrijske sepse Društva za intenzivnu skrb je predložila korištenje tzv. „Phoenix Sepsis Score-a“ (4). Ovaj novi sustav bodovanja za identifikaciju sepse procjenjuje disfunkciju organa u respiratornom, kardiovaskularnom, koagulacijskom i neurološkom sustavu. Da bi se prema novim kriterijima potvrdila dijagnoza sepse, dijete mora imati sumnju na infekciju i „Phoenix

Sepsis Score“ od najmanje dva boda. Septički šok je u skladu s ovim kriterijima definiran kao sepsa s najmanje jednim bodom za kardiovaskularni sustav, uz perzistentnu hipotenziju (4).

Sepsa se može javiti u svim dobnim skupinama, ali je incidencija veća kod novorođenčadi i starijih osoba. Gotovo polovica svih procijenjenih slučajeva sepse u svijetu, oko 20 milijuna, javlja se u djece mlađe od pet godina (5). Sepsa se smatra primarnim uzrokom morbiditeta i mortaliteta među novorođenčadi i djecom do pet godina (6). Postoje određene razlike između sepse kod starije djece i sepse kod novorođenčadi, a one proizlaze iz različitih patogenih uzročnika, kliničkih manifestacija i čimbenika rizika.

Djeca starija od 28 dana su letargična, odbijaju hranu, smanjena je diureza, produljeno je vrijeme rekapilarizacije, koža je blijeda ili cijanotična (7). Uz navedene simptome, sepsa u dječjoj dobi može biti praćena i hepatosplenomegalijom, brzom diseminacijom i septičnim žarištima u organima. Osip, posebno purpura ili petehije, može ukazivati na meningokokcemiju. Starija djeca imaju zreliji imunološki sustav u usporedbi s novorođenčadi, pa se zbog toga sepsa u toj dobi prezentira izraženijim simptomima i znakovima. Imunokompromitirana stanja, kronične bolesti, nedavne operacije i odbijanje cijepljenja značajni su čimbenici rizika za dobivanje sepse kod starije djece. Loši prognostički znakovi su septički šok, hipotenzija, leukopenija, neutropenija i trombocitopenija (8).

Neonatalna sepsa je definirana kao klinički sindrom karakteriziran znakovima i simptomima infekcije sa ili bez dokazane bakterijemije u prvom mjesecu života (9). Osim opće reakcije, neonatalna sepsa se može prezentirati poremećajem svih organskih sustava i brojnim kasnim komplikacijama (7). Može se dijagnosticirati klinički i/ili mikrobiološki, pozitivnom kulturom krvi i/ili cerebrospinalnog likvora. Incidencija neonatalne sepse dokazane pozitivnom kulturom je otprilike 2 djece na 1000 živorođenih (10). Prema studijama iz 2018. godine, 15% neonatalnih smrti je uzrokovano sepsom, te upravo taj podatak govori o važnosti ranog

prepoznavanja i liječenja ovog kliničkog entiteta (11). Prematurna novorođenčad, novorođenčad niske porođajne mase i djeca u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) izložena su povećanom riziku hospitalnih infekcija, te su rizična skupina za dobivanje sepse (12).

Obzirom na dob novorođenčeta u kojoj se javlja sepsa, razlikujemo vrlo ranu novorođenačku sepsu, ranu novorođenačku sepsu i kasnu novorođenačku sepsu. Vrlo rana novorođenačka sepsa se javlja već u prva 24 sata postanatalno. Definicija rane novorođenačke sepse ovisi od autora do autora, no uglavnom predstavlja period unutar prva tri, pet odnosno sedam dana djetetova života (10). Rana i vrlo rana neonatalna sepsa nastaju prenošenjem uzročnika s majke na dijete prije ili tijekom samog poroda. Hematogeni prijenos s majke na dijete, korioamnionitis, aspiracija inficirane amnijske tekućine *in utero* ili inficirana sekrecija u porođajnom kanalu se smatraju mogućim uzrocima vrlo rane i rane novorođenačke sepse (13). Majka može imati i asimptomatsku genitourinarnu infekciju, pa je nakon puknuća plodovih ovoja dijete izloženo infekciji. Kasna novorođenačka sepsa se javlja do 28. dana djetetova života i rezultat je vertikalnog ili horizontalnog prijenosa uzročnika. Prezentira se septikemijom sa ili bez razvoja meningitisa. Rizični faktori za razvoj kasne novorođenačke sepse su prematuritet, mehanička ventilacija, povijest operacija, te uporaba centralnog venskog katetera (CVK) (10).

Klinički simptomi i znakovi novorođenačke sepse su vrlo nespecifični i upravo zbog toga otežavaju dijagnozu. Rani znakovi sustavne bakterijske infekcije uključuju slabo sisanje, apneju, smanjenu spontanu aktivnost, pjegavu ili blijedu kožu, bradikardiju, tahikardiju i temperaturnu nestabilnost. Simptomi poput odbijanja ili regurgitiranja hrane, respiratornog distresa, žutice, konvulzija, iritabilnosti, cijanoze, povraćanja, proljeva i abdominalne distenzije također mogu upućivati na razvoj novorođenačke sepse (14). Bolest može početi i znakovima cirkulacijske nestabilnosti kao što su siva boja kože, hladni ekstremiteti, oligurija, letargija, hipotonija, hipotermija, paralitički ileus i ubrzan ili usporen puls. Ukoliko se jave

znakovi diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), hemoragijske dijateze i insuficijencije bubrega vrlo brzo može doći do smrtnog ishoda (15). Poremećaji svijesti i konvulzije mogu upućivati na razvoj meningitisa koji se kod novorođenčadi često javlja uz sepsu. Klasični meningealni znakovi u toj dobi nisu prisutni. Za razliku od starije djece, kod novorođenčadi je češći nalaz ventrikulitisa i subduralnog empijema (15).

### **1.1.1. Klasifikacija i etiologija sepse**

Ukoliko se radi o nepoznatom ulaznom mjestu infekcije riječ je o primarnoj sepsi. Sekundarna sepsa nastaje kada dođe do prodora mikroorganizma u krv iz vidljivog infektivnog žarišta (16). Ovakva podjela se može ponekad koristiti u kontekstu određivanja izvora infekcije, no nije uobičajena u suvremenoj medicinskoj praksi. Obzirom na mjesto nastanka, sepsa može biti izvanbolnička i bolnička, a razvija se nakon što je zadovoljena jaka virulencija uzročnika i smanjena otpornost domaćina. Najčešći uzročnici izvanbolničke sepse kod djece starije od tri mjeseca su *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis* (15). Druge bakterijske infekcije koje mogu dovesti do sepse kod djece uključuju infekcije mokraćnog sustava, infekcije kože i mekih tkiva. U tim slučajevima, patogeni poput *Staphylococcus aureus* i *Escherichiae coli* mogu biti odgovorni za razvoj sepse. Gram negativne bakterije, meticilin rezistentni *Stafilococcus aureus* (MRSA) te *Candida albicans* su vodeći uzročnici bolničke sepse (17). Ovi uzročnici se mogu naći na urinskim i centralnim venskim kateterima, a nerijetko dovode do infekcija rana i kirurških prostora, pa se zbog toga smatraju najčešćim uzročnicima sepse kod hospitalizirane djece.

Uzročnici novorođenačke sepse se razlikuju ovisno o tome radi li se o ranoj ili kasnoj novorođenačkoj sepsi. Ranu novorođenačku sepsu najčešće uzrokuju *Streptococcus agalactiae* (streptokok skupine B – BHS-B) i *Escherichia coli* koji zajedno čine približno 70% svih

infekcija. Uvođenjem intraportalne antibiotičke profilakse incidencija BHS-B sepse je pala za 80%, no ovaj patogen je i dalje vodeći uzročnik rane sepse kod terminske novorođenčadi. U nedonoščadi su najčešći uzročnici gram-negativne crijevne baterije i *Pseudomonas aeruginosa* (14). Patogeni koji čine preostalu manjinu slučajeva su drugi streptokoki poput *Streptococcus viridans* i *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, gram-negativne bakterije kao što su *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp* i gram-pozitivne bakterije poput *Listeria monocytogenes* i *Enterococcus faecalis* (18). *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* i *Haemophilus influenzae* tip b također su mogući, ali rjeđi uzročnici rane novorođenačke sepse (14). Kasnu novorođenačku sepsu najčešće uzrokuju bakterije poput *Streptococcus* grupe B, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* te brojni drugi anaerobni uzročnici. Virusni uzročnici sepse su HSV, CMV, Enterovirusi, Adenovirusi, RSV i Influenza virus. *Candida albicans* je najčešći gljivični uzročnik sepse (7). Gljivične infekcije su češće povezane s kasnom sepsom s incidencijom obrnuto proporcionalnom procijenjenoj gestacijskoj dobi i porođajnoj masi (18). Rizikni čimbenici za infekciju kandidom uključuju uporabu centralnih venskih katetera u trajanju više od 10 dana, nekrotizirajući enterokolitis, prethodne kirurške zahvate i primjenu antibiotika širokog spektra (14).

### **1.1.2. Patofiziologija sepse**

Patofiziologija sepse je vrlo složen proces koji nastaje kao posljedica reakcije organizma na djelovanje bakterijskih toksina i otpuštanje citokina (16).

Dva osnovna preduvjeta za razvoj sepse su virulentnost uzročnika i oslabljena otpornost domaćina. Sepsa nastaje kada upalni podražaj poput bakterijskog toksina pokrene lokaliziranu upalnu reakciju. Ukoliko zbog smanjene otpornosti domaćina lokalizirana infekcija ne bude

savladana, dolazi do ulaska mikroorganizma u krv odnosno generalizacije infekcije koja se manifestira sustavnim simptomima vrućice ili hipotermije, tahikardije, tahipneje i leukocitoze ili leukopenije. Ovi klinički simptomi nazivaju se već spomenutim sindromom sistemskog upalnog odgovora (SIRS) (19).

Upalna reakcija je posredovana otpuštanjem citokina, uključujući tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukine (IL) i prostaglandine iz neutrofila i makrofaga (19). Citokini uzrokuju aktivaciju vanjske kaskade koagulacije i inhibiraju fibrinolizu. Naime, citokini dovode do adhezije neutrofila za endotel i aktivacije sustava zgrušavanja, što za posljedicu ima stvaranje mikrotromba koji su potencijalni uzrok disfunkcije organa obzirom da dovode do smanjenog dotoka krvi do organa. Ovo stanje, nazvano još i diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), dovodi do povećane potrošnje trombocita i endogenih antikoagulansa poput proteina C i antitrombina što paradoksalno dovodi do povećanog rizika od krvarenja i zgrušavanja. Upravo iz tog razloga je kod velikog broja septične djece u jedinicama intenzivnog liječenja prisutan nizak broj trombocita (20).

Neutrofili su prve stanice koje dolaze na mjesto infekcije. Ipak, određene studije su pokazale da u stanju sepse dolazi do neadekvatnog odgovora neutrofila na prisustvo infektivnog uzročnika. Naime, pretjerano otpuštanje citokina u krvotok dovodi do hiperinflamacije koja mijenja funkciju neutrofila (21). Tijekom sepse, neutrofili pokazuju smanjenu ili poremećenu migraciju s neosjetljivošću na kemotaktičke podražaje i sukladno tome, funkcija neutrofila u mikrobnj kontrolu čini se manje učinkovitom (21). Sadašnji izazov brojnih istraživanja je razjašnjavanje neutrofilnog odgovora na temelju kojeg bi se postigla alternativna terapija za sepsu s naglaskom na kontrolu ili poboljšanje funkcije neutrofila (21).

U samom tijeku sepse postoje dvije faze, hiperdinamska i hipodinamska. U hiperdinamskoj fazi proupalni citokini potiču stvaranje dušikova oksida koji djeluje kao vazodilatator.

Vazodilatacija posredovana dušikovim oksidom dovodi do izlaska tekućine iz krvnih žila te se kao posljedica javlja pad krvnog tlaka. Kompenzatornim mehanizmima raste udarni volumen srca i srčana frekvencija. Izlazak tekućine je praćen i ekstravazacijom neutrofila koji stvaraju slobodne kisikove radikale odgovorne za daljnje oštećenje stanica (22). Daljnje istjecanje tekućine dovodi do slabljenja kompenzatornih mehanizama, pada srčanog udarnog volumena i pada krvnog tlaka što se naziva hipodinamskom fazom sepse. Posljedično se javlja periferna vazokonstrikcija koja dodatno pogoršava stanje bolesnika i dovodi do razvoja septičkog šoka. O septičkom šoku govorimo kada unatoč adekvatnoj primjeni tekućine ne dolazi do porasta krvnog tlaka (23).

### **1.1.3. Dijagnoza sepse**

Dijagnoza sepse podrazumijeva anamnezu, klinički pregled i laboratorijsku obradu koja uključuje CRP, PCT, kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom, urinokulturu, hemokulturu, kulturu likvora, obrisak iz eventualnih apscesa, kulturu aspirata traheje i bris s katetera. Ovisno o težini kliničke slike djeteta nužno je proširiti dijagnostičku obradu na APTV, PV, ALT, AST, ALP, GGT, CK, fibrinogen, ureju, kreatinin, bilirubin, acidobazni status, laktate te d-dimere (7). Lumbalna punkcija se radi u svrhu isključivanja moguće infekcije središnjeg živčanog sustava praćene poremećajem svijesti i meningealnim znakovima. Zlatni standard u dijagnostici sepse predstavlja rast patogenih mikroorganizama u tjelesnim tekućinama (krv, urin, cerebrospinalna tekućina, pleuralna tekućina, peritonealna tekućina, zglobna tekućina). U svrhu dijagnosticiranja sepse mogu se koristiti i slikovne metode poput radiograma grudnih organa, ultrazvuka abdomena te ultrazvuka srca ukoliko se sumnja na endokarditis. Osim navedenog, važno je pratiti vitalne parametre (krvni tlak, tjelesnu temperaturu, saturaciju krvi kisikom i puls). Iako je zlatni standard u dijagnostici sepse

pozitivna hemokultura, osjetljivost hemokulture je niska pa se dijagnostika sepse temelji na kombinaciji kliničke slike i drugih laboratorijskih nalaza (24). Isto tako, metode analize nukleinskih kiselina važne su za prepoznavanje morfoloških i metaboličkih značajki mikroorganizama koji nemaju mogućnost uzgoja ili koji sporo rastu. Kako bi se omogućila brza identifikacija gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija trenutno se proučavaju molekularne metode u dijagnozi sepse. Umnožavanje nukleinskih kiselina se može obaviti metodama kao što su replikacija ciljne nukleinske kiseline (lančana reakcija polimeraze), replikacija sonde nukleinske kiseline (lančana reakcija ligaze) ili dupliciranje signala (određivanje DNA razgranatom probom) (25).

#### **1.1.4. Liječenje sepse**

Sepsa je hitno stanje u medicini koje zahtjeva brzo prepoznavanje i liječenje. U slučaju najmanje sumnje na sepsu, potrebno je uzeti mikrobiološke uzorke i što prije započeti empirijsko antimikrobno liječenje.

Antibiotici izbora kod novorođenčadi sa sumnjom na sepsu u prva 72 sata života su intravenski ampicilin (100 mg/kg svakih 8 sati) i gentamicin (4 mg/kg svaka 24 sata). Nakon što se isključi meningitis doza ampicilina se smanjuje na 50 mg/kg svakih 8 sati (26). U centrima s visokom prevalencijom rezistencije na gentamicin se može dati i amikacin u dozi od 10 mg/kg iv. svakih 12 sati. Empirijsko liječenje kasne izvanbolničke novorođenačke sepse djece stare 3 do 7 dana je isto kao i liječenje sepse u prva 72 sata života (26). Kod novorođenčadi starije od 7 dana ampicilin se daje u dozi od 75mg/kg iv. svakih 6 sati, a gentamicin u dozi od 5 mg/kg iv. svaka 24 sata. Empirijsko liječenje kasne bolničke novorođenačke sepse uključuje kombinaciju vankomicina i aminoglikozida.



Kod djece izvan novorođenačke dobi s vanbolnički stečenom sepsom antibiotik izbora je ceftriakson u dozi od 70-100 mg/kg jednom dnevno s maksimalnom dozom od 4 g dnevno. U slučaju rezistencije na ceftriakson u gram negativnih bakterija ordiniraju se aminoglikozidi ili karbapenemi. Ukoliko se radi o bolničkoj sepsi ili imunokompromitiranoj starijoj djeci tada su antibiotici izbora cefepim, karbapenem ili piperacilin/tazobaktam (27). Ako u općoj populaciji postoji visoka prevalencija meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA) tada se u terapiju uvodi vankomicin (7). U svrhu liječenja anaeroba u terapiji se ordinira klindamicin ili metronidazol. U slučaju sumnje na bakterijski meningitis kojeg karakterizira purpurni osip i groznica daje se intravenski ceftriakson (27). Empirijska antibiotska terapija mora biti širokog spektra, bazira se na lokalnoj, regionalnoj i nacionalnoj epidemiologiji i faktorima rizika bolesnika, te se treba započeti unutar jednog sata od prepoznavanja sepse. Nakon identifikacije uzročnika nastavlja se liječenje prema antibiogramu koje smanjuje rizik od nepotrebne toksičnosti i nuspojava antibiotika širokog spektra. Ukoliko nema drugih komplikacija, liječenje traje 10-14 dana (7).

U liječenju sepse se uz antibiotik daje i intravenski tekućina. Količinu tekućine određuju vrijednosti krvnog tlaka, diureza i vrijednosti centralnog venskog tlaka. U septičkom šoku se primjenjuju bolusi od 10 ml/kg kroz 3-5 minuta do najviše 40-60 ml/kg tekućine unutar prvog sata. Preporučuje se korištenje balansiranih kristaloidnih otopina poput Ringera s laktatom, Hartmannove otopine, Plasmalytea i Isolytea obzirom da nebalansirana otopina 0,9% NaCl-a zbog većih koncentracija iona klora nosi rizik od hiperkloremične acidoze, akutne ozljede bubrega, koagulopatije i većeg mortaliteta (28). Bolusi tekućine se daju intravenskim putem ili intraosealno do postavljanja centralnog venskog katetera (CVK). Ukoliko uz primjenu tekućine ne dolazi do porasta krvnog tlaka, tada se kod starije djece ordiniraju simpatomimetici poput noradrenalina (0,05-2 µg/kg/min) i/ili adrenalina (0,05-1 µg/kg/min), dok je primjena dopamina postala rijetkost. Dopamin se najduže zadržao u liječenju septičkog šoka kod

novorođenčadi, no zasigurno polako gubi svoje mjesto u pedijatriji. Noradrenalinom se potiče bolja diureza uz niži rizik od intrakranijalnog krvarenja, postiže se viši srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure* – MAP) te viši srednji venski tlak (engl. *central venous pressure* – CVP) (7). Prema novijim istraživanjima smatra se da korištenje noradrenalina može biti povezano s nižom smrtnošću i morbiditetom u usporedbi s dopaminom u nedonoščadi sa sepsom (29).

Rana invazivna mehanička ventilacija može smanjiti visoke metaboličke potrebe u stanju sepe i septičkog šoka. Kod djece kod koje je došlo do stabilizacije, prednost ima neinvazivna mehanička ventilacija (NIV) (28). Odluka o intubaciji i mehaničkoj ventilaciji se ne smije odgađati u prisutnosti respiratornog zatajenja, promijenjenog stanja svijesti ili šoka otpornog na početno liječenje (1).

Ostala potporna terapija uključuje primjenu elektrolita, glukoze, transfuziju krvi i plazme, zaustavljanje konvulzija i snižavanje intrakranijalnog tlaka ukoliko je povišen. Elektrolite treba redovito kontrolirati i po potrebi optimizirati. Kalcij ima važnu ulogu u kontraktilnosti miokarda, stoga se razine ioniziranog kalcija u krvi trebaju održavati iznad 1 mmol/L. Hipomagnezijemija može pogoršati srčane aritmije, ali je treba oprezno liječiti jer magnezijev sulfat može pogoršati hipotenziju. Kod hemodinamski nestabilne djece (hipotenzija, vrijednosti laktata > 2 mmol/L, progresivna ili stalna disfunkcija organa i/ili saturacija krvi kisikom < 70% unatoč visokim razinama vazopresorne potpore) se predlaže transfuzija krvi za održavanje praga hemoglobina od 9 g/dL. Preporuka je da kod hemodinamski stabilne djece bez kliničkih znakova krvarenja prag hemoglobina iznosi najmanje 7g/dL (1). Intrakranijalni tlak treba biti niži od 13 mmHg te se u svrhu njegove regulacije koristi intravenski manitol zajedno s diuretikom.

Unutar 6-12 sati od postavljanja dijagnoze treba provesti kontrolu izvora infekcije odnosno odstraniti intravaskularne katetere, učiniti debridman nekrotičnog tkiva i drenirati apscese koji predstavljaju potencijalni izvor infekcije. Enteralna prehrana se kod hemodinamski stabilne djece uvodi unutar 48 sati (30).

Pomoćnu terapiju bolesnika sa sepsom čine intravenski imunoglobulinski pripravci (IVIG) koji primarno sadrže IgG, no prema International Neonatal Immunotherapy Study (INIS) oni nisu doveli do značajnijeg porasta u preživljavanju novorođenčadi (31). Alternativa IVIG-u su imunoglobulini obogaćeni IgM koji sadrže IgM i IgA. Navedeni imunoglobulini nude veće antibakterijsko i imunomodulatorno djelovanje, veći afinitet za vezanje lipopolisaharida gram negativnih bakterija i veći kapacitet za neutralizaciju bakterijskih toksina (32). Liječenje sepse imunoglobulinima predstavlja značajno područje istraživanja u medicini. Obzirom da imunoglobulini imaju ključnu ulogu u obrani organizma od infekcije, njihova primjena u liječenju sepse se temelji na ideji da dodatni imunoglobulini mogu pomoći u ranom jačanju imunološkog odgovora organizma na infekciju.

Meta-analiza poliklonskih imunoglobulina kao pomoćne terapije za sepsu i/ili septički šok je pokazala da polivalentni imunoglobulini značajno smanjuju rizik od smrtnosti za 44% u novorođenčadi sa sepsom i/ili septičkim šokom (32). Također, provedeno istraživanje je pokazalo da su djeca koja su primila IgM obogaćene imunoglobuline provela kraći period u jedinicama intenzivnog liječenja u odnosu na djecu koja nisu primila imunoglobuline. Retrospektivna studija „PIGMENT“, koja je uključivala 254 pedijatrijska bolesnika srednje dobi od 13 mjeseci sa sepsom, septičkim šokom ili višestrukim zatajenjem organa, usporedila je trodnevno i petodnevno liječenje terapijom imunoglobulinom obogaćenom IgM-om (250 mg/kg/dan). Rezultati studije pokazali su da je značajno smanjenje stope smrtnosti povezano s duljim trajanjem liječenja, tj. upotrebom imunoglobulina obogaćenih IgM u trajanju od pet dana u odnosu na tri (33).

## 1.2. IMUNOGLOBULINI M

Imunoglobulini su proteini koje proizvodi imunološki sustav kao odgovor na prisustvo bakterija, virusa ili toksina. Oni imaju ključnu ulogu u obrani organizma od infekcija i potiču imunološki odgovor na patogene. Postoji pet vrsta imunoglobulina (IgA, IgD, IgE, IgG i IgM) (34). Niže razine imunoglobulina mogu dovesti do ponavljanih i teških infekcija što rezultira povećanom smrtnošću. Novorođenčad je ovisna o transplacentalnom prijenosu majčinih antitijela kako bi se osigurala zaštitna razina imunoglobulina u plazmi. IgG se uspješno transplacentalno prenosi pomoću Fc receptora, za razliku od IgA i IgM. Novorođenčad i dojenčad su stoga ovisna o endogenoj proizvodnji IgA i IgM (35).

IgM protutijela su prva linija obrane protiv patogena. Nakon što se izluči, IgM postoji kao pentamerna struktura s deset veznih mjesta za antigene i bakterije (34). Uloga imunoglobulina M uključuje opsonizaciju i fagocitozu patogena, smanjivanje otpuštanja proupalnih citokina (interleukina 1, interleukina 2, TNF $\alpha$ ), poticanje otpuštanja protuupalnih citokina i neutralizaciju djelovanja bakterijskih toksina te se upravo zbog tih svojstava koristi kao terapijska opcija u liječenju sepse (36).

Postoje istraživanja u kojima se zamijetio pad razine imunoglobulina među bolesnicima s dijagnozom sepse, posebice triju glavnih izotipova imunoglobulina, IgG, IgM i IgA. Glavni uzrok sniženih vrijednosti imunoglobina u sepsi nije sasvim jasan, ali se smatra da bi to moglo biti posljedica njihove smanjene proizvodnje uslijed imunosupresije, vaskularnog otjecanja zbog endotelne disfunkcije, redistribucije u upaljena tkiva, prekomjernog korištenja od strane sustava komplementa i prekomjernog katabolizma (37).

### 1.2.1. Imunoglobulini obogaćeni imunoglobulinom M

Imunoglobulini obogaćeni imunoglobulinom M su pripravci proizvedeni iz plazme ljudskih davatelja te se primjenjuju u intravenskoj infuziji. Koriste se kao dodatna terapija u liječenju teških bakterijskih infekcija uključujući sepsu, uz antibiotsku terapiju te za supstituciju imunoglobulina kod imunokompromitiranih bolesnika i bolesnika koji boluju od teškog sindroma sekundarne deficijencije protutijela (38). Sadrže IgG i povišene koncentracije IgA i IgM sa širokim spektrom antitijela na razne uzročnike infekcija i njihove toksine. Obzirom da sadrže povećanu koncentraciju IgA i IgM, imaju viši titar aglutinirajućih protutijela na bakterijske antigene u usporedbi s proizvodima koji sadrže samo IgG. Kontraindicirani su ukoliko postoji preosjetljivost na humani imunoglobulin i kod bolesnika koji su uslijed selektivnog manjka IgA razvili protutijela na IgA jer može doći do anafilaksije (38). Mehanizam djelovanja ovog lijeka se zasniva na već spomenutim imunomodulatornim učincima imunoglobulina M. Dozu lijeka je potrebno prilagoditi težini bolesti. Za liječenje sepse kod novorođenčadi se koristi doza od 5 ml/kg (0.25g/kg) tjelesne mase dnevno tijekom tri dana (38). Kod starije djece i odraslih se primjenjuje ista doza, dok se u slučaju sindroma teškog sekundarnog nedostatka antitijela primjenjuje 3-5ml/kg tjelesne mase (38).

**Tablica 1.** Doziranje imunoglobulina obogaćenog imunoglobulinom M obzirom na dob

	Tjelesna masa	Ukupna doza 1. dan	Brzina infuzije	Trajanje infuzije
Novorođenče	3 kg	15 ml	5ml/h	3h
Dijete	20 kg	100 ml	8ml/h	12.5 h
Odrasli	70 kg	350 ml	28ml/h	12.5h

Izvor: (38)

Mortalitet djece je i dalje visok u bolesnika sa septičkim šokom. Intravenski imunoglobulini predstavljaju obećavajuću terapiju za modulaciju pro- i protuupalnih procesa i mogu pridonijeti pravovremenoj i bržoj eliminaciji patogena. U tom kontekstu, postoje dokazi o dobrobiti imunoglobulinske terapije obogaćene IgM i IgA u liječenju sepse.

## **2. SVRHA RADA**

Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije potrebnom za pisanje ovog diplomskog rada analizirani su podaci djece koja su bolovala od sepse i septičkog šoka i koja su u terapiji primila imunoglobuline obogaćene imunoglobulinima M, a hospitalizirana su na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u petogodišnjem razdoblju (01.01.2019 – 26.3.2024.). Svrha ovog istraživanja je analizirati bolesnike koji su primali IgM obogaćenog intravenoznog imunoglobulina [IgM-IVIG] kao dodatne farmakoterapije sepse, te utjecaj navedene duljine terapije na preživljenje i duljinu hospitalizacije. Analizirani su spol i dob bolesnika, klinička slika, laboratorijski nalazi tijekom boravka na klinici, rezultati mikrobiološke obrade, duljina primanja imunoglobulina u terapiji, duljina hospitalizacije i ishod liječenja.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### ISPITANICI

Ispitanici ovog istraživačkog rada su sva djeca koja su primljena na Zavod za intenzivno liječenje i neonatologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka pod radnom dijagnozom sepse i septičkog šoka, a u terapiji su primala imunoglobuline obogaćene imunoglobulinom M u razdoblju od 1. siječnja 2019. do 26. ožujka 2024.

#### METODE

Podaci potrebni za retrospektivnu analizu prikupljeni su iz Integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) i iz povijesti bolesti ispitanika. Kroz razdoblje hospitalizacije, za svakog ispitanika analizirani su slijedeći podaci:

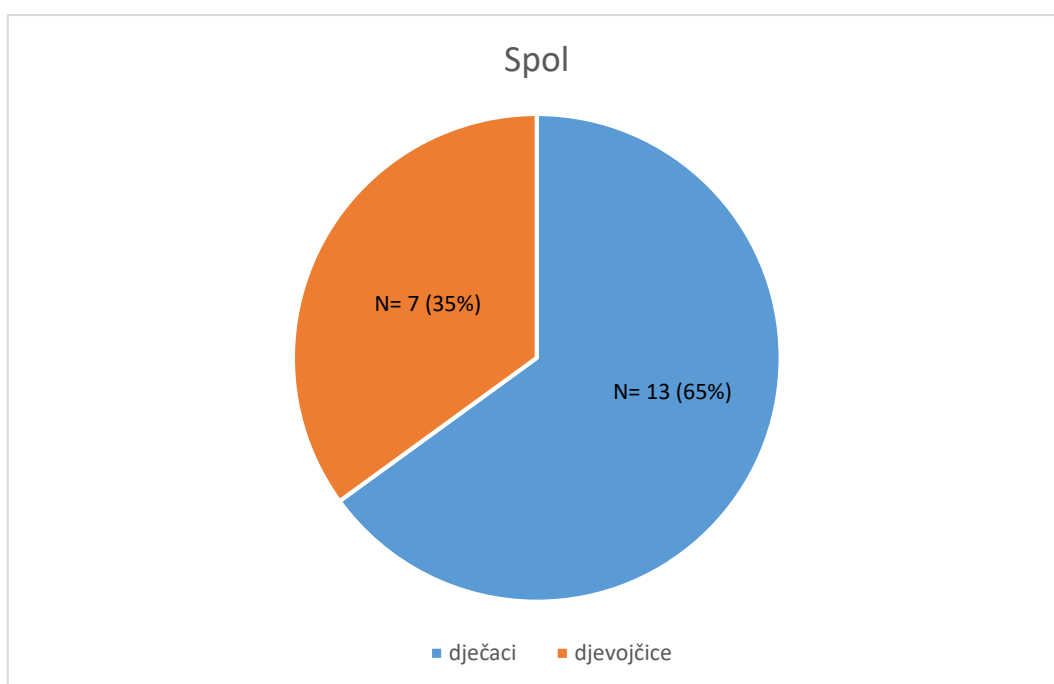
- broj hospitalizirane djece zbog sepse i septičkog šoka liječene imunoglobulinima M
- demografski podatci (dob, spol)
- godina hospitalizacije
- duljina primanja imunoglobulina u terapiji (tri ili pet dana)
- duljina hospitalizacije
- laboratorijski parametri (leukociti, C- reaktivni protein (CRP), neutrofili, laktati, prokalcitonin (PCT))
- mikrobiološka obrada (hemokultura, aspirat traheje, aspirat želuca, bris ždrijela, bris umbilikalnog katetera)
- klinička slika
- ishod liječenja (poboljšanje, nastavak liječenja, smrtni ishod)



Svi prikupljeni podatci ovog retrospektivnog istraživanja u svrhu izrade diplomskog rada su uzeti pod nadzorom mentora nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka, klasa: 003-05/24-1/22, Ur. broj:2170-29-02/1-24-2. Podatci su obrađeni u programu Microsoft® Excel® 2013 MSO (15.0.5589.1000) 64-bit deskriptivnom statističkom analizom, mjerama centralne tendencije i mjerama varijabilnosti.

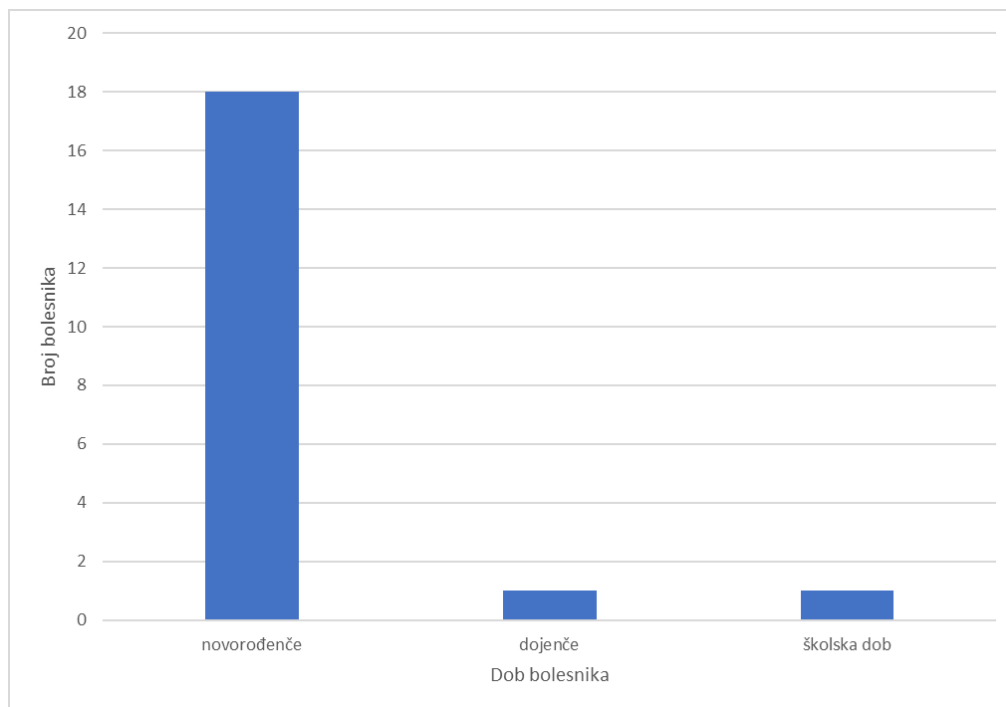
## 4. REZULTATI

Na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u petogodišnjem periodu od 01. siječnja 2019. do 26. ožujka 2024. hospitalizirano je ukupno 20 djece s dijagnozom sepse koja su za vrijeme hospitalizacije primila imunoglobuline obogaćene imunoglobulinom M. Od ukupnog broja bolesnika djevojčica je bilo 7 (35%), a dječaka 13 (65%) (Slika 1.).



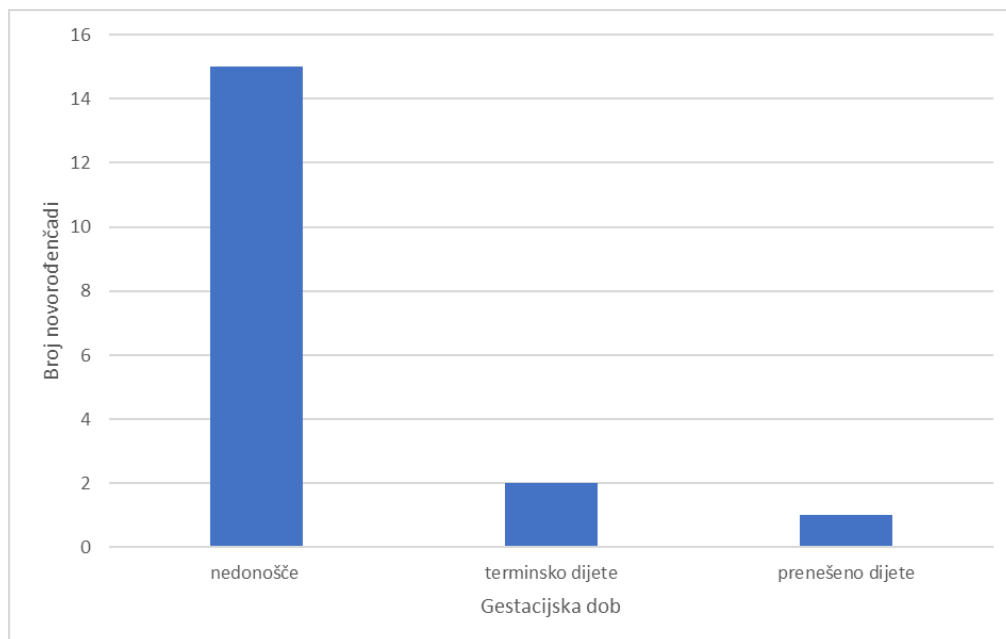
*Slika 1. Podjela djece po spolu koja su liječena imunoglobulinima obogaćenim IgM zbog sepse u ispitivanom razdoblju (siječanj 2019.- ožujak 2024) u KBC Rijeka*

Analizirana je dob ispitanika koji su primali imunoglobuline obogaćene IgM. Jedno dijete je bilo dojenče, jedno školske dobi, a 18 djece (90%) su bila novorođenčad (Slika 2.).



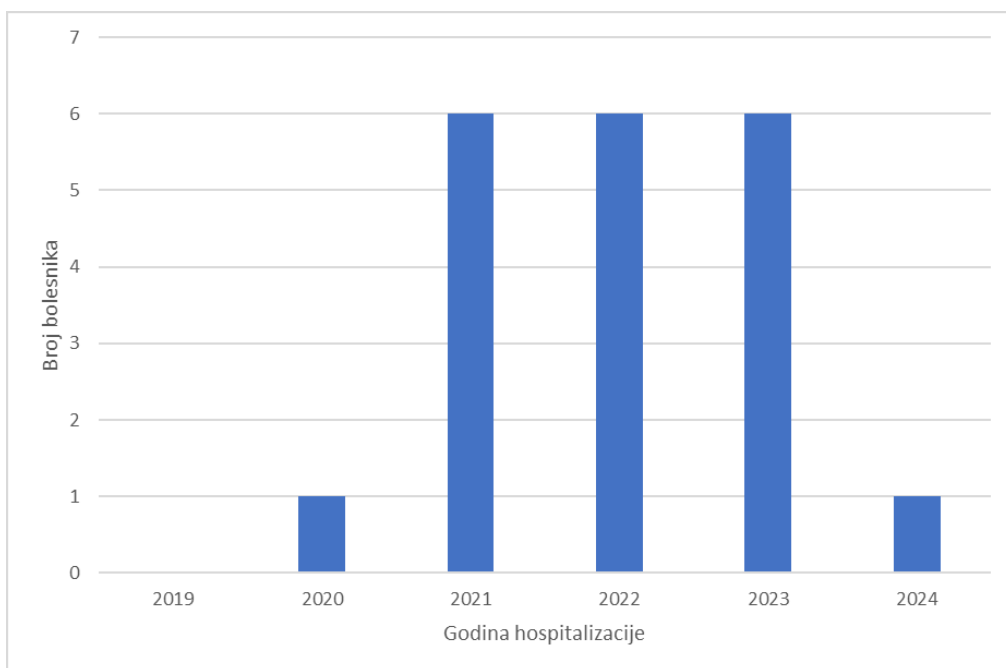
**Slika 2.** Podjela djece prema dobi liječene imunoglobulinima obogaćenim IgM zbog sepse u ispitivanom razdoblju ( siječanj 2019.-ožujak 2024.) u KBC Rijeka

Od ukupnog broja novorođenčadi, 15 su bila nedonoščad gestacijske dobi između 23 do 33 tjedna, dvoje djece je rođeno u terminu, a jedno dijete je prenešeno (Slika 3.).



**Slika 3.** Podjela novorođenčadi prema gestacijskoj dobi liječene imunoglobulinima obogaćenim IgM zbog sepse u ispitivanom razdoblju (siječanj 2019.-ožujak 2024.) u KBC Rijeka

Tijekom 2019. godine ni jedno dijete s dijagnozom sepse nije primalo imunoglobuline obogaćene IgM, tijekom 2020. imunoglobulinima obogaćenim IgM liječeno je jedno dijete, tijekom 2021.,2022.,2023. godine šestoro djece, dok je do četvrtog mjeseca 2024. godine imunoglobuline primilo jedno dijete (Slika 4.).



**Slika 4.** Podjela djece po godinama hospitalizacije koja su primala imunoglobuline obogaćene IgM zbog sepse u ispitivanom razdoblju (2019.-2024) u KBC Rijeka

Svi bolesnici su bili narušenog općeg stanja. U kliničkoj slici su dominirali gastrointestinalni i respiratorni simptomi poput intolerancije hrane, povraćanja, distendiranog trbuha, tahipneje, respiratornog distress sindroma, apneje, uporabe pomoćne respiratorne muskulature i respiratorne acidoze. Ostali simptomi su uključivali tahikardiju, temperaturnu nestabilnost, hipotenziju, produljeno kapilarno punjenje, hipo ili hiperglikemiju, hipertoniju, hipotoniju, oliguriju, marmoriranu kožu, petehije na koži i slab ili visokofrekventan plač.

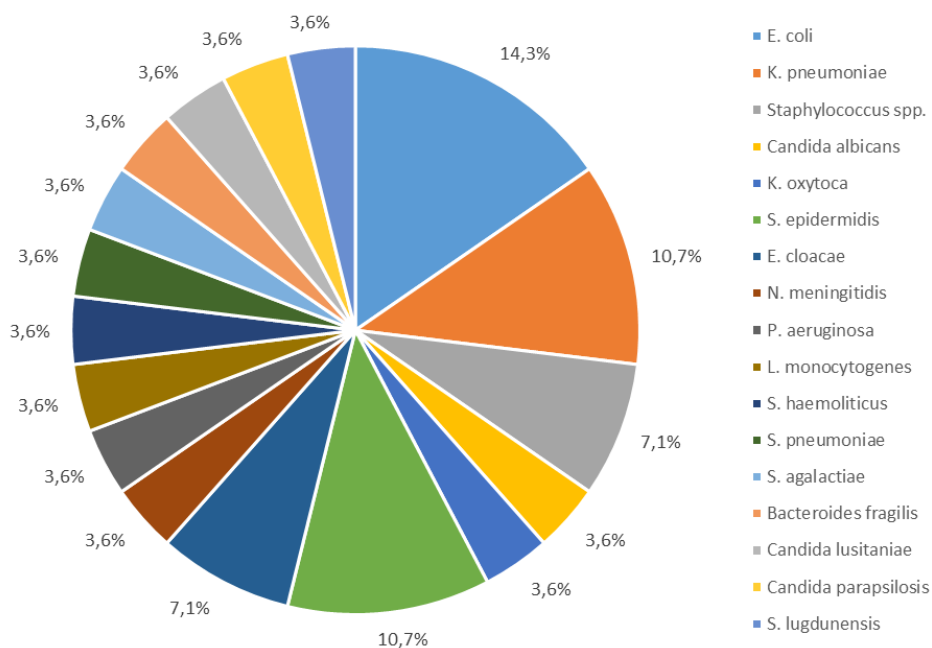
Kod svih ispitanika su na dan pogoršanja i sumnje na razvoj sepse učinjeni laboratorijski nalazi iz krvi. Upalni parametri i vrijednosti laktata za sve bolesnike prikazani su u tablici 2.

**Tablica 2.** Laboratorijski nalazi djece kod prijema u JIL u ispitivanom razdoblju (siječanj 2019.- ožujak 2024.) koja su primila imunoglobuline obogaćene IgM

<b>Bolesnik</b>	<b>Leukociti ( x 10<sup>9</sup>)</b>	<b>C- reaktivni protein (mg/L)</b>	<b>Neutrofili (%)</b>	<b>Prokalcitonin (µg/L)</b>	<b>Laktati (mmol/L)</b>
1.	24	2,6	57	148,2	6,3
2.	5,4	180,4	38,3	/	3,1
3.	8,3	95	72	13,4	7,9
4.	4,4	124,8	17,1	/	4,2
5.	13.1	28.6	52,7	0,328	1,3
6.	61,2	0,9	39	/	1,6
7.	0,7	120,5	31,3	14,34	1,5
8.	3,9	48	43	/	3,5
9.	16,2	42,8	43,4	/	3,2
10.	2,6	59,5	52,6	31 300	8,1
11.	10,1	279,1	73,4	17 980	2,8
12.	5,1	0,6	20,2	/	1,7
13.	5	3,2	69,8	0,403	0,70
14.	13,6	180	72	/	2,2
15.	6,0	80	41	/	2,8
16.	12,3	144,9	63	/	3,4
17.	16,3	2,2	17	/	1,3
18.	8,5	7,6	13	/	1,6
19.	5,5	16,4	31	/	2,6
20.	16,7	47,5	12,5	53,7	6,4

Broj leukocita je bio unutar referentnih vrijednosti za dob ( $4 - 20 \times 10^9$ ) kod 15 bolesnika (75%). Leukocitoza je zabilježena kod dva bolesnika (10%), a leukopenija kod tri bolesnika (15%). Kod svih bolesnika je došlo do porasta CRP-a. Kod osmero bolesnika se prokalcitonin (PCT) koristio kao dodatni dijagnostički marker sepse te je u šest slučajeva (75%) njegova vrijednost bila povišena. Vrijednosti laktata su bile povišene kod 13 bolesnika (65%).

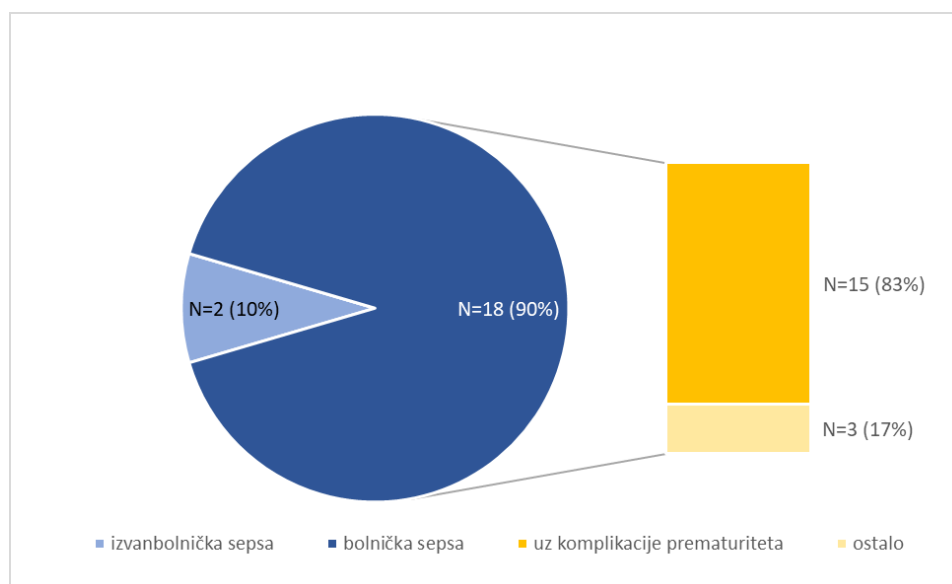
Tijekom obrade uzeti su i uzroci za mikrobiološku analizu. Ukupno je 18 ispitanika (90%) imalo pozitivnu hemokulturu. Mikrobiološki nalazi su pokazali da je u hemokulturama najčešći izolat *E. coli*. *E. coli* je izolirana iz hemokultura četvero bolesnika, zatim slijedi *K. pneumoniae* i *Streptococcus epidermidis* iz tri hemokulture, *Streptococcus spp.* i *Enterobacter cloacae* izolirane su iz dvije hemokulture. *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae* grupa B, *Candida albicans*, *Candida lusitaniae*, *Candida parapsilosis* i *Staphylococcus lugdunensis* su bili izolati u po jednoj hemokulturi (Slika 5.).



**Slika 5.** Izolati pozitivnih hemokultura u djece liječene imunoglobulinima obogaćenim IgM u ispitivanom razdoblju (siječanj 2019.-ožujak 2024.) u KBC Rijeka

Iz tri pozitivna aspirata traheje izolirani su *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* i *Pseudomonas aeruginosa*. Ukupno su bila pozitivna tri brisa ždrijela od kojih je u dva izolirana *E. coli*, a u jednom *S. pneumoniae*. U dva pozitivna aspirata želudca izolat je bio *Aspergillus spp.* i *K. oxytoca*. Bris s umbilikalnog katetera je bio pozitivan u tri slučaja te su izolati bili *Aspergillus spp.* u jednom i *Staphylococcus spp.* u dva uzorka.

Dvoje djece (10%) je na Odjel intenzivnog liječenja bilo hospitalizirano zbog izvanbolničke sepse. Preostalih 18 bolesnika (90%) je tijekom hospitalizacije ili prilikom premještaja s drugog odjela razvilo bolničku sepsu. Od toga se kod svih 15 nedonoščadi (83%) bolnička sepsa razvila uz druge komplikacije prematuriteta. Kod deset bolesnika sepsi je prethodila respiratorna simptomatologija (respiratorni distres sindrom i bronhopulmonalna displazija), dok je kod preostalih pet bolesnika razvoj sepse bio vezan uz gastrointestinalni sustav (nekrotizirajući enterokolitis, atreziju i perforaciju crijeva). Bolnička sepsa se razvila i kod dva terminska i jednog prenešenog novorođenčeta (Slika 6.).

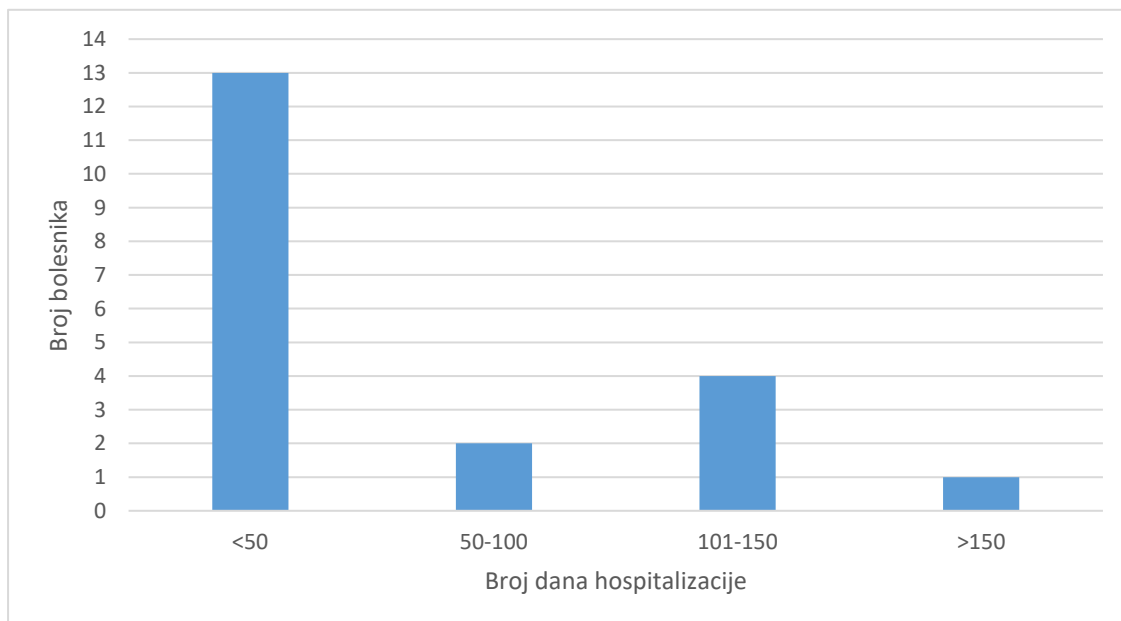


**Slika 6.** Podjela sepse prema uzroku nastanka kod djece liječene imunoglobulinima obogaćenim IgM u ispitivanom razdoblju (siječanj 2019.-ožujak 2024) u KBC Rijeka



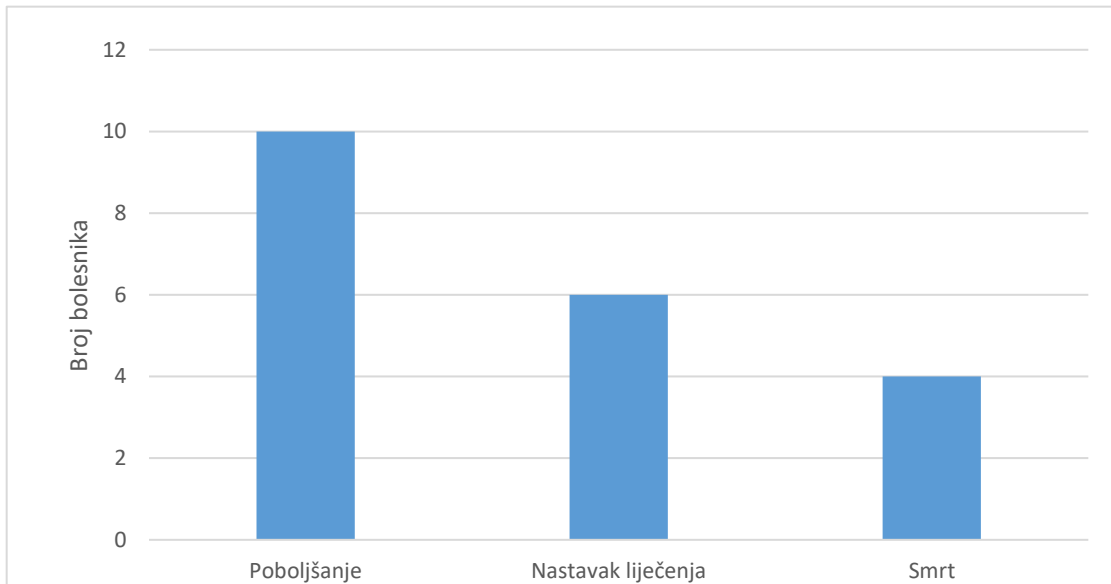
Obzirom na tešku kliničku sliku kod svih bolesnika u terapiju su uključeni imunoglobulini obogaćeni IgM. Bolesnici koji su primali imunoglobuline obogaćane IgM kroz tri dana uspoređeni su s bolesnicima koji su istu terapiju primali pet dana. Ukupno su tri (15%) bolesnika primala terapiju kroz tri dana, dok je 17 (85%) bolesnika primalo terapiju kroz pet dana. Kod djece koja su primala imunoglobuline kroz tri dana hospitalizacija je u prosjeku trajala 22,6 dana, dok je kod djece koja su primala pet dana trajala 61,5 dana. Svi preminuli bolesnici (N=4, 20%), su primali imunoglobuline obogaćene IgM kroz pet dana. Glavni uzroci smrti preminule djece su bile teške komplikacije prematuriteta. Nije zabilježen ni jedan slučaj štetnog učinka navedene terapije niti je došlo do prekidanja iste.

Aritmetička sredina duljine trajanja hospitalizacije svih ispitanika bila je 55,7 dana. Najveći broj bolesnika (N=13,65%) bilo je hospitalizirano kraće od 50 dana. Dulje od 150 dana bio je hospitaliziran jedan bolesnik (5%), a preostalih šest bolesnika (30%) je bilo hospitalizirano u rasponu od 51 do 150 dana (Slika 7.).



**Slika 7.** Duljina hospitalizacije djece liječene imunoglobulinima obogaćenim IgM u ispitivanom razdoblju (siječanj 2019.-ožujak 2024.) u KBC Rijeka

Od ukupnog broja bolesnika, 10 (50%) je otpušteno kući u dobrom općem stanju, šestoro (30%) je premješteno na drugi odjel s ciljem nastavka liječenja, a kod četvero (20%) bolesnika je unatoč provedenim mjerama intenzivnog liječenja došlo do pogoršanja i smrtnog ishoda (Slika 8.).



**Slika 8.** *Ishod liječenja djece koja su u terapiji primila imunoglobuline obogaćene IgM zbog sepse u ispitivanom razdoblju (siječanj 2019.-ožujak 2024.) u KBC Rijeka*

## 5. RASPRAVA

Unatoč velikom napretku u medicini u zadnjih dvadeset godina, sepsa u novorođenčadi i djece predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Dodatna terapija u liječenju sepse, kao što su imunoglobulini obogaćeni IgM, predmet je brojnih znanstvenih radova.

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem pokazuju da bi primjena imunoglobulina obogaćenih IgM kroz pet dana mogla imati pozitivan učinak u pedijatrijskih bolesnika sa sepsom, naročito u novorođenčadi.

Analizirajući podatke o spolnoj raspodjeli djece hospitalizirane zbog sepse i septičkog šoka, a koja su u terapiji primila imunoglobuline obogaćene imunoglobulinima M, možemo zaključiti da su većinu ispitanika ovog istraživačkog rada činili dječaci (65%). Prema starijem istraživanju Bindla i suradnika, muški spol ima veću tendenciju razvoja težih oblika sepse i septičkog šoka, što je potvrđeno i u našem istraživanju (39). Prema raspodjeli po dobi, ukupno je 75% bolesnika bila nedonoščad. Razlozi veće podložnosti sepsi kod nedonoščadi su niža koncentracija komplementa, slabija adherencija leukocita i smanjena sposobnost imunološkog sustava za uspješnu borbu protiv infekcije. U usporedbi s terminskom novorođenčadi, djeca gestacijske dobi kraće od 28 tjedana imaju čak 28 puta veću učestalost novorođenačke sepse (40). Jačanje antenatalnog probira za ranu dijagnozu i liječenje majčinih infekcija tijekom trudnoće kao i prepoznavanje visokorizične trudnoće neophodno je kako bi se smanjila incidencija novorođenačke sepse (41). Narušeni vitalni parametri, promjene u laboratorijskim nalazima i kliničkoj slici u vidu dispneje, promjena tonusa, temperaturne nestabilnosti i dojma narušenog općeg stanja bili su razlozi hospitalizacije bolesnika na Odjel intenzivnog liječenja. Nekoliko biomarkera kao što su leukociti (L), C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin (PCT) i laktati mogu poslužiti kao prediktori sepse. Granične vrijednosti ovih upalnih parametara imaju važnu ulogu u započinjanju terapije i praćenju tijeka bolesti (42). U usporedbi s

leukopenijom, leukocitoza nosi manji rizik od smrtnog ishoda (43). CRP, reaktant akutne faze, djeluje kao biomarker čija koncentracija raste ukoliko osoba razvije infekciju koja može progredirati do sepse. Vrijednost CRP-a počinje rasti već u prvih nekoliko sati od infekcije, a maksimalnu razinu dostiže u roku od 48 sati (43). Kod svih ispitanika je došlo do porasta CRP-a. Određivanje prokalcitonina u stanjima dječje sepse omogućava ranije prepoznavanje infektivnog stanja, obzirom da njegove vrijednosti rastu ranije u usporedbi s drugim upalnim parametrima. Razine PCT-a veće od 2-2,5 µg/L se povezuju s bakterijskim i gljivičnim infekcijama te se upravo zbog toga prokalcitonin često naziva „markerom sepse“ (44). Laktat je dijagnostički marker koji raste u anaerobnim uvjetima u tijelu u stanjima poput sepse i septičkog šoka te se porast njegove koncentracije povezuje s lošijim ishodom. Granična vrijednost serumske koncentracije laktata iznosi 2 mmol/L (45). Smatra se da određivanje laktata u serumu identificira djecu s potencijalno težim ishodom, te na taj način pomaže u kliničkoj procjeni djece sa sepsom. Kod većine ispitanika ove studije je došlo do razvoja bolničke sepse uz druge komplikacije prematuriteta, od kojih su najčešće bile respiratorne i crijevne komplikacije.

Rezultati mikrobiološke obrade pokazali su da su među najčešćim uzročnicima sepse *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Streptococcus epidermidis*. Zbog nespecifične neonatalne prezentacije sepse i visokog rizika od mortaliteta i morbiditeta bez liječenja, mnoga asimptomatska novorođenčad se podvrgava obradi sepse ako su faktori rizika prisutni i/ili klinički indicirani. Kod većine novorođenčadi dijagnoza sepse se postavlja na osnovu kliničke slike i laboratorijskih nalaza, dok hemokulture u novorođenčadi i kod jasnih kliničkih prezentacija sepse mogu ostati sterilne. U ovom radu dvoje bolesnika s dijagnozom sepse nije imalo pozitivnu hemokulturu. Kulture mogu biti negativne iz različitih razloga, uključujući upotrebu antibiotika kod majke, početak uzimanja antibiotika prije dobivanja kultura ili lažno negativne testove. Liječenje klinički suspektne novorođenčadi s negativnim kulturama također

je značajno smanjilo stope smrtnosti. Primjena antibiotske terapije bez pozitivnih kultura otežava određivanje specifične antibiotske terapije i trajanja liječenja (46). Uzorci antimikrobne rezistencije uobičajenih bakterija u jedinicama intenzivnog liječenja trebali bi biti presudni u početnom izboru antibiotika.

Zbog činjenice da je unatoč razvoju novijih generacija antibiotika mortalitet od sepse i dalje visok, velike nade se polažu u terapiju imunoglobulinima obogaćenim IgM-om koji su dodani antibiotskoj terapiji i drugom suportivnom liječenju. U istraživanju Haquea i suradnika, dvije skupine od po 30 dojenčadi odgovarajuće po gestacijskoj dobi, spolu, težini i drugim varijablama su nasumično raspoređene u dvije skupine. Prva tzv. kontrolna skupina je primala samo antibiotike, dok je tzv. imunoterapijska skupina primala antibiotike uz 5 ml/kg/dan intravenskih imunoglobulina obogaćenih IgM tijekom četiri dana. Smrtnost od sepse u kontrolnoj skupini bila je 20%, odnosno ukupno je umrlo šest ispitanika, dok je u imunoterapijskoj skupini smrtnost bila 3,3%, odnosno došlo je do jednog smrtnog ishoda. Iz istraživanja Haquea i sur. proizlazi zaključak da imunoglobulinska terapija obogaćena IgM-om u kombinaciji s antibiotskom terapijom značajno smanjuje mortalitet od neonatalne sepse u usporedbi s antibiotskom terapijom bez imunoglobulina (47). Capasso i suradnici su u svojoj analizi proučavali skupinu novorođenčadi sa sepsom uzrokovanom *Candidom albicans*. Rezultati su pokazali da je u skupini liječenoj imunoglobulinom zabilježeno 10% smrtnih slučajeva, dok je u skupini neliječenoj imunoglobulinom smrtnost iznosila 53%. IgM-IVIG se pokazao učinkovitim protiv gljivica i ovaj dokaz je vjerojatno povezan s djelovanjem antitijela protiv diseminirane kandidijaze, odnosno s opsonizacijom koja predstavlja kritični faktor za fagocitiranje kandidate i djelotvornost od strane neutrofila i monocita (48).

Nakon liječenja 10 ispitanika (50%) je otpušteno kući uslijed poboljšanja kliničkog stanja. Ukupno je šestoro bolesnika premješteno s Odjela intenzivnog liječenja na drugi odjel s ciljem nastavka liječenja, dok je kod četvero bolesnika unatoč svim provedenim mjerama liječenja

došlo do smrtnog ishoda. Treba naglasiti da je kod preminule djece smrt nastupila uslijed brojnih drugih komplikacija prematuriteta. Najveći broj bolesnika, njih 17, među kojima je i četvero preminulih, je primao imunoglobuline kroz pet dana te je u toj skupini prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo 61,5 dana. U skupini koju su činila tri bolesnika, terapija imunoglobulinima je trajala tri dana te je prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo 22,6 dana. Najvjerojatniji razlog primjene imunoglobulina kroz tri umjesto pet dana je značajno poboljšanje općeg stanja bolesnika. Za vrijeme primanja imunoglobulina obogaćenih IgM kod djece sa sepsom u KBC Rijeka u ispitivanom razdoblju nije prijavljena ni jedna nuspojava ili štetni učinak zbog kojeg bi navedena terapija bila prekinuta.

Prema sustavnom preglednom članku o kliničkoj učinkovitosti imunoglobulina obogaćenog IgM kao dodatne terapije kod neonatalne i pedijatrijske sepse iz 2023. godine rizik smrtnosti bio je značajnije smanjen kod produljenog liječenja (pet dana) imunoglobulinima obogaćenima IgM (250 mg/kg/dan ) u odnosu na preporučenu dozu tijekom tri dana (32). Ova meta-analiza je uključila 13 studija koje su obuhvaćale 1549 novorođenčadi i dvije studije u kojima je sudjelovalo 178 starije djece, dakle ukupno 1727 bolesnika. Rezultati su pokazali da je liječenje imunoglobulinima obogaćenim IgM značajno smanjilo rizik od smrtnosti u usporedbi s kontrolama u obje populacije. Isto tako, autori članka su analizirali proupalne biomarkere uključujući CD64 koji ima visoku razinu osjetljivosti i specifičnosti kod djece kao dijagnostički marker infekcije i sepse. Primijetili su značajno smanjenje u razinama CD64 u skupini liječenoj imunoglobulinima obogaćenim IgM-om u usporedbi s kontrolama i zaključeno je da imunoglobulini obogaćeni IgM-om mogu imati ulogu u regulaciji imunološkog odgovora i boljem ishodu (32).

## 6. ZAKLJUČAK

Provedeno istraživanje nije uspjelo dokazati izravnu povezanost primjene imunoglobulina obogaćenog IgM kao pomoćne farmakoterapije u liječenju sepse kod djece s duljinom hospitalizacije i mortalitetom obzirom na mali broj ispitanika. Iako u ovom radu temeljem dobivenih podataka nije moguće dokazati da primjena imunoglobulina uz standardnu antibiotsku terapiju i primjenu tekućine utječe na duljinu hospitalizacije i mortalitet, isto tako ne postoje dokazi o štetnim učincima ove terapije. Ukoliko se razmotre recentna znanstvena istraživanja o imunoglobulinima M i njihovoj važnosti u obrani organizma od infekcija, svakako se može uočiti njihov veliki potencijal, stoga su potrebna daljnja istraživanja i primjena na većem broju ispitanika kako bi se mogla utvrditi stvarna učinkovitost. Ova tema je predmet brojnih istraživanja u medicini zbog velike potrebe za otkrivanjem učinkovite dodatne terapije pedijatrijske sepse, s obzirom da je ovaj klinički entitet i dalje glavni uzrok teških komplikacija i smrti. Naime, posljednjih godina se glavnim uzročnicima sepse kod djece smatraju gram negativne bakterije te je sve veći broj onih koje su razvile rezistenciju na više lijekova (engl. *multidrug resistance* – MDR). Visoke stope rezistencije mogu rezultirati neuspjehom liječenja antibioticima što može rezultirati lošom prognozom. Postoje istraživanja koja sugeriraju da dodatno liječenje imunoglobulinom obogaćenim IgM može smanjiti rizik od smrtnosti kod novorođenčadi i starije djece, međutim potrebna su velika randomizirana kontrolirana ispitivanja kako bi se dodatno potkrijepili i evaluirali ovi rezultati.

## 7. SAŽETAK

Sepsa je kao jedan od najčešćih dijagnostičko-terapijskih izazova uzrok značajnog morbiditeta i mortaliteta kod novorođenčadi i starije djece. Osim standardnog antibiotskog liječenja, brojna istraživanja su posvećena proučavanju kliničke učinkovitosti imunoglobulina obogaćenog IgM u liječenju sepse.

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati bolesnike koji su primali IgM obogaćenog intravenoznog imunoglobulina [IgM-IVIG] kao pomoćne farmakoterapije sepse kod djece kao i utjecaj navedenog lijeka na preživljenje i duljinu hospitalizacije.

Analizirani su podatci ukupno 20 djece s dijagnozom sepse liječene na Odjelu intenzivnog liječenja na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka u petogodišnjem razdoblju od 01.01.2019. do 26.03.2024. godine. Svi bolesnici su u terapiji primili imunoglobuline obogaćene IgM. Većina ispitanika je bila muškog spola (65%). Od ukupnog broja bolesnika 15 (75%) su preturna novorođenčad (gestacijska dob 24-36 tj.). Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 55,7 dana. Ukupno je 17 bolesnika primalo imunoglobuline obogaćene IgM kroz pet dana i duljina njihove hospitalizacije je u prosjeku iznosila 61,5 dana. Preostala tri bolesnika su imunoglobuline primala kroz tri dana te je duljina hospitalizacije iznosila 22,6 dana. Ni u jednom slučaju nisu zabilježeni štetni učinci ove terapije.

Obzirom na relativno mali broj ispitanika i činjenicu da je smrt kod preminulih bolesnika nastupila uslijed teških komplikacija prematuriteta, ne može se sa sigurnošću odrediti utjecaj duljine primanja terapije imunoglobulina obogaćenih IgM na duljinu hospitalizacije i mortalitet. Iako su rezultati brojnih studija obećavajući, potrebna su znanstvena istraživanja na većem broju ispitanika u svrhu utvrđivanja učinkovitosti IgM u liječenju sepse i septičkog šoka u djece.

Ključne riječi: djeca, imunoglobulin obogaćen IgM, sepsa, septički šok



## 8. SUMMARY

As one of the most common diagnostic and therapeutic challenges, sepsis is the most significant cause of morbidity and mortality among newborns and older children. In addition to standard antibiotic treatment, numerous studies have been devoted to studying the clinical effectiveness of IgM-enriched immunoglobulins in treating sepsis.

The aim of this study was to analyze children who were treated with IgM-enriched intravenous immunoglobulin [IgM-IVIG] as an adjunctive pharmacotherapy for sepsis in children, as well as the impact of the mentioned medicine on survival rate and hospitalization duration.

A total of 20 children diagnosed with sepsis were treated at the Intensive Care Unit at the Pediatric Clinic of KBC Rijeka for five years from 01.01.2019 until 26.03.2024. All subjects received IgM-enriched immunoglobulins in therapy. Most patients were male (65%), while fifteen patients (75%) were born prematurely (gestational age 24-36 weeks). The average duration of hospitalization was 55.7 days. A total of 17 patients, among whom four children passed away, received IgM-enriched immunoglobulins for five days, and the average duration of their hospitalization was 61.5 days. The remaining three patients received immunoglobulins for three days, and their duration of hospitalization was 22.6 days. No adverse effects of this therapy were recorded in any case.

Considering the relatively small number of subjects and the fact that the death of deceased patients occurred due to severe complications of prematurity, it is not possible to determine with certainty the influence of the length of receiving IgM-enriched immunoglobulin therapy on the length of hospitalization and mortality. Even though most current research suggests that IgM-enriched immunoglobulin therapy has shown to be a viable option for treating paediatric sepsis and septic shock, more research must be done on a more significant number of subjects so that the effects can be definitively proven.

Keywords: children, IgM-enriched immunoglobulin, sepsis, septic shock

## 9. LITERATURA

1. Miranda M, Nadel S. Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations. *Curr Pediatr Rep.* 2023, Svez. 2, 11, str. 29-39.
2. Schlapbach LJ, Kisson N. Defining Pediatric Sepsis. *JAMA Pediatr.* 2018, Svez. 2, 142, str. 313–314.
3. Cruz AT, Lane RD, Balamuth F, Aronson PL, Ashby DW, Neuman MI, Souganidis ES, Alpern ER, Schlapb LJ. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020, Svez. 5, 1, str. 981-993.
4. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2024, Svez. 8, 331, str. 665–674.
5. World Health Organization. Sepsis. *World Health Organization.* [Mrežno] World Health Organization, 3. svibanj 2024. [Citirano: 13. svibanj 2024.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>.
6. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet.* 2017, Svez. 390, 10104, str. 1770–1780.
7. Katavić M, Buljević AD. Klinička slika kasne novorođenačke sepse – i dalje ozbiljan diferencijalnodijagnostički problem. *Liječnički vijesnik.* 141, 2019, str. 150-161.
8. Sahu P, Srinivasan M, Thunga G, Lewis LE, Kunhikatta V. Identification of potential risk factors for the poor prognosis of neonatal sepsis. *Medicine and Pharmacy Reports.* 2022, Svez. 3, 95.
9. Trajanoski A. *Uzročnici, dijagnostika i prevencija.* [Diplomski rad] Zagreb : Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2017.

10. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, Laforgia N, Ciccone MM. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatrics and Neonatology*. 2015, Svez. 4, 57, str. 265-273.
11. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis. *World Health Organization*. [Mrežno] 9. rujan 2020. [Citirano: 13. svibanj 2024.] Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010789>.
12. Fu M, Song W, Yu G, Yu Y, Yang Q. Risk factors for length of NICU stay of newborns: A systematic review. *Frontiers in Pediatrics*. 2023, 11.
13. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. *StatPearls*. 2022.
14. Begovac J. *Klinička infektologija*. Zagreb : Medicinska naklada, 2019. str. 315.
15. Mardešić D. *Pedijatrija*. Zagreb : Školska knjiga, 2013. osmo. str. 35, 72-74.
16. Baršić B. Sepsa - patogeneza, klinička slika i liječenje. *Medix*. 2005, 11, str. 39-42.
17. Rašić MF. *Sepsa u jedinici intenzivnog liječenja*. [Završni rad] Zagreb : Svučilište sjever, 2016.
18. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *ASM Journals*. 2014, Svez. 1, 27, str. 21-47.
19. Judith J. Pathophysiology of sepsis. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2002, 59.
20. O'Reilly D, Murphy A, Drew R, El-Khuffash A, Maguire PB, Ainle FN, Mc Callion N. Platelets in pediatric and neonatal sepsis: novel mediators of the inflammatory cascade. *Pediatr Res*. 2022, Svez. 2, 91, str. 359-367.

21. Resende CB, Borges I. Neutrophil activity in sepsis: a systematic review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020, 53, str. 2/6-6/6.
22. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. *Infektologija*. Zagreb : Profil international, 2006. str. 196-216.
23. Tsirigotis P, Chondropoulos S, Gkirkas K, Meletiadis J, Dimopoulou I. Balanced control of both hyper and hypo-inflammatory phases as a new treatment paradigm in sepsis. *Journal of Thoracic Disease*. 2. Ožujak 2016.
24. Plečko S. *Mikrobiološka dijagnostika u neonatologiji*. Zagreb : Medicinska naklada, 2017. str. 24-26.
25. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020, Svez. 2, 54, str. 142-158.
26. Cantey JB. Management and outcome of sepsis in term and late preterm neonates. *UpToDate*. [Mrežno] UpToDate, 18. listopad 2023. [Citirano: 3. lipanj 2024.] Dostupno na: <https://medilib.ir/uptodate/show/5046>.
27. National Institute for Health and Care Excellence. *Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management*. London : Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management, 2024.
28. Weiss SL, Keele L, Balamuth F, Vendetti N, Ross R, Fitzgerald JC, Gerber JS. Crystalloid Fluid Choice and Clinical Outcomes in Pediatric Sepsis: A Matched Retrospective Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*. 10, 2017, 182, str. 304-310.
29. Nissimov S, Joye S, Kharrat A, Zhu F, Ripstein G, Baczynski M, Choudhury J, Jasani B, Deshpande P, Ye XY, Weisz DE, Jain A. Dopamine or norepinephrine for sepsis-related

hypotension in preterm infants: a retrospective cohort study. *European journal of pediatrics*. 2022, Svez. 182, 3, str. 1029–1038.

30. Prakash V, Parameswaran N, Biswal N. Early versus late enteral feeding in critically ill children: a randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2016, 42, str. 481-482.

31. The INIS Collaborative Group. Treatment of Neonatal Sepsis with Intravenous Immune Globulin. *The New England Journal of Medicine*. 2011, Svez. 13, 365, str. 1201-1211.

32. Dinleyici EC, Frey G, Kola E, Wippermann U, Bauhofer A, Staus A, Griffiths P, Azharry M, Rohsiswatmo R. Clinical efficacy of IgM-enriched immunoglobulin as adjunctive therapy in neonatal and pediatric sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2023, 11.

33. Abdullayev E, Kilicb O, Bozanc G. Clinical, laboratory features and prognosis of children receiving IgM-enriched immunoglobulin (3 days vs. 5 days) as adjuvant treatment for serious infectious disease in pediatric intensive care unit: a retrospective single-center experience (PIGMENT stud. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 8, 2020, 16, str. 1997-2002.

34. Panda S, Ding JL. Natural Antibodies Bridge Innate and Adaptive Immunity. *The Journal of Immunology*. 1, 2015, 194, str. 13-20.

35. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M,. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition*. New York : Garland Science, 2001.

36. Müller R, Gräwert MA, Kern T, Madl T, Peschek J, Sattler M, Groll M, Buchner J. High-resolution structures of the IgM Fc domains reveal principles of its hexamer formation. *proceedings of the National Academy of Sciences*. 25, 2013, 110, str. 10183-10188.

37. Nierhaus A., Berlot G., Kindgen-Milles D., Muller E., Girardis M. *Best practice IgM and IgA-enriched immunoglobulin use in patients with sepsis*. Dreieich : Annals of intensive care, 2020.
38. Biotest Pharma GmbH. *Summary of Product Characteristics (SmPC)*. Dreieich : Biotest Pharma GmbH, 2018.
39. Bindl L, Buderus S, Dahlem P, Demirakca S, Goldner M, Huth R, Kohl M, Krause M, Kühl P, Lasch P, Lewandowski K, Merz U, Moeller J, Yehya Mohamad, Mark Peters, Wolfgang Porz, Anne Vierzig, Jochen Rü. Gender-based differences in children with sepsis and ARDS: the ESPNIC ARDS Database Group. *Intensive care medicine*. 2003, Svez. 10, 29, str. 1770-1773.
40. Grgić BF. Kasna novorođenačka gljivična sepsa u novorođenađi vrlo male rodne mase. *Infektološki glasnik*. 3, 2009, 29, str. 95-100.
41. Rafil A, Miah MZ, Wadood A, Hossain G. Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh. *PLoS One*. 2020, Svez. 11, 15.
42. Hassan J, Khan S, Zahra R, Razaq A, Zain A, Razaq L, Razaq M. Role of Procalcitonin and C-reactive Protein as Predictors of Sepsis and in Managing Sepsis in Postoperative Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 11, 2022, 14.
43. Belok SH, Bosch NA, Klings ES, Walkey AJ. Evaluation of leukopenia during sepsis as a marker of sepsis-defining organ dysfunction. *PloS one*. 6, 2021, 16.
44. Grgat M. *Uloga prokalcitonina u dijagnosticiranju i liječenju akutno teško bolesnih osoba*. [Diplomski rad] Zagreb : Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2021.

45. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, Marchese RF, Mistry RD. The Utility of Early Lactate Testing in Undifferentiated Pediatric Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Academic Emergency Medicine*. 11, 2012, 19, str. 1276-1280.
46. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. *Neonatal Sepsis*. Treasure Island : StatPearls Publishing, 2024.
47. Haque KN, Zaidi MH, Bahakim H. IgM-Enriched Intravenous Immunoglobulin Therapy in Neonatal Sepsis. *J Dis Child*. 1988, Svez. 12, 142, str. 1293–1296.
48. Capasso L, Borrelli AC, Ferrara T, Albachiara R, Coppola C, Raimondi F. Adjuvant therapy in septic neonates with immunoglobulin preparations containing Ig isotypes in addition to IgG: A critical review of current literature. *Current Pediatric Research*. [Mrežno] Current Pediatric Research, 28. Kolovoz 2017. [Citirano: 27. svibaj 2024.] Dostupno na: <https://www.currentpediatrics.com/articles/adjuvant-therapy-in-septic-neonates-with-immunoglobulin-preparationscontaining-ig-isotypes-in-addition-to-igg-a-critical-review-of-8291.html#53>.



## 10. ŽIVOTOPIS

Andrea Elez je rođena 15. listopada 1999. godine u Šibeniku. Pohađala je Osnovnu školu Antuna Mihanovića Petropoljskog te po završetku osnovnoškolskog obrazovanja upisuje Srednju školu Ivana Meštrovića u Drnišu, smjer opća gimnazija. Srednju školu završava 2018. godine s odličnim uspjehom te iste godine upisuje studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.

Za vrijeme trajanja studija obnaša dužnost demonstratora na Zavodu za opću patologiju i patološku anatomiju, sudjeluje na Školi intervencijske radiologije, na znanstvenom Piknik kongresu, Školi „Fun science for students“ te na Kongresu hitne medicine gdje aktivno izlaže prikaze slučajeva iz područja ginekologije i hitne medicine. Također je koautorica prikaza slučajeva koji su obrađivali teme iz pedijatrije, hitne i interne medicine. Jedna je od osnivačica prve studentske sekcije za pedijatriju na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Fakultet u trajanju od 6 godina uspješno završava 2024. godine s odličnim uspjehom. Aktivno se služi engleskim jezikom te talijanskim i njemačkim jezikom na osnovnoj razini.