

# Meningokokna sepsa

---

**Pospiš, Klara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:184:333832>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Klara Pospiš

MENINGOKOKNA SEPSA

Diplomski rad

Rijeka, 2020

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Klara Pospiš

MENINGOKOKNA SEPSA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

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

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr.med
2. Doc. dr. sc. Ana Milardović, dr.med
3. Doc. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr.med

Rad sadrži 44 stranice, 2 slike, 1 tablicu, 64 literaturnih navoda.

## ZAHVALE:

*Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Kristini Lah Tomulić, dr. med. na pomoći pri odabiru teme i savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada!*

*Hvala mojim roditeljima i sestri koji su mi omogućili bezbrižno studiranje!*

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada.....	2
3. Etiologija i epidemiologija .....	3
3.1. Neisseria meningitidis .....	3
3.2. Epidemiološke karakteristike .....	3
4. Meningokokna sepsa .....	6
4.1. Patogeneza .....	6
4.2. Klinička slika i rano prepoznavanje.....	9
4.3. Dijagnostika meningokokne sepse.....	12
4.4. Liječenje meningokokne sepse.....	17
4.5. Komplikacije i posljedice.....	22
5. Prevencija.....	26
5.1. Kemoprofilaksa .....	26
5.2. Vakcinacija.....	27
6. Rasprava .....	30
7. Zaključci .....	31
8. Sažetak .....	32
9. Summary .....	33

**10. Literatura ..... 34**

**11. Životopis ..... 44**

## POPIS SKRAĆENICA

IMB - invazivna meningokokna bolest

HIV- virus humane imunodeficijencije (prema engl. *human immunodeficiency virus*)

TNF- $\alpha$  – čimbenik nekroze tumora  $\alpha$  (prema engl. *tumor necrosis factor*)

TFPI – inhibitor puta tkivnog faktora (prema engl. *tissue factor pathway inhibitor*)

NET's – neutrofilne izvanstanične zamke (prema engl. *neutrophil extracellular traps*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (prema engl. *deoxyribonucleic acid* )

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

SOFA - prema engl. *Sequential Organ Failure Assessment*

PELOD-2 – prema engl. *Pediatric Logistic Organ Dysfunction - 2*

qSOFA – prema engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

PELOD – prema engl. *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*

P-MODS – prema engl. *Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score*

PRISM III – prema engl. *pediatric risk of mortality*

PV – protrombinsko vrijeme

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

INR – prema engl. *international normalized ratio*

ALT – alanin-aminotransferaza

EUCAST – Europski odbor za testiranje antimikrobne osjetljivosti (prema engl. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

PCR- lančana reakcija polimeraze (prema engl. *polymerase chain reaction*)



qPCR – kvantitativna polimerazna lančana reakcija (prema engl. *quantitative polymerase chain reaction*)

LAMP – izotermalna amplifikacija (prema engl. *Loop-mediated isothermal amplification*)

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

PEEP – pozitivni krajnji ekspiratorni tlak (prema engl. *positive end-expiratory pressure*)

ECMO - ekstrakorporalna membranska oksigenacija (prema engl. *extracorporeal membrane oxygenation*)

GMSPS - Glasgow skala za meningokoknu septikemiju (engl. *Glasgow meningococcal septicemia prognostic score*)

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

ACTH – adrenokortikotropni hormon

CT – kompjutorizirana tomografija (prema engl. *computed tomography*)

NIP – nacionalni imunizacijski program

## 1. Uvod

Meningokokna sepsa samo je jedna u nizu kliničkih manifestacija uzrokovanih gram-negativnim diplokokom, *Neisseriom meningitidis*. Spada u skupinu invazivnih meningokoknih bolesti (IMB) i zbog svoje naravi oduvijek je izazivala posebnu opreznost među kliničarima. Sepsa se može pojaviti s meningitisom ili bez njega, čineći tako 10-30% invazivnih meningokoknih bolesti (1). Ostali oblici IMB su meningokokni meningitis, fulminantna meningokokcemija, rekurirajući meningokokni meningitis i nekarakteristično febrilno stanje blažeg tijeka bolesti. U rjeđe oblike ubrajamo i pneumoniju, artritis, konjuktivitis, epiglotitis i perikarditis (2). Može se pojaviti u svakoj životnoj dobi, no najčešće se javlja u dojenačko doba. U današnje vrijeme unatoč relativno niskoj incidenciji, IMB je i dalje važan javnozdravstveni problem. Zahtijeva žurno prepoznavanje simptoma i adekvatno zbrinjavanje, najčešće u jedinicama intenzivnog liječenja. Usprkos postojanju učinkovitih cjepiva, u Hrvatskoj se primarna prevencija aktivnom imunizacijom ne provodi rutinski, odnosno nije sastavnica aktualnog kalendara cijepljenja.

## 2. Svrha rada

Klinička slika u samom početku razvoja meningokokne sepse vrlo je nespecifična. Nije potpuno jasno zašto u nekih asimptomatskih kliconoša dolazi do razvoja bolesti, dok druga skupina ostaje asimptomatska. Stoga je teško predvidjeti u koje vrijeme i kod kojeg bolesnika će se u konačnici razviti meningokokna sepsa. Krajnji cilj ovog rada jest osvijestiti činjenicu da u diferencijalno dijagnostičkom razmišljanju kod nejasnog febrilnog stanja u djeteta s poremećenim općim stanjem uvijek treba imati na umu meningokoknu bolest, kako bi se spriječile neželjene posljedice. Sukladno tome, rad ukratko sažima najnovije spoznaje o meningokoknoj sepsi, njenoj patogenezi, kliničkoj slici, dijagnostici i terapiji s naglaskom na pedijatrijsku populaciju. Također, prikazan je pregled aktualnih mjera prevencije IMB.

### 3. Etiologija i epidemiologija

#### 3.1. *Neisseria meningitidis*

*Neisseria meningitidis* je gram negativni diplokok, bakterija iz roda *Neisseria*. Obligatni je humani patogen. Nutritivno je zahtjevna te vrlo osjetljiva na vanjske uvjete kao što su hladnoća, sušenje, kiselost, kao i na većinu dezinficijensa. Stoga je poželjna što brža obrada uzoraka. Sadrži staničnu ovojniciu s unutarnjom i vanjskom membranom, između kojih je stanjeni sloj peptidoglikana, a u invazivnih oblika je okružena polisaharidnom kapsulom. Bazična podjela temeljem antigena kapsularnog polisaharida svrstava meningokoke u 13 serogrupa. Bolesti su uglavnom uzrokovane serogrupama A, B, C, X, Y i W135. Unutar svake serogrupe na osnovi proteina vanjske membrane, poglavito porina, određuju se serotipovi i subserotipovi. Prema lipooligosaharidu utvrđuju se i imunotipovi (2). Grupiranje je moguće i pomoću metoda sekvenciranja cijelog genoma bakterije, pri čemu se detektiraju genske varijacije među izolatima, što ima ulogu u epidemiološkom praćenju bolesti (3). Meningokok posjeduje mnoštvo činitelja virulencije odgovornih za adherenciju i invaziju epitelijalnih odnosno endotelinih stanica ljudskog organizma. Patogenost mikroorganizma u najvećoj mjeri određuju pili, polisaharidna kapsula, vrlo potentni lipooligosaharid u sklopu vanjske membrane, produkcija Ig A1-proteaza i faktor H vežući protein na površini bakterije. Ulazna vrata infekcije jest sluznica respiratornog trakta, a tipična je kolonizacija nazofaringealnog dijela (2, 4).

#### 3.2. Epidemiološke karakteristike

Epidemiologija meningokokne sepse prati se u okviru invazivne meningokokne bolesti. Prema posljednjem izvješću Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti u 2017. incidencija invazivne meningokokne bolesti iznosila je 0.6/100 000 stanovnika u

tridesetak europskih zemalja (5). U Republici Hrvatskoj, u razdoblju od 2012. do 2018. zabilježeno je u prosjeku 34 slučajeve godišnje (6). Infekcija *Neisseriom meningitidis* može se javiti u pojedinačnom, endemskom i epidemijском obliku. U razvijenim zemljama bolest se uglavnom javlja sporadično iako su manje epidemije zabilježene i u Europi i u Sjevernoj Americi. Tipično, veće epidemije pojavljuju se otprilike svakih sedam do deset godina u predjelu subsaharske Afrike, u takozvanom afričkom meningitičnom pojasu i uglavnom su uzrokovane meningokokom serogrupe A (7, 8). Distribucija pojedinih serogrupa meningokoka geografski široko varira. U Europi prevladavaju meningokoki serogrupe B, a slijede ih serogrupe C i Y. (4, 9). Također, u razdoblju od 2013.-2017. u Europi je zabilježen trostruki porast incidencije IMB uzrokovane serogrupom W (5). U Africi i dijelovima Azije predominantni uzročnik je meningokok serogrupe A, dok su u Sjedinjenim Američkim državama podjednako prisutne serogrupe B, C i Y (8, 9).

Infekcija meningokokom je sezonskog karaktera s najvišom prevalencijom u zimskim mjesecima. Prenosi se kapljičnim putem a inkubacija je poprilično kratka, najčešće iznosi 48 do 72 sata (2). Bolest najviše pogađa djecu mlađu od pet godina, poglavito dojenčad, a porast incidencije zapaža se i u adolescenciji te mlađoj odrasloj dobi. Približno 50% svih slučajeva invazivne meningokokne bolesti javlja se u djece mlađe od dvije godine (7). Osim dobi, identificiran je čitav niz drugih rizičnih čimbenika za akviriranje infekcije. Obzirom da je preduvjet za nastanak invazivne bolesti nazofaringealna kolonizacija, kliconoštvo je jedan od najvažnijih predisponirajućih faktora. Udio kliconoša u općoj populaciji iznosi oko 10%, no značajno ovisi o dobi. Prema jednom istraživanju prevalencija kliconoša u dojenačkoj dobi iznosi 4,5%, dok u dobi od 19 godina iznosi čak 23,7% (10). Niži socioekonomski standard i prenapučenost

povezuju se s većim rizikom od IMB (2). Shodno tome, studenti koji borave u studentskim domovima te vojnici smješteni u vojarnama prepoznati su kao rizične grupe. Aktivno i pasivno pušenje te recentna virusna infekcija respiratornog trakta također povećavaju rizik od meningokokne bolesti (7). Poremećaj aktivacije sustava komplementa, uslijed deficijencije komponente C3 i properdina, povezuje se s neadekvatnim odgovorom organizma u obrani od *Neisseria*, vjerojatno zbog njihove uloge u aktivaciji završnih (C5-C9) komponenti komplementa, čime se zbog poremećaja cijele kaskade smanjuje baktericidno djelovanje seruma u cjelini. U bolesnika koji primaju ekulizumab, monoklonsko protutijelo koje djeluje tako da inhibira aktivaciju C5 komponente komplementa, a koristi se u liječenju paroksizmalne noćne hemoglobinurije i atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma, primijećena je povećana incidencija i mortalitet od invazivne meningokokne bolesti (8). Osim toga, utvrđeno je da su osobe inficirane virusom humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*, HIV) također rizična skupina za akviriranje meningokoka. U povećanom riziku su i homoseksualci (11). Naposljetku, anatomski ili funkcionalna asplenija pridonosi vulnerabilnosti domaćina ne samo glede meningokokne infekcije već i čitavog niza uzročnika invazivnih bolesti (12).

U posljednjih dvadesetak godina intenzivno se istražuje i utjecaj genetičkih polimorfizama domaćina na primljivost spram meningokokne infekcije. Čini se da polimorfizmi jednog nukleotida u genima odgovornim za kontrolu odgovora domaćina na infekciju imaju u tome važnu ulogu. Primjerice, supstitucija aminokiseline glutamina lizinom u genu SP-A2 rezultira povećanom osjetljivošću organizma na infekciju, a povezuje se i s povećanim rizikom za smrtni ishod. Spomenuti gen ima ulogu prilikom vezanja meningokoka u respiratornom traktu na način da kodira proteine koji su izravno

uključeni u obranu domaćina na nivou sluznice (13). Naposljetku, bliski kontakti oboljele osobe zahtijevaju evaluaciju od strane epidemiologa te kemoprofilaksu kako bi se spriječili sekundarni slučajevi infekcije (8). Stoga svaka sumnja ili potvrđen slučaj meningokokne bolesti mora se prijaviti epidemiološkoj službi što je prije moguće.

## 4. Meningokokna sepsa

### 4.1. Patogeneza

Patogeneza meningokokne sepse je paradigma izučavanja razvojnih mehanizama sepse uzrokovane Gram-negativnim bakterijama. Složene interakcije između uzročnika, njegovih činitelja virulencije, okoliša i domaćina diktiraju ozbiljnost kliničke slike (14). Da bi uopće došlo do sistemske infekcije, nazofaringealna sluznica domaćina mora biti kolonizirana *N. meningitidis*, što se desi udisanjem aerosola koji sadrži bakterije. Vrlo rijetka ali moguća situacija jest i parenteralna inokulacija meningokoka u laboratoriju. Prilikom kontakta Najserije i epitela gornjeg dišnog puta desi se niz promjena u citoskeletu same bakterije što joj omogućava pričvršćivanje, a posljedično i invaziju epitelne stanice procesom sličnom endocitozi. Još uvijek nije precizno razjašnjeno kako *N.meningitidis* preživi unutar stanice domaćina. Vjerojatno joj to omogućava IgA proteaza (tip 2) koju luči, a koja razgrađuje proteine povezane s lizosomima i na taj način kompromitira djelotvornost endosoma i lizosoma u sklopu nespecifične stanične imunosti (15). S ove pozicije, najserija dopijeva u cirkulaciju gdje se brzo umnožava i postiže veliku koncentraciju. Prema nekim istraživanjima, veća koncentracija bakterija u krvi korelira s težinom kliničke slike (16). Također, paralelno se otpuštaju i endotoksini, poznatiji kao lipooligosaharidi, a upravo su to temeljni događaji u razvoju sepse (4). Tada započinje aktivacija sistemskog upalnog odgovora što se odvija kroz dvije faze.

Organizam domaćina najprije regrutira elemente nespecifične stanične imunosti koju čine neutrofilni leukociti, monociti, makrofagi i dendritičke stanice. Te stanice pomoću svojih mehanizama prepoznaju patogen te uzrokuju inicijalni proupalni odgovor. Dolazi do aktivacije transkripcijskih faktora koji omogućuju lučenje sekundarnih medijatora upale. Dakle, prva faza odgovora na infekciju ima proupalna obilježja i očituje se u lučenju čimbenika nekroze tumora- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor- $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ), interleukina-1, interleukina-6 i kemokina koji privlače sve više imunskih stanica na mjesto infekcije. Osim toga, dolazi i do aktivacije komplementa koji također pospješuje razrješenje infekcije (14). Istovremeno s lučenjem navedenih proupalnih medijatora, kao svojevrsni kompenzatorni mehanizam javlja se protuupalni odgovor u svrhu ograničavanja početne upale. Smatra se da je ravnoteža između proupalnog i protuupalnog odgovora ključna za povratak homeostaze. Kada dolazi do prekomjernog lučenja proupalnih čimbenika razvija se sepsa i povezana je s ranim mortalitetom zbog kardiocirkulatornog kolapsa i višestrukog zatajivanja organa. S druge strane, kada je protuupalni odgovor produžen, javlja se takozvana „imunoparaliza“ koja rezultira supresijom imunološkog sustava (14, 17). Studija iz 2018. provedena na 102 djece sa sepsom pokazala je da je rana imunološka supresija u sepsi povezana s dužim trajanjem bolesti i da bi to mogao biti jedan od terapijskih pravaca u budućnosti liječenja sepse (17). Sigurno jest da meningokokna sepsa nastaje tako što meningokoki zahvaljujući svojim čimbenicima virulencije vrlo uspješno savladavaju imunološke napore organizma domaćina. Pored lipooligosaharida, jednu od najznačajnijih uloga imaju i fimbrije (tip 4) koje posreduju adheziju meningokoka za endotel. Tako omogućuju stvaranje mikrokolonija na apikalnoj površini endotelne stanice, što štiti meningokoke od brze krvne struje. Naposljetku, fimbrije promoviraju i retrakciju samih stanica endotela



čime mu direktno narušavaju integritet i povećavaju propusnost (16). Takvo oštećenje endotela, uz djelovanje ranije spomenutih citokina, dovodi do njegove disfunkcije te inicira hemostatski odgovor u sepsi, što rezultira prokoagulantnim stanjem na razini mikrocirkulacije. Preciznije, ozljeda endotela dovodi do lučenja tkivnog faktora koji dolazi u kontakt s prokoagulancijama iz krvi i rezultira stvaranjem aktivatora protrombina koji generira trombin i dovodi do zgrušavanja krvi. Također, u sepsi dolazi do smanjene aktivnosti fizioloških antikoagulantnih tvari poglavito antitrombina, inhibitora puta tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) i proteina C uglavnom zbog smanjene sinteze i pojačane potrošnje (14). Studija provedena na 21 djetetu s meningokoknom sepsom pokazala je da smanjena razina aktiviranog proteina C pogoršava stanje hiperkoagulabilnosti zbog „down regulacije“ receptora za trombomodulin (18), putem kojih u normalnim uvjetima trombomodulin aktivira protein C i djeluje antikoagulantno. Snižene razine proteina C povezuju se s ranijim smrtnim ishodom u sepsi (19).

Aktivacija upalnog odgovora odvija se kroz dvije faze: fazu upale i fazu koagulacije. Sponu između te dvije faze čine neutrofilni sa svojim izvanstaničnim zamkama (engl. *neutrophil extracellular traps*, NET's). To je dio deoksiribonukleinske kiseline (engl. *deoxyribonucleic acid*, DNA) lokaliziran van stanice koji sadrži tvari za uništavanje bakterija. Međutim, za vrijeme upalnog odgovora u sepsi te zamke ipak oštećuju endotel i tako stimuliraju sljepljivanje trombocita i potiču fazu koagulacije (14). U studiji koja je obuhvaćala 60 djece s meningokoknom sepsom utvrđeno je da je *N. meningitidis* jak induktor neutrofilnih zamki i da su kod oboljele djece one povišene, premda se nisu dovele u vezu s pozitivnim ili negativnim ishodom (20). Obzirom na oprečnost rezultata

dostupnih pretraživanjem literature, zasad se ne može sa sigurnošću reći u kojoj mjeri su NET's povezane s ozbiljnošću meningokokne sepse.

Zaključno, disreguliran imunološki odgovor domaćina na infekciju odgovoran je za niz događaja koji dovode do histološke i funkcionalne promjene inficiranog organizma. Poremećaj srčane funkcije koji vodi u zatajenje srca u septičkom šoku u literaturi je opisan pod različitim nazivima kao što su disfunkcija miokarda, septička kardiomiopatija, depresija miokarda i slično. Sama patofiziologija i razlozi zbog kojih se javlja su složeni i nisu u potpunosti razjašnjeni. Pretpostavka je da nastaju uslijed djelovanja cirkulirajućih citokina koji se luče u proupalnoj fazi u kombinaciji s autonomnim disbalansom i metaboličkim promjenama tijekom šoka. Tome pridonose i kompleksne interakcije na staničnom i molekularnom nivou koje uključuju poremećaj funkcije endotela i adhezijskih molekula, promjene u mitohondrijima, slobodne kisikove radikale i brojne druge čimbenike (21). Dolazi do povećane vaskularne permeabilnosti, vazodilatacije uslijed masivnog otpuštanja dušičnog oksida, a samim time i dilatacije miokarda sa smanjenjem srčane kontraktilnosti i posljedičnom hipotenzijom. U početku raste srčani minutni volumen, međutim kada se kompenzacijski mehanizmi iscrpe dolazi do njegovog pada, uzrokujući vazokonstrikciju na periferiji (22, 23). Parametri koji govore o prognozi utvrđuju se ehokardiografijom, a koristiti može i praćenje dinamike troponina te vrijednost B tipa natriuretskog peptida (21).

#### 4.2. Klinička slika i rano prepoznavanje

Sepsa je hitno stanje u medicini. Pravodobno prepoznavanje simptoma i znakova meningokokne sepse je ključno za naredni tijek bolesti zbog moguće vrlo brze progresije prema letalnom ishodu. Zbog nespecifičnih simptoma koji se javljaju u

početku ove bolesti nije uvijek jednostavno postaviti dijagnozu. Primjerice, zbog uobičajene pojavnosti sporadičnih slučajeva meningokokne infekcije u zimskom dijelu godine nerijetko se desi da se inicijalni simptomi zamijene s gripom (24). Poteškoće s prepoznavanjem inicijalnih znakova mogu se djelomično objasniti činjenicom da je to sve rjeđa bolest i liječnici se rijetko s njome susreću u praksi (25). Klinička slika u mlađe djece može biti potpuno nespecifična za razliku od starije djece i adolescenata, što također doprinosi odgodi detektiranja bolesti (9).

Meningokokna sepsa i meningokokni meningitis, kao najčešći oblici IMB, počinju vrlo sličnim simptomima i katkad se pojavljuju zajedno. Kliničke manifestacije meningokokne sepse bez meningitisa ne razlikuju se u usporedbi na sindrom sepse druge etiologije.

Nekada se patognomoničnim znakom smatrao hemoragični osip, međutim on se javlja relativno kasno u tijeku bolesti, a 25% oboljelih osip nikada ni ne razvije (25). Naime, osip se u pravilu pojavljuje u prvom danu bolesti, ali može biti suptilan, u morfi makule ili makulopapule, nalikovati na urtikariju ili biti rubeoliforman i bljediti na pritisak (1, 4, 24).

Bolest započinje pojavom određenih općih simptomima kao što su vrućica, slabost, mučnina, povraćanje, gubitak apetita ili pak simptomima infekcije gornjih dišnih putova te grloboljom (25). Vrućica tipično nastaje naglo i visoka je, a mogu se javiti zimica i tresavica. Visok febrilitet obično perzistira unatoč primjeni antipiretika (1). Rezultatima retrospektivne studije iz 2006. provedene na uzorku od 448 ispitanika pedijatrijske dobi s meningokoknom bolešću ustanovljeni su rani simptomi koji sugeriraju razvoj sepse. To su izražena mijalgija nogu, hladna stopala i šake te promjena boje kože u smislu bljedoće i marmorizacije. Naime, 72% bolesnika imalo je barem jedan od tri navedena simptoma i to u prosječnom vremenu od osam sati od početka bolesti (25). Prilikom takvog nalaza nužno je provesti detaljan fizikalni pregled s naglaskom na traženje

petehija i ehkimoza. U bolesnika treba odstraniti svu odjeću. Petehije se mogu pojaviti bilogdje na tijelu, no posebno treba provjeriti područja gdje odjevni predmeti pritišću na kožu. U dojenčadi treba provjeriti kožu ingvinalne regije koja je mjesto pritiska pelena. U traganju za hemoragijama treba pregledati sluznicu usne šupljine, nepca i konjunktivu. Petehije su u početku vrlo diskretne, veličine do 2 mm u promjeru ali mogu konfluirati u purpure i ehkimoze, a njihova veličina je važna jer korespondira s jačinom trombocitopenije (4, 24), slika 1. U sklopu općeg statusa provjerava se stanje svijesti, vitalni parametri, koža i zaokružuje se cjelokupni dojam o bolesniku. Srčana frekvencija je uglavnom povišena, krvni tlak snižen, a koža preznojena. Za meningokoknu bolest je suspektna i situacija kada bolesnik odaje dojam težeg bolesnika a što je u diskrepanci s prisutnim simptomima; jednostavnije, kada bolesnik iskusnom liječniku iz nekog razloga „izgleda loše“ (1). Dakako, nužno je ispitati i meningealne znakove (24).



Slika 1. Osip: petehije i ekhimoze (2)

U literaturi je opisana serija slučajeva iz 2018. gdje se ukupno 105 bolesnika s meningokoknom bolesti inicijalno prezentiralo simptomima vezanih uz gastrointestinalni sustav i to bolovima u trbuhu, gastroenteritisom i dijarejom. Zamijećena je češća odsutnost karakterističnog osipa. Iako je navedena prezentacija atipična i rijetka, valja

znati da je moguća, jer može dovesti do obmane liječnika dok stvarno stanje može progredirati. Bolovi u abdomenu su posljedica mezenterične hipoperfuzije (26, 27).

Zaključno, sumnja na ovu bolest temelji se na prethodno navedenim simptomima i znakovima, pogotovo ako neka druga dijagnoza nije evidentna. Pojačan oprez zahtijevaju djeca s poremećenim općim stanjem i kratkom anamnezom bolesti, djeca dojenačke dobi te izrazita zabrinutost roditelja, posebice ako opetovano dolaze liječniku u kraćem vremenskom periodu. Između ostalog, ne smije se zaobići navod iz epidemiološke anamneze o eventualnom kontaktu s oboljelom osobom (1, 28).

#### 4.3. Dijagnostika meningokokne sepsa

Obzirom da meningokokna sepsa zahtijeva hitno liječenje, idealno unutar pola sata od javljanja liječniku, dijagnoza se temelji ponajprije na anamnezi i kliničkom pregledu. Za postavljanje definitivne, etiološke dijagnoze služe mikrobiološke pretrage, za koje ipak treba proći više vremena. Kako bi ishod bio čim bolji postoje definicije i smjernice za sepsu koje olakšavaju taj postupak. Za razliku od adultne sepsa čija je definicija revidirana 2016., definicija sepsa dječje dobi datira iz 2005. i podrazumijeva prisutnost dva ili više kriterija sistemskog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) u kombinaciji sa suspektnom ili dokazanom infekcijom (29). Kriteriji SIRS-a nalaze se u tablici 1.

Tablica 1. Kriteriji za sustavni upalni odgovor u odnosu na dob (30)

Dob	Srčana frekvencija (otkucaji/min)		Frekvencija disanja (udisaji/min)	Broj leukocita (leukociti x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Sistolički krvni tlak (mmHg)
	Tahikardija	Bradikardija			
Rano novorođenačko razdoblje	>180	<100	>50	>34	<59
Kasno novorođenačko razdoblje	>180	<100	>40	>19,5 ili <5	<79
Dojenačko razdoblje	>180	<90	>34	>17,5 ili <5	<75
1-5 godina	>140	<60	>22	>15,5 ili <6	<74
6-12 godina	>130	<60	>18	>13,5 ili <4,5	<83
12-18 godina	>110	<60	>14	>11 ili <4,5	<90

Da bi liječenje započelo, nije nužno zadovoljiti sve parametre predloženih kriterija, već to ovisi o odluci i iskustvu nadležnog liječnika. Multicentrična studija provedena 2015. na 706 bolesnika mlađih od 18 godina s teškom sepsom pokazala je kako gotovo trećina bolesnika ne zadovoljava kriterije zadane konsenzusom iz 2005. godine (31). Također, pretraživanjem literature nailaze se različiti znanstveni radovi u kojima se sugerira potreba za novim istraživanjima čiji bi zaključci dali najoptimalniji pristup prepoznavanju i liječenju sepse u djece (32). Schlapbach LJ. i suradnici izradili su multicentričnu studiju, objavljenu koncem 2017. u kojoj su uspoređivali SOFA (engl. *Sequential Organ Failure Assessment*), SIRS, PELOD-2 (engl. *Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2*) i qSOFA (engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*) kriterije s ciljem evaluacije najboljeg sistema za predviđanje ishoda u djece. Zaključili su da kriteriji SIRS-a nisu dovoljno specifični za identifikaciju djece s povećanim rizikom od mortaliteta, te su preporučili adaptaciju kriterija s trećeg internacionalnog konsenzusa za sepsu i septički šok, poznatijih pod nazivom „Sepsis-3“, kako bi se mogli primijeniti na pedijatrijskoj

populaciji (33). To su i učinili Matics T.J. i Sanchez-Pinto N. prilagodbom SOFA *scora* u p-SOFA (engl. *pediatrics Sequential Organ Failure Assessment*) te su evaluacijom istog, u svom istraživanju na populaciji od 6303 kritično bolesne djece liječene 8711 puta u pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja zaključili da je pSOFA *score* izvrstan bodovni sustav za predviđanje mortaliteta u JIL-u. Usporedbom s drugim bodovnim sustavima (PELOD (engl. *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*), PELOD-2, P-MODS (engl. *Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score*), PRISM III (engl. *pediatric risk of mortality*)) pokazao se boljim ili jednakim. Smatraju da njihova studija daje vrlo obećavajuće rezultate i predlažu daljnju evaluaciju pSOFA (34). Navedena studija nije jedina koja je dala prijedlog kako bi pedijatrijska inačica SOFA skale trebala izgledati. Obzirom da uspostava takve skale čini temelje reviziji definicije sepse u pedijatriji, stručnjaci iz tog područja pozivaju na globalnu suradnju pedijatara intenzivista u odgovoru na taj izazov (35).

Već pri sumnji na meningokoknu sepsu potrebno je uzeti krv za hemokulture ako za to postoje uvjeti i primijeniti antibiotik, a bolesnike nakon inicijalnog zbrinjavanja uputiti na daljnje liječenje u ustanove sekundarne ili tercijarne zdravstvene zaštite (36). Nakon inicijalnog zbrinjavanja, radi se cijela paleta laboratorijskih pretraga koja može dodatno dati uvid u težinu same bolesti. Treba učiniti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, koagulogram, protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) i INR (engl. *international normalized ratio*), glukozu, elektrolite (natrij, kalij, kalcij, fosfati), laktate, ureu i kreatinin, ukupni bilirubin, alanin aminotransferazu (ALT), fibrinogen, D-dimer, prokalcitonin i/ili C-reaktivni protein (1, 30). Prošlogodišnje istraživanje Yoon-a S.H. i suradnika ukazuje kako biomarker presepsin ima veću osjetljivost ali relativno manju specifičnost od spomenuta dva, ali isto tako sugeriraju

opreznju interpretaciju rezultata obzirom da je to prva takva studija koja se tiče pedijatrijske populacije (37).

Nastavno na kliničke i laboratorijske pretrage koje ukazuju na sepsu, slijede mikrobiološke, koje služe za potvrdu dijagnoze.

Zlatni standard u postavljanju etiološke dijagnoze meningokokne bolesti je izolacija *N. meningitidis* iz primarno sterilnog uzorka, krvi ili cerebrospinalnog likvora. Može se punktirati i sinovijalna, pleuralna i perikardijalna tekućina, ali to se u praksi rjeđe susreće. Također, *Najserija* se može izolirati iz brisa nazofarinksa, sputuma ili očne spojnice odnosno iz primarno nesterilnih mjesta, iako to više govori u prilog kliconoštva a ne invazivne bolesti (2, 38). Bitno je u što kraćem roku postaviti definitivnu dijagnozu te utvrditi osjetljivost ili rezistenciju uzročnika na određeni antibiotik u svrhu konvertiranja šire empirijske terapije u užu, kauzalnu terapiju, ako je to moguće. Za to služi laboratorijski uzgoj na selektivnom čokoladnom agaru, na temperaturi od 37°C u atmosferi s 5-10% CO<sub>2</sub> kroz 40-48 sati. Identifikacija se provodi u skladu s pravilima mikrobiološke struke dok se antimikrobna osjetljivost izvodi sukladno aktualnim smjernicama Europskog odbora za testiranje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European committee on antimicrobial susceptibility testing*, EUCAST). Pozitivan nalaz *N. meningitidis* se odmah javlja liječniku telefonom i prije izdavanja nalaza, ne čekajući podatke o minimalnim inhibitornim koncentracijama u sklopu određivanja osjetljivosti na antibiotike (39). Također, u vrlo kratkom vremenu po dolasku uzorka u laboratorij, bojanjem po Gramu i detekcijom Gram-negativnih diplokoaka svjetlosnim mikroskopom može se potvrditi klinička sumnja na meningokoknu bolest (40). Iako je takav pristup visoko specifičan, često nije dovoljno osjetljiv zbog rane primjene antibiotika, stoga se u



današnje vrijeme zlatnim standardom u postavljanju definitivne dijagnoze meningokokne bolesti smatraju molekularne metode. Glavnu ulogu ima lančana reakcija polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) koja može detektirati vrlo male količine bakterijske DNA, a rezultati mogu biti dostupni isti dan. Ne zahtijeva vijabilne bakterije tako da primjena antibiotika ne utječe na performans testa, a osjetljivost i specifičnost su veći (38). U retrospektivnoj studiji na 313 bolesnika pozitivnih na infekciju *N. meningitidis* (potvrđenoj pozitivnim kulturama i/ili PCR-om) utvrđeno je da je PCR najmanje tri puta senzitivnija metoda za detekciju od klasične kultivacije (41). Obzirom da je metoda kvantitativna, može predvidjeti ozbiljne slučajeve i fatalni ishod koji je u korelaciji s težinom bakterijemije, posebice u sepsi. U slučaju negativnih nalaza laboratorijskih kultura, kvantitativni PCR (engl. *quantitative polymerase chain reaction*, qPCR) omogućuje determinaciju serogrupa. To je značajno iz epidemioloških razloga, zbog nadzora nad mogućim epidemijama i kao pomoć u planiranju programa cijepljenja (41). Postoje različiti protokoli za testiranje molekularnim metodama. Prvo se potvrđuje infekcija najserijom detekcijom *ctrA* gena, a nakon toga se identificira serogrupa meningokoka detekcijom gena koji kodiraju specifične enzime na temelju čega je moguće izvršiti grupaciju (40, 42). Unatoč brojnim prednostima, PCR ne može zamijeniti tradicionalne metode uzgoja u laboratorijima jer ne daje podatke o antimikrobnoj osjetljivosti, a mogući su i lažno negativni rezultati u slučaju bakterijskih izolata koji su podložni genskim polimorfizmima (38). Pretraživanjem literature nailazimo na druge obećavajuće dijagnostičke alate u etiološkoj dijagnostici meningokokne bolesti. Napredovanjem tehnika koje se temelje na amplifikaciji bakterijskih nukleinskih kiselina moguće je u vrlo kratkom roku i pomoću jednostavne opreme izvršiti testiranje na meningokoka. Radi se o izotermalnoj amplifikaciji (engl. *Loop-mediated isothermal*

*amplification*, LAMP), metodi koja je brža od PCR-a, a prema podacima iz sistematičnog pregleda literature Waterfielda i suradnika može otkriti manje DNA kopija u odnosu na qPCR, s osjetljivošću koja varira između 84 i 100% te specifičnošću u rasponu od 94-100% (43).

#### 4.4. Liječenje meningokokne sepse

Liječenje meningokokne sepse je složeni medicinski postupak koji uključuje antibiotsku i suportivnu terapiju. Ključno je administrirati antibiotik što je prije moguće. Kod sporadičnih slučajeva meningokokne bolesti inicijalno se uglavnom koristi treća generacija cefalosporina, ceftriakson (100mg/kg na dan, intravenski, svakih 12 sati, najviše 4 g na dan) ili cefotaksim (225-300 mg/kg na dan, intravenski, podijeljeno u tri ili četiri doze, najviše 12 g na dan) (1, 44). Lijek izbora može biti i penicilin G (250000 – 300000 IJ/kg na dan, intravenski ili intramuskularno, u podijeljenim dozama svakih četiri sata, najviše do 24 milijuna IJ na dan) iako se to u praksi rjeđe koristi (23, 44). Po dolasku nalaza koji govore o osjetljivosti uzročnika na pojedini antibiotik terapija se može nastaviti penicilinom, premda je i racionalno primjenjivati cefalosporine do kraja liječenja zbog njihove izrazite efikasnosti, dobre podnošljivosti, dostupnosti i praktičnosti. U prilog cefalosporinima ide i činjenica da 24 sata nakon prve doze bolesnik više nije zarazan, dok onaj liječen penicilinom zahtijeva izolaciju i naknadnu kemoprofilaksu u svrhu eradikacije kliconoštva (1). Međutim, u jednoj studiji provedenoj u Francuskoj pokazalo se da otprilike 2% izolata opserviranih između 2012. i 2015. ima reduciranu osjetljivost na cefalosporine treće generacije, te je sugeriran pojačan nadzor nad tim sojevima kako ne bi došlo do kompromitiranja učinka spomenutih lijekova u liječenju invazivne meningokokne bolesti (45). S druge strane, prvi podaci o rezistenciji N.

meningitidis na penicilin zabilježeni su već 1988. godine (44). Iako rezistencija na antibiotike u terapiji meningokoka ne predstavlja problem te se takvi slučajevi rijetko viđaju, valja imati na umu da postoji mogućnost njihove pojave, posebice u slučaju neuspješnog ili odgođenog liječenja (1, 44). Prema smjernicama za liječenje meningokokne septikemije iz 2018. preporuča se koristiti cefotaksim umjesto ceftriaksona u slučaju primjene infuzija koje sadrže kalcij (7, 46). Također, cefotaksim ima prednost nad ceftriaksonom i u slučaju prerano rođene djece, djece sa žuticom, hipoalbuminemijom ili acidozom jer može pogoršati hiperbilirubinemiju i dovesti do opasnog kernikterusa (47). Trajanje antibiotske terapije ovisi o težini kliničke slike i odgovoru bolesnika te u pravilu iznosi barem sedam dana (1, 7, 44).

U slučaju anamnestičkog podatka o alergiji na beta-laktamske antibiotike potrebno je pažljivo evaluirati jačinu alergijske reakcije i procijeniti što je od veće koristi za bolesnika. Ako je nakon prethodne doze zabilježen osip, beta-laktamski antibiotici nisu kontraindicirani (44, 47). Ukoliko se beta-laktami ne daju, prihvatljiva alternativa je kloramfenikol (100 mg/kg/dan, intravenski, najviše do 4 g na dan).

Sastavni dio liječenja predstavlja i čitav niz suportivnih mjera koje ovise o težini kliničke slike i progresiji bolesti. U djece sa suspektom ili potvrđenom meningokoknom sepsom potrebna je stalna reevaluacija stanja. Glavni neželjeni događaj je razvoj septičnog šoka, stoga je važno rano prepoznati kliničke znakove koji mu idu u prilog. Jedan od njih je promjena tjelesne temperature u smislu vrućice (iznad 38,3°C za djecu staru tri mjeseca i više, odnosno 38°C za djecu ispod tri mjeseca) ili hipotermije (temperatura niža od 36°C), tahikardija, tahipneja, hipotenzija, smanjena punjenost pulsa i produljenje vremena rekapilarizacije (više od 2 sekunde). Tu spada i promjena stanja svijesti te pojava ili progresija petehija odnosno purpura. Poremećen mentalni status u djece

uključuje razdražljivost, neprimjeren plač, pretjeranu pospanost i letargičnost kao i zbunjenost te prekid komunikacije s roditeljima ili zdravstvenim djelatnicima (48). Prilikom takvog nalaza nastoji se brzo nadoknaditi cirkulirajući volumen s ciljem poboljšanja perfuzije tkiva i sprječavanja oštećenja. Prema internacionalnim smjernicama za liječenje septičkog šoka i sa sepsom povezane disfunkcije organa, izdanim u veljači 2020., preporučuje se unutar prvog sata administrirati do 40-60 ml/kg balansiranih kristaloidnih otopina, u dozama od 10-20 ml/kg u brzom bolusu (kroz 5-10 min) do zadovoljavajućeg odgovora (49). Nakon svake infuzije potrebno je ponoviti procjenu stanja kako bi se utvrdilo je li došlo do zadovoljavajućeg odgovora na terapiju (npr. poboljšanje kvalitete pulsa, stanja svijesti, vremena rekapilarizacije ili diureze) ili pak do preopterećenja tekućinom (npr. prisutni galopni ritam ili edem pluća) (48). Bolesnici koji ne odgovaraju na terapiju tekućinom ili im se stanje pogoršava zahtijevaju ranu potporu vazoaktivnim lijekovima, idealno putem centralne vene (48, 49). Međutim, postavljanje centralnog venskog katetera ne smije odgađati resuscitacijske postupke (1). U literaturi se ne nalazi specifična preporuka o tome koji vazoaktivni lijek ili inotrop bi trebalo primjeniti u prvoj liniji prilikom liječenja djece sa septičkim šokom (49). U obzir dolaze adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin te nekatekolaminski inotropi, selektivni inhibitori fosfodiesteraze kao što su milrinon i inamrinon (50). Najčešće se započinje primjenom adrenalina u nižim dozama (0.05-0,3 mcg/kg/min) i tada je njegovo djelovanje pozitivno inotropno i kronotropno, dok u višim dozama izaziva i perifernu vazokonstrikciju. Noradrenalin je selektivniji od adrenalina, ima jači vazokonstrikcijski učinak, a primjenjuje se u dozama od 0.05-1 mcg/kg/min. Dopamin se u septičkom šoku primjenjuje u višim dozama (11-20 mcg/kg/min) izazivajući vazokonstrikciju, iako se prema nekim autorima više ne bi trebao primjenjivati s obzirom da postoje selektivniji

lijekovi (51). Dobutamin u terapijskim dozama između 5-20 mcg/kg/min ostvaruje svoj učinak djelovanjem dominantno na  $\beta_1$  receptore. Općenito, učinci svih navedenih lijekova ovise o dozi te o perfuziji jetre i bubrega u septičkom šoku što izravno utječe na njihovu farmakokinetiku. Čini se da je ključna kontinuirana procjena nakon svake intervencije odnosno prilagodba doze ovisno o individualnom odgovoru u pojedinog bolesnika (50). Prema najnovijim smjernicama, prednost se ipak daje noradrenalinu ili adrenalinu u odnosu na dopamin (49). U slučaju da se unutar sat vremena od primjene katekolamina hemodinamsko stanje bolesnika ne stabilizira indicirano je započeti s primjenom nekatekolaminskih inotropa. U zbrinjavanju bolesnika s meningokoknom bolešću osiguravanje dišnog puta i disanja najčešće nije neophodno prije normalizacije cirkulacije (1). Inicijalno svi bolesnici sa septičkim šokom primaju 100%-tni kisik, ali nakon uspostave odgovarajuće perfuzije saturacija arterijske krvi kisikom ne bi trebala prelaziti 97%, kako bi se izbjegli štetni učinci hiperoksije (A20). U slučaju razvoja akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) preporuča se neki oblik neinvazivne mehaničke ventilacije s visokim pozitivnim krajnjim ekspiratornim tlakom (engl. *positive end-expiratory pressure*, PEEP). Prilikom korištenja neinvazivne mehaničke ventilacije potrebno je često nadziranje stanja bolesnika. Ne postoje jasne smjernice u kojem trenutku bi bolesnika trebalo intubirati, ali je preporučeno izbjegavanje etomidata prilikom intubacije (49).

Daljnji postupci u liječenju sepse i septičkog šoka uključuju korekciju metaboličkih poremećaja i elektrolitnih disbalansa kao što su hipoglikemija, acidoza, hipokalemija, hipokalcemija i hipomagnezemija (1, 47). Dodatna terapija u vidu primjene hidrokortizona ne preporuča se u djece koja prethodno spomenutim postupcima povrate hemodinamsku stabilnost, međutim kod djece koja to ne uspijevaju odluka o primjeni

istog nije jasno definirana (49). Primjećeno je da hidrokortizon u dozi od 1-6 mg/kg može biti od koristi bolesnicima u šoku čije je stanje refrakterno na volumnu ekspanziju i vazoaktivne lijekove, kao i kod bolesnika sa suspektom ili dokazanom adrenalnom insuficijencijom (1, 7). Obzirom da primjena hidrokortizona još uvijek nije dokazano učinkovita i sigurna, ukoliko se primjenjuje u terapiji potrebno je voditi računa o njegovim potencijalno štetnim učincima (51).

Postoje istraživanja koja sugeriraju da korištenje koncentrata proteina C u meningokoknoj sepsi može imati povoljan učinak na ishod bolesti, ali ipak nema dovoljno dokaza za njihovu rutinsku primjenu (44). Naposljetku, nadomjesno bubrežno liječenje, plazmafereza i izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) mogu katkad zauzeti svoje mjesto u terapiji najtežih bolesnika s meningokoknom sepsom odnosno septičkim šokom (1). Štoviše, prema već spomenutim recentnim smjernicama za liječenje septičkog šoka i sa sepsom povezane disfunkcije organa hemofiltracija se preporuča za prevenciju odnosno liječenje volumnog preopterećenja u djece koja ne odgovaraju na terapiju diureticima, dok se venovenski ili venoarterijski ECMO preporuča u djece s ARDS-om i nepopravljivoj hipoksijom ili akutnim srčanim popuštanjem (49). U posljednje vrijeme u terapiji se primjenjuje i postupak ekstrakorporalne hemoadsorpcije citokina poznat pod nazivom CytoSorb®. To je filter za purifikaciju krvi kojim se reduciraju toksične razine proupalnih citokina koje se susreću u bolesnika uslijed citokinske oluje različite etiologije. U retrospektivnoj studiji koja je evaluirala učinke filtera za purifikaciju krvi u bolesnika sa septičkim šokom zamijećeno je značajno smanjenje potrebnih doza vazoaktivnih lijekova, smanjene razine IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$  te smanjenje razina CRP-a, prokalcitonina, serumskih laktata i bilirubina (52).

Razvijeno je nekoliko bodovnih sustava koji služe za predikciju ishoda meningokokne bolesti. Primjerice, procjena težine bolesti po Glasgow skali za meningokoknu septikemiju (engl. *Glasgow meningococcal septicemia prognostic score*, GMSPS) temelji se na evaluaciji sedam elemenata a to su: hipotenzija, razlika rektalne/kožne temperature, deficit baza, koma i akutna deterioracija, odsutnost meningizma te progresija purpurnih lezija (53). Prema jednom istraživanju GMSPS se pokazala kao najadekvatnija skala u procjeni ishoda odnosno identifikaciji fulminantne meningokokcemije. Jednostavna je za uporabu te je zaključeno da djeca koja imaju GMSPS 8 ili više imaju povećan rizik za smrtni ishod (54). Stoga takva djeca moraju biti prebačena i liječena u pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja, a prije transfera potrebno je stabilizirati cirkulaciju te osigurati dišni put i disanje (1). Iako nije potrebno da svi bolesnici s meningokoknom bolešću budu zbrinjavani u jedinicama intenzivne skrbi, ključno je pažljivo monitoriranje vitalnih parametara pogotovo u prvih 24 do 48 sati bolesti.

#### 4.5. Komplikacije i posljedice

U bolesnika s komplikacijama u vidu diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) i purpure fulminans, ARDS-a ili drugih životno ugrožavajućih stanja u sklopu septičkog šoka vjerojatniji je nepovoljni tijek bolesti s posljedičnim smrtnim ishodom ili preživljavanje s trajnim posljedicama (2, 44).

Diseminirana intravaskularna koagulacija je ozbiljna komplikacija meningokokne bolesti. Razvija se uslijed disreguliranog hemostatskog odgovora organizma. Poremećaj prokoagulantnih i antikoagulantnih mehanizama u kombinaciji s disfunkcionalnim endotelom rezultira intravaskularnim formiranjem ugrušaka. Pritom se troše faktori

zgrušavanja i trombociti te dolazi do krvarenja (7). Iako se petehije u meningokoknoj infekciji često javljaju, nalaz koji ide u prilog DIK-u uključuje povećanje njihova broja, konfluiranje u ekhimoze, stvaranje krvnih podljeva oko postavljenih kanila ili krvarenje desni (44). U težim slučajevima, gdje se kompenzatornim mehanizmima hemostatskog sustava ne uspijeva nadoknaditi deplecija trombocita i čimbenika zgrušavanja, može doći do opsežnog krvarenja i tromboze unutarnjih organa, ekstremiteta i centralnog živčanog sustava.

Purpura fulminans, prikazana na slici broj 2., predstavlja tešku kutanu komplikaciju koja se javlja u sklopu DIK-a, a prisutna je u 15 do 25% osoba s meningokokcemijom. Karakterizirana je oštro demarkiranim lezijama ljubičaste boje s eritematoznim rubovima u razini kože, a progresijom može zahvatiti i potkožje, rjeđe mišiće i kost (24). Nerijetko zahtijeva kiruršku intervenciju u smislu debridmana nekrotičnih lezija ili u najgorem slučaju, amputaciju zbog opsežnih i dubokih gangrenoznih promjena (44).



Slika 2. Prikaz dojenčeta s purpustom fulminans (55)

Dijagnoza same diseminirane intravaskularne koagulacije temelji se na kliničkoj slici i abnormalnim nalazima koagulograma, a liječenjem se nastoji spriječiti životno



ugrožavajuće krvarenje (56). U te svrhe, uz terapiju uzročne bolesti, mogu se dati koncentracije trombocita, svježe smrznuta plazma i krioprecipitat čime se nadomještaju potrošeni parametri. Primjenom tvari koje utječu na koagulacijsku kaskadu (heparin, antitrombin III, tkivni aktivator plazminogena, aktivirani protein C) nisu utvrđeni značajni dobrobiti na krajnji ishod (1, 7, 56). Obzirom da još uvijek nema dovoljno snažnih dokaza koji bi podupirali određeni terapijski pravac, liječenje se provodi individualno, uzimajući u obzir dob bolesnika, težinu kliničke slike i primarnu bolest.

Uz DIK; u komplikacijama IMB valja spomenuti i krvarenje u nadbubrežnu žlijezdu. To je rijetka ali fatalna komplikacija uz koju se mortalitet IMB penje do 95% (57). Obostrano krvarenje u nadbubrežne žlijezde poznato je i pod nazivom Waterhouse-Friderichsenov sindrom i kao takav prvi put je bio opisan upravo u bolesnika s meningokoknom sepsom. Na ovo stanje treba posumnjati ukoliko bolesnik u sepsi odnosno šoku ne odgovara na terapiju tekućinama i vazopresorima. Zbog adrenalne insuficijencije javljaju se poremećaji elektrolita (hiponatrijemija i hiperkalijemija) kao posljedica snižene razine mineralokortikoida te hipoglikemija uslijed deplecije glukokortikoida. Pri ocjeni funkcije nadbubrežne žlijezde određuje se razina adrenokortikotropnog hormona (ACTH), kortizola, aldosterona i renina u plazmi. Snižen kortizol i aldosteron, povišen ACTH i renin upućuju na primarnu adrenalnu insuficijenciju. U procjeni krvarenja koristi se ultrazvuk ili CT (engl. *computerized tomography*) ako su bolesnici hemodinamski stabilni. Terapija je suportivna i nadomjesna (58).

Kao dodatna komplikacija IMB može se pojaviti i nozokomijalna pneumonija, bilo kao superinfekcija ili posljedica aspiracije. Uslijed odlaganja imunih kompleksa može doći do artritisa i perikarditisa, koji katkad dovodi do tamponade srca (23, 44).

Meningokokna sepsa ostavlja dugoročne posljedice u dijela izliječenih osoba. Generalno, posljedice svih stanja koje spadaju u invazivnu meningokoknu bolest, mogu se podijeliti u tri grupe: fizičke, neurološke i psihičke. Fizičke podrazumijevaju promjene na koži i lokomotornom sustavu. Na mjestima nekrotičnih kožnih lezija zaostaju ožiljci, a ponekad je neminovna amputacija prstiju ili udova. Najčešće se pojavljuju u sklopu najtežih oblika bolesti, sepse koja progredira u septički šok. Neurološke najčešće uključuju gubitak sluha (djelomični ili potpuni), konvulzije, slabljenje vida i različite motoričke deficite. Navedene sekvele su ipak češće kod meningokoknog meningitisa nego kod sepse bez meningitisa.

Psihičke posljedice očituju se povećanom anksioznošću i poteškoćama s učenjem, što dovodi do pada samopouzdanja i na taj način negativno utječu na sveukupnu kvalitetu života, kako samog bolesnika tako i njegove obitelji. Posljedice su izraženije i češće u pedijatrijskoj dobi nego u odrasloj, a opisane su kod svih oblika IMB (59).

## 5. Prevencija

Preventivne mjere meningokokne bolesti uključuju antimikrobnu kemoprofilaksu identificiranih bliskih kontakata oboljele osobe i vakcinaciju. Također, važno je kontinuirano provoditi opće, nespecifične mjere sprječavanja kapljično prenosivih infekcija te ako je moguće, izbjegavati prethodno navedene rizične čimbenike. N. meningitidis može se širiti putem krupnih kapljica respiratornog sekreta raspršenih u zraku, veličine oko pet mikrona, na udaljenosti od jednog do dva metra od izvora zaraze. Shodno tome, bolesnici se uglavnom smještaju u izolaciju.

### 5.1. Kemoprofilaksa

Prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti kemoprofilaksa meningokokne infekcije je u Republici Hrvatskoj obavezna u bliskih kontakata oboljele osobe. Kemoprofilaksu indicira epidemiolog na temelju epidemiološkog izvida u prijavljenih slučajeva. Uglavnom su bliski kontakti članovi zajedničkog kućanstva i članovi kolektiva kojem pripada oboljela osoba, primjerice vrtićka grupa ili školski razred, te osobe direktno izložene oralnim sekretima oboljele osobe prilikom ljubljenja ili hranjenja neposredno prije ili za vrijeme trajanja bolesti. Najuzi članovi obitelji odnosno pratnja bolesnika zaprima kemoprofilaksu odmah po prijemu oboljelog u bolnicu, posebice ako su bili u dužem kontaktu. Incidencija bolesti kod navedenih skupina je 500 do 800 puta veća od incidencije u općoj populaciji. Velika većina sekundarnih slučajeva javlja se unutar 10 dana od ekspozicije. Međutim, najidealnije je administrirati antimikrobnu profilaksu unutar 24 sata od kontakta s oboljelim (2, 44). Lijekovi izbora koji se pritom koriste su rifampicin, ciprofloksacin i ceftriakson. Najčešće se koristi rifampicin, peroralno, u dozi od 10mg/kg (u novorođenačkoj dobi 5 mg/kg) svakih 12 sati kroz dva

dana. Učinkovit je u eradikaciji kliconoštva, iako postoje podaci o rezistenciji pojedinih sojeva. Vrijedna alternativa je ciprofloksacin zbog jednostavnosti u smislu jednokratne primjene (tableta od 500mg), ali je u pedijatrijskoj dobi kontraindiciran. Čini se da ceftriakson ima najviše prednosti. Podjednako je učinkovit u eradikaciji kliconoštva kao i prethodna dva lijeka, a može se koristiti u svakoj dobi kao i kod trudnica. Primjenjuje se jednokratno intramuskularno, u dozi od 125mg kod djece mlađe od 15 godina odnosno 250mg kod odraslih (60). Nakon kemoprofilakse osobe treba educirati o osnovnim simptomima bolesti i sugerirati da se jave liječniku u slučaju da ih primijete. Antimikrobna profilaksa većinom nije potrebna ako je kontakt s oboljelim bio kratak. Sukladno tome, profilaksa zdravstvenih djelatnika rutinski nije indicirana, osim u slučaju doticaja sa sekretom prilikom intubacije, sukcije ili nekih drugih postupaka (44).

## 5.2. Vakcinacija

Povijesno gledano, razvoj cjepiva krenuo je šezdesetih godina proteklog stoljeća. Najprije je razvijeno cjepivo protiv serogrupe C, na temelju pročišćenih kapsularnih polisaharidnih antigena meningokoka. Dvadesetak godina kasnije napravljeno je i tetravalentno polisaharidno ACYW cjepivo (61). Obzirom da postoji značajna homolognost kapsularnog polisaharida serogrupe B s humanim tkivom, temeljem tih antigena nije bilo moguće proizvesti cjepivo, zbog izglednog autoimunog potencijala (12). Iako kratkoročno učinkovita i sigurna, polisaharidna cjepiva su potisnuta iz uporabe. Razlog tome je nemogućnost stvaranja dugotrajne imunosti, vrlo slaba učinkovitost u mlađih od dvije godine, koji su ujedno najpogođenija dobna skupina, te nedjelotvornost u smislu eradikacije kliconoštva. Nedostaci su prevladani konjugiranjem odnosno spajanjem kapsularnog polisaharida s proteinskim nosačem, primjerice difterija

ili tetanus toksoidom (61). Danas na tržištu postoje tetravalentna proteinsko-polisaharidna konjugirana ACWY cjeviva koja se razlikuju po sastavu odnosno konjugatu, a postoje i manje razlike u donjoj dobnoj granici za primjenu. Također, dostupna su i monovalentna cjeviva protiv serogrupa A i C. Cjepivo protiv serogrupe C raspoloživo je i u kombinaciji s cjepivom protiv Haemophilusa influenzae tip b, a postoji i kombinacija CY+Hib. Razvoj cjeviva protiv meningokoka grupe B zaostajao je zbog spomenute sličnosti s ljudskim tkivom, točnije s adhezijskim molekulama na neuronima. Pokušaj izrade cjeviva na temelju vezikla vanjske membrane pokazala su se usko specifičnima, samo za određen soj, a samim time i usko primjenjiva u populaciji. Međutim, kreiranje cjeviva protiv serogrupe B omogućeno je poznavanjem cjelokupnog genoma bakterije i korištenjem metoda reverzne vakcinologije. Identifikacijom antigena koji izazivaju stvaranje baktericidnih protutijela stvoreno je četverokomponentno 4cMenB cjepivo, u Europi registrirano pod nazvom Bexsero®. Cjepivo se sastoji od dva antigena koji djeluju tako da inhibiraju sustav komplementa (protein koji veže heparin i protein koji veže faktor H), zajedno s molekulom odgovornom za adheziju (najserijski adhezin A) te porinom A koji je sastavni dio vezikla vanjske membrane (12). Proizvedeno je krajem 2014. godine, a Velika Britanija ga je uvela u nacionalni imunizacijski program (NIP) u rujnu 2015. U istraživanju koje je pratilo utjecaj cjeviva na epidemiologiju pokazalo se da cjepivo stvara dobar imunološki odgovor te je utvrđeno smanjenje incidencije meningokokne bolesti uzrokovane serogrupom B za 75% u skupini koja je primila cjepivo u roku godine dana od uvođenja. Pokazalo se da pruža zaštitu najmanje dvije godine nakon primitka cjeviva u tri doze (62). S druge strane, studija provedena u Australiji na gotovo 25 tisuća adolescenata, bavila se utjecajem 4CmenB cjeviva na kliconoštvo patogenih sojeva N. meningitidis. Rezultati su pokazali kako ne postoji značajan efekt cjeviva na eradikaciju

kliconoštva (63). Obzirom da je u Europi meningokokna bolest najvećim dijelom uzrokovana Neisseriom meningitidis serogrupe B, to cjepivo svakako predstavlja važan iskorak u prevenciji i dinamici bolesti. Istodobno, da se naslutiti potreba za poboljšanjem njegovih karakteristika. U Sjedinjenim Američkim Državama je na sličan način razvijeno cjepivo protiv meningokoka grupe B, poznato pod nazivom Trumenba®. Predviđeno je za djecu stariju od 10 godina (12).

Neka od navedenih dostupnih cjepiva protiv meningokoka registrirana su samo u Europi, neka samo u Sjedinjenim Američkim Državama. Cjepivo protiv serogrupe A koristi se u Africi. Općenito, koncepti cijepjenja i imunizacijski programi razlikuju se od zemlje do zemlje. U Hrvatskoj cijepjenje protiv meningokoka nije uvršteno u NIP. U preporukama Centra za kontrolu i prevenciju bolesti stoji da bi cjepivo trebali primiti svi adolescenti, dok se za mlađu djecu i odrasle preporuča cijepiti one pod povećanim rizikom (64).

Cjepivo se također preporuča svima koji putuju u hiperendemska područja. Ne postoje specifične kontraindikacije za cijepjenje. Nuspojave su učestale ali blagog karaktera, najčešće se radi o lokalnoj reakciji ili povišenju tjelesne temperature. Djeci se može dati profilaktički paracetamol (12).

## 6. Rasprava

Slijedom iznesenih podataka o izabranoj temi može se primijetiti kako je meningokoknu sepsu kao zasebnu kliničku manifestaciju invazivne meningokokne bolesti teško opisivati ne referirajući se povremeno na druge oblike bolesti odnosno bolest u cjelini. To se prvenstveno odnosi na dijelove u kojima se govori o epidemiološkim karakteristikama i mjerama prevencije, što ne čudi, budući da se radi o istom uzročniku. Opisane preventivne mjere, odnosno opseg njihove provedbe izravno utječu na epidemiologiju same bolesti, iz čega proizlazi da je incidencija na globalnoj razini raznolika. Čini se da razlog tome leži u varijacijama imunizacijskih programa među državama, definiranju rizičnih skupina, kao i pojava epidemija u određenim područjima. Konkretno, incidencija je u razvijenim zemljama vrlo niska. Naposljetku, činjenice proizašle iz epidemioloških studija doprinose boljem razumijevanju i daljnjem planiranju strategija za sprječavanje i suzbijanje opisane bolesti.

Međutim, kada je riječ o mortalitetu, unatoč suvremenim terapijskim pristupima, nije došlo do značajnih promjena unatrag pedesetak godina (1). U znanstvenim istraživanjima ističe se važnost ranog prepoznavanja meningokokne sepse kako bi se što prije započelo s potrebnim liječenjem. Iako su simptomi u početku nespecifični, izgleda da jaki bolovi u nogama najviše među svima pobuđuju sumnju na ovo stanje. Poželjno je o tome educirati roditelje djeteta. Bolest može u kratkom periodu promijeniti svoj karakter i ozbiljnost, stoga je opravdano administrirati antibiotik (ceftriakson) već pri najmanjoj sumnji. Metoda kojom se utvrđuje etiološka dijagnoza bolesti ovisna je infrastrukturi i dostupnim resursima pojedine institucije. Pored svega, u recentnijim člancima se sve više naglašava kako su kriteriji i sama definicija sepse za pedijatrijsku

populaciju nedovoljno precizni te da nepodudarnost između kliničke i istraživačke definicije dovodi do poteškoća u implementaciji rezultata istraživanja u svakodnevni rad.

## 7. Zaključci

- Rano prepoznavanje bolesnika s bilo kojim oblikom IMB važno je kako bi se što prije inicirala antibiotska terapija i poboljšao ishod bolesti.
- Osip koji se javlja isprva nije petehijalan i može blijediti na pritisak, a u nekih bolesnika se uopće ne javlja.
- Iako se radi o rijetkoj bolesti, zbog visoke smrtnosti, učestalosti komplikacija i težine posljedica koje može ostaviti u preživjelih, meningokokna sepsa i dalje predstavlja javnozdravstveni problem.
- Meningokokna sepsa kao i ostali oblici IMB mogu se prevenirati cijepljenjem.
- Potrebne su precizne smjernice o tome koga i kada treba cijepiti, kako bi se incidencija bolesti svela na minimum.



## 8. Sažetak

Meningokokna sepsa spada u skupinu invazivnih meningokoknih bolesti i zbog svoje naravi oduvijek je izazivala poseban oprez među kliničarima. Uzrokovana je gram negativnim diplokokom, *Neisseriom meningitidis* i to najčešće serogrupama A, B, C, X, Y i W135. Zahvaljujući raznovrsnim čimbenicima virulencije meningokok vrlo uspješno savladava imunološke napore organizma domaćina i uzrokuje bolest koja najčešće pogađa djecu dojenačke dobi. Klinička slika u početku ove bolesti nije specifična. Hemoragični osip koji se nekada smatrao patognomoničnim znakom ne razvija se u gotovo četvrtine bolesnika, a isprva ne mora biti petehijalan niti blijediti na pritisak. Simptomi koji sugeriraju razvoj sepse uključuju jake bolove u nogama, hladne okrajine te blijedu i marmoriziranu kožu. Liječenje predstavlja složeni medicinski postupak koji uključuje antibiotsku i suportivnu terapiju. S obzirom da bolest može u kratkom periodu promijeniti svoj karakter i ozbiljnost, opravdano je administrirati antibiotik (ceftriakson) već pri najmanjoj sumnji. Iako se radi o rijetkoj bolesti, zbog visoke smrtnosti, učestalosti komplikacija i težine posljedica koje može ostaviti u preživjelih, meningokokna sepsa i dalje predstavlja javnozdravstveni problem. Usprkos postojanju učinkovitih cjepiva, u Hrvatskoj se primarna prevencija aktivnom imunizacijom ne provodi rutinski, odnosno nije sastavnica aktualnog kalendara cijepljenja. Cilj ovog rada jest osvijestiti činjenicu da u diferencijalno dijagnostičkom razmišljanju kod nejasnog febrilnog stanja u djeteta s poremećenim općim stanjem uvijek treba imati na umu meningokoknu bolest.

Ključne riječi: meningokokna sepsa; *Neisseria meningitidis*; septički šok;

## 9. Summary

Meningococcal sepsis belongs to the group of invasive meningococcal diseases and due to its nature has always caused special caution among clinicians. It requires urgent recognition of symptoms and adequate care, often in intensive care units. It is caused by gram-negative diplococci, *Neisseria meningitidis*, most often in serogroups A, B, C, X, Y and W135. Due to various virulence factors, meningococcus very successfully overcomes the immune efforts of the host. The disease most commonly affects infants. The clinical presentation at the beginning of the disease is not specific. Hemorrhagic rash once considered a pathognomonic sign, does not develop in nearly a quarter of patients, and may not initially be petechial. Symptoms that suggest the development of sepsis include severe pain in the legs, cold extremities and pale skin. Treatment includes complex medical procedures like antibiotic and supportive therapy. Since the disease can change its character and severity in a short period of time, it is rational to administer an antibiotic (ceftriaxone) even if there is slightest suspicion. Despite the fact that it is a rare disease, due to high mortality, frequency of complications and severity of the consequences in survivors, meningococcal sepsis remains a public health concern. In Croatia primary prevention by active immunization is not carried out routinely, it is not a component of the current vaccination calendar. The aim of this paper is to raise awareness of the fact that meningococcal disease should always be kept in mind in differential diagnostic thinking in case of unclear febrile condition in a child with a poor general condition.

Key words meningococcal sepsis; *Neisseria meningitidis*; septic shock.

## 10. Literatura

- (1) Roglić S, Miše B, Tešović G. Klinička slika i liječenje meningokokne bolesti. *Infektološki glasnik* [Internet]. 2014. [citirano 6.4.2020.]; 2014;34(2):75-82. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/133461>
- (2) Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. *Infektologija*. 1 izd. Zagreb: Profil; 2006.
- (3) Hollingshead S, Tang CM. An Overview of Neisseria meningitidis. *Methods Mol Biol* [Internet]. 16.3.2019. [citirano 25.5.2020.]; 1969:1–16. Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9202-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9202-7_1)
- (4) Batista RS, Gomes AP, Dutra Gazineo JL, Balbino Miguel PS, Santana LA, Oliveira L, et al. Meningococcal disease, a clinical and epidemiological review. *Asian Pac J Trop Med*. 2017;10(11):1019-29.
- (5) European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease annual epidemiological report for 2017. *Annu Epidemiol Rep Commun Dis Eur* [Internet]. 24.4.2019. [citirano: 4.5.2020.] Dostupno na: [http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf](http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf)
- (6) Ecdc.europa.eu [Internet]. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. [citirano: 4.5.2020.] Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease/surveillance-and-disease-data/atlas>
- (7) Sarfatti A, Nadel S. Management of meningococcal disease. *Paediatr Child Health* [Internet]. 27.2.2019. [citirano: 27.4.2020.]; 2019;29(5):195-204. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.02.001>

- (8) Apicella M. Epidemiology of Neisseria meningitidis infection. U: UpToDate, Tunkel AR, Kaplan SL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 2.5.2020.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-neisseria-meningitidis-infection?topicRef=1274&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-neisseria-meningitidis-infection?topicRef=1274&source=see_link)
- (9) Bosis S, Mayer A, Esposito S. Meningococcal disease in childhood: Epidemiology, clinical features and prevention. J Prev Med Hyg. 2015;56(3):E121-4
- (10) Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 11.11.2010. [citirano 4.5.2020.]; 2010;10(12):853-61. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70251-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70251-6)
- (11) Zekan Š. Invazivna meningokokna bolest u osoba zaraženih HIV-om – povećani rizik ili logična pretpostavka. Infektološki Glas. 2014;34(2):93-5.
- (12) Roglić S. Meningokokna bolest i mogućnost zaštite protiv meningokoka [PowerPoint prezentacija]. Zagreb: Zavod za infektivne bolesti djece, Klinika za infektivne bolesti „DrFran Mihaljević“;2018 - [citirano 15.05. 2020.] Dostupno na: <https://cji.com.hr/portfolio-item/563/>
- (13) Jack DL, Cole J, Naylor SC, Borrow R, Kaczmarski EB, Klein NJ, et al. Genetic Polymorphism of the Binding Domain of Surfactant Protein-A2 Increases Susceptibility to Meningococcal Disease. Clin Infect Dis. 2006;43(11):1426-33.
- (14) Boeddha NP, Bycroft T, Nadel S, Hazelzet JA. The Inflammatory and Hemostatic Response in Sepsis and Meningococemia. Crit Care Clin. 2020;36(2):391-9.
- (15) Apicella M. Microbiology and pathobiology of Neisseria meningitidis. U:UpToDate, Tunkel AR, Kaplan SL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [citirano

5.4.2020.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/microbiology-and-pathobiology-of-neisseria-meningitidis?search=neisseria%20meningitidis&topicRef=1274&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/microbiology-and-pathobiology-of-neisseria-meningitidis?search=neisseria%20meningitidis&topicRef=1274&source=see_link)

(16) Coureuil M, Join-Lambert O, Lécuyer H, Bourdoulous S, Marullo S, Nassif X. Pathogenesis of meningococemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(6).

(17) Muszynski JA, Nofziger R, Moore-Clingenpeel M, Greathouse K, Anglim L, Steele L et al. Early immune function and duration of organ dysfunction in critically ill children with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(3):361–9.

(18) Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med.* 2001; 345(6):408-16.

(19) Macias WL, Nelson DR. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32(5 Suppl):223-8.

(20) Hoppenbrouwers T, Boeddha NP, Ekinci E, Emonts M, Hazelzet JA, Driessen GJ, et al. Neutrophil Extracellular Traps in Children with Meningococcal Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(6):e286–91.

(21) Mosler D, Premužić Meštrović I, Cavrić G, Počanić D. Poremećaj funkcije miokarda u teškoj sepsi i septičkom šoku. *Cardiologia Croatica* [Internet]. 2014. [citirano: 13.6.2020.]; 2014;9(7-8):299-305. Dostupno na: <https://doi.org/10.15836/ccar.2014.299>

(22) Baršić B, Krajinović V. Sepsa - patogeneza, klinička slika i liječenje. *Medix* [Internet]. 2005. [citirano 7.4.2020.]; 2005;11(58):39-42. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/7674>

(23) Fernandez-Frackelton M. Meningococemia. U: Walls R, eds. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. 9th ed. Vol. 2. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p 1573-97.

(24) Apicella M. Clinical manifestations of meningococcal infection. U: UpToDate, Tunkel AR, Edwards MS ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 7.4.2020.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinicalmanifestations-of-meningococcalinfection?search=clinical%20manifestation%20menigococcal&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinicalmanifestations-of-meningococcalinfection?search=clinical%20manifestation%20menigococcal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

(25) Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet. 2006;367(9508):397-403.

(26) Cheddani H, Desgabriel AL, Coffin E, Taha MK, Verdet C, Bachmeyer C, et al. No Neck Pain: Meningococemia. Am J Med [Internet]. 15.8.2017. [citirano: 7.4.2020.]; 2018;131(1):37-40. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.08.002>

(27) Guiddir T, Gros M, Hong E, Terrade A, Denizon M, Deghmane AE, et al. Unusual Initial Abdominal Presentations of Invasive Meningococcal Disease. Clin Infect Dis. 2018;67(8):1220-7.

(28) Yung AP, McDonald MI. Early clinical clues to meningococcaemia. Med J Aust. 2003;178(3):134-7.

(29) Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005;6(1):2-8.

(30) Pomerantz WJ, Weiss SL. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in children: Definitions, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. U:

UpToDate, Torrey SB, Kaplan SL, Randolph AG ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 10.4.2020.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/systemic-inflammatory-response-syndrome-sirs-and-sepsis-in-children-definitions-epidemiology-clinical-manifestations-anddiagnosis?search=sepsis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2745623](https://www.uptodate.com/contents/systemic-inflammatory-response-syndrome-sirs-and-sepsis-in-children-definitions-epidemiology-clinical-manifestations-anddiagnosis?search=sepsis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2745623)

(31) Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, Kane JM, Rodriguez-Nunez A, Hsing DD, et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. Crit Care [Internet]. 2015. [citirano: 10.4.2020.]; 2015;19(1):1-10. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1055-x>

(32) Schlapbach LJ. Pediatric sepsis. Curr Opin Infect Dis. 2019;32(5):497–504.

(33) Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. Intensive Care Med [Internet]. 19.12.2017. [citirano: 10.04.2020.]; 2018;44(2):179-88. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5021-8>

(34) Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children. JAMA Pediatr. 2017;171(10):1-9.

(35) Kawasaki T, Shime N, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D, et al. Paediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the world-wide collaboration for consensus. Intensive Care Med [Internet]. 27.4.2018. [citirano 11.4.2020.]; 2018;44(6):995-7. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5188-7>

(36) Mardešić D, Barić I, Barišić N, Batinić D, Begović D, Benjak V, et. al. Pedijatrija. 8 izd. Zagreb: Školska knjiga; 2013.

(37) Yoon SH, Kim EH, Kim HY, Ahn JG. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: A systemic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2019;19(1):1-11.

(38) Apicella M. Diagnosis of meningococcal infection. U: UpToDate, Tunkel AR, Edwards MS ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 8.4.2020.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-meningococcal-infection?search=meningococcemia&source=search\\_result&selectedTitle=5~42&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-meningococcal-infection?search=meningococcemia&source=search_result&selectedTitle=5~42&usage_type=default&display_rank=5)

(39) Pristaš I, Abram M, Bubonja Šonje M, Tićac B, Vučković D, Tambić Andrašević A. Bakteriološka dijagnostika infekcija dišnog sustava: smjernice za mikrobiološku dijagnostiku Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju Hrvatskog liječničkog zbora [Internet]. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju; 2015 - [citirano 15.05.2020.] Dostupno na: <http://www.hdkm.hr/wp-content/uploads/2015/03/Smjernice-HDKM-final-ver2.pdf>

(40) Bukovski S, Jelić M, Gužvinec M. Mikrobiološka dijagnostika invazivne meningokokne bolesti u Hrvatskoj – jesu li standardne metode i danas optimalne metode. Infektološki glasnik [Internet]. 2014. [citirano: 18.04.2020.]; 2014;34(2):83-91. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/133463>

(41) Guiducci S, Moriondo M, Nieddu F, Ricci S, De Vitis E, Casini A, et al. Culture and real-time polymerase chain reaction sensitivity in the diagnosis of invasive meningococcal disease: Does culture miss less severe cases? PLoS One. 2019;14(3):1-14.



(42) Millar BC, Banks L, Bourke TW, Cunningham M, Dooley JSG, Elshibly S, et al. Meningococcal Disease Section 3: Diagnosis and Management: MeningoNI Forum. Ulster Med J [Internet]. 30.5.2018. [citirano: 18.4.2020.] 2018;87(2):94-8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5974663/> .

(43) Waterfield T, Fairley D, Blackwood B, McKenna J, Shields MD. A systematic review of the diagnostic accuracy of Loop-mediated-isothermal Amplification (LAMP) in the diagnosis of invasive meningococcal disease in children. BMC Pediatr. 2019;19(1):1-8.

(44) Apicella M. Treatment and prevention of meningococcal infection. U: UpToDate, Tunkel AR, Edwards MS ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 27.4.2020.] Dostupno na: [uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-meningococcal-infection?search=treatment%20of%20meningococcal%20sepsis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-meningococcal-infection?search=treatment%20of%20meningococcal%20sepsis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

(45) Deghmane AE, Hong E, Taha MK. Emergence of meningococci with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins. J Antimicrob Chemother. 2017;72(1):95-8.

(46) Nice.org [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence, ISBN: 978-1-4731-3113-2 [ažurirano 4.10.2018.; citirano 27.4.2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551004/>

(47) Nice.org [Internet]. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management. [citirano: 27.4.2020.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG102>

(48) Weiss SL, Pomerantz WJ. Septic shock in children: Rapid recognition and initial resuscitation (first hour). U: UpToDate, Randolph AG, Torrey SB, Kaplan SL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 27.4.2020.] Dostupno na:

[https://www.uptodate.com/contents/septic-shock-in-children-rapid-recognition-and-initial-resuscitation-first-hour?search=septic%20shock&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/septic-shock-in-children-rapid-recognition-and-initial-resuscitation-first-hour?search=septic%20shock&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

(49) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Executive summary: surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020;46(2).

(50) Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med.* 2017;45:1061–93.

(51) Dessardo S, Dessardo NS, Peter B. Hipotenzija i šok u novorođenčeta. *Paediatr Croat Suppl.* 2011;55(SUPPL. 1):222–6.

(52) Mehta Y, Mehta C, Kumar A, George JV, Gupta A, Nanda S, et al. Experience with hemoadsorption (CytoSorb®) in the management of septic shock patients. *World J Crit Care Med* 2020;9(1):1-12.

(53) Siddiqui JA, Gulick PG. Meningococemia. [ažurirano: 15.1.2020.]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls; 2020 [citirano 4.4.2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534849/>

(54) Riordan AF, Marzouk O, Thomson AP, Sills JA, Hart AC. Prospective validation of the Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score. Comparison with other scoring methods. *Eur J Pediatr.* 2002;161(10):531–7.

(55) Medeiros I, Reis Melo A, Baptista V, Ribeiro A. Meningococemia: rare but life-threatening. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:1-2.

(56) Wong W, Glader B. Disseminated intravascular coagulation in infants and children. U: UpToDate, Mahoney DH ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [citirano 11.5.2020.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/disseminated-intravascular-coagulation-in-infants-and-](https://www.uptodate.com/contents/disseminated-intravascular-coagulation-in-infants-and-children?search=dic%20in%20infants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

[children?search=dic%20in%20infants&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/disseminated-intravascular-coagulation-in-infants-and-children?search=dic%20in%20infants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

(57) Gentile G, Amadasi A, Bailo P, Boracchi M, Maciocco F, Marchesi M, et al. The importance of the postmortem interval for the diagnosis of Waterhouse Friderichsen syndrome by *Neisseria meningitidis* in a series of forensic cases. *Autops Case Reports*. 2019;9(3).

(58) Karki BR, Sedhai YR, Bokhari SRA. Waterhouse-Friderichsen Syndrome. [ažurirano: 3.12.2019.] U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citirano 11.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551510/>

(59) Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, Beck E, Meszaros K, Koerber F. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther*. 2018;7(4):421–38.

(60) Jurić D, Roglić S, Miletić Medved M, Bukovski S. Postekspozicijska profilaksa meningokokne bolesti. *Infektoloski Glas*. 2014;34(2):105–10.

(61) Domingo P, Pomar V, Mauri A, Barquet N. Standing on the shoulders of giants: two centuries of struggle against meningococcal disease. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 30.4.2019. [citirano: 24.5.2020.]; 2019;19(8):e284-94. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30040-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30040-4) .

(62) Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med.* 2020;382(4):309-17

(63) Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM et.al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med.* 2020;382(4):318-27.

(64) Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and Preventable Diseases. [Internet]. Atlanta, GA: U.S Department of Health and Human Services. [ažurirano 26.7. 2019.; citirano 24.5.2020.] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/hcp/who-vaccinate-hcp.html>

## 11. Životopis

Klara Pospiš rođena je 12.09.1995. u Zaboku. Nakon završetka Osnovne škole Side Košutić u Radoboju, upisuje opći smjer gimnazije u Srednjoj školi Krapina. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja 2013. upisuje integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Tijekom studija sudjeluje aktivno i pasivno na nekoliko kongresa i edukativnih radionica. U ak. godini 2018./2019. sudjeluje na *Twining* međunarodnoj razmjeni studenata u Amsterdamu. Služi se engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu.