

Mikrobiološki i klinički aspekti sepse

Lopac, Marijana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:184:448950>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



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

Marijana Lopac

MIKROBIOLOŠKI I KLINIČKI ASPEKTI SEPSE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Marijana Lopac

MIKROBIOLOŠKI I KLINIČKI ASPEKTI SEPSE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentorica rada: prof. dr. sc. Maja Abram, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____ pred povjerenstvom
u sastavu:

1. prof. dr. sc. Darinka Vučković, dr. med.
2. prof. dr. sc. Marina Bubonja Šonje, dr. med.
3. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.

Rad sadrži 46 stranica i 26 literaturnih navoda.

ZAHVALA

*Zahvaljujem dragoj mentorici prof. dr. sc. Maji Abram, dr. med. na pomoći i pristupačnosti
prilikom izrade diplomskog rada.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji na razumijevanju i podršci koju su mi pružili tijekom svih šest
godina studiranja. Posebno hvala mojim roditeljima koji su uvijek bili tu za mene s riječima
podrške i ohrabrenja kada je bilo najteže.*

Hvala Vam što ste vjerovali u mene!

SADRŽAJ RADA

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	3
3.1. DEFINICIJA SEPSE	3
3.1.1. Stara definicija sepse	3
3.1.2. Nova definicija sepse	3
3.2. EPIDEMIOLOGIJA SEPSE	4
3.3. ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ SEPSE	5
3.4. ETIOLOGIJA SEPSE	6
3.4.1. Domicilna sepsa	7
3.4.2. Sepsa povezana sa zdravstvenom skrbi	7
3.4.3. Novorođenačka sepsa	8
3.4.4. Najčešći uzročnici sepse	8
3.4.4.1. Enterobacterales.....	9
3.4.4.2. Pseudomonas aeruginosa i Acinetobacter baumannii.....	10
3.4.4.3. Streptococcus pneumoniae.....	11
3.4.4.4. Streptococcus pyogenes.....	12
3.4.4.5. Neisseria meningitidis.....	13
3.5. PATOGENEZA SEPSE	14
3.5.1. Sindrom sistemskog upalnog odgovora	17
3.5.2. Sindrom višestrukog organskog zatajenja	18
3.5.3. Septički šok	19
3.6. KLINIČKA SLIKA SEPSE	20
3.7. DIJAGNOZA SEPSE	25
3.7.1. Laboratorijski nalazi	25
3.7.1.1. Prokalcitonin.....	26
3.7.1.2. C-reaktivni protein.....	27
3.7.1.3. Interleukin-6.....	27
3.7.2. Slikovne pretrage	27
3.7.3. Mikrobiološka dijagnostika	28
3.7.3.1. Hemokultura.....	28
3.7.3.1.1. Indikacije.....	28

3.7.3.1.2. <i>Vrijeme uzimanja uzorka</i>	29
3.7.3.1.3. <i>Setovi hemokultura</i>	30
3.7.3.1.4. <i>Mjesto uzimanja uzorka</i>	31
3.7.3.1.5. <i>Tehnika prikupljanja uzorka</i>	31
3.7.3.1.6. <i>Volumen krvi</i>	32
3.7.3.1.7. <i>Inkubacija</i>	32
3.8. LIJEČENJE SEPSE	33
3.8.1. Održavanje hemodinamike	34
3.8.2. Antimikrobno liječenje	35
3.8.3. Kirurški zahvati	36
3.8.4. Diseminirana intravaskularna koagulacija	36
4. RASPRAVA	36
5. ZAKLJUČCI	38
6. SAŽETAK	39
7. SUMMARY	40
8. LITERATURA	42
9. ŽIVOTOPIS	46

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ABS – acido-bazni status

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (engl. Acquired immunodeficiency syndrome)

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

ATP – adenzin-trifosfat

°C – Celzijev stupanj

CD14 – engl. cluster of differentiation 14

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjuterizirana tomografija

CVK – centralni venski kateter

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

DKS – diferencijalna krvna slika

GCS – engl. Glasgow Coma Scale

HACEK – Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella

IL-1 – interleukin-1

IL-6 – interleukin-6

IL-10 – interleukin-10

INR – engl. International Normalized Ratio

JIL – Jedinica intenzivnog liječenja

KBC – Klinički bolnički centar

KKS – kompletna krvna slika

kPa – kilopaskal

L – litra

mg/dL – miligram po decilitru

min – minuta

mL – mililitar

mL/kg/h – mililitar po kilogramu u satu

mm³ – kubični milimetar

mmHg – milimetar živina stupca

mmol/L – milimol po litri

μmol/L – mikromol po litri

MODS – engl. Multiple Organ Dysfunction Syndrome

MOFS – engl. Multiple Organ Failure Syndrome

MR – magnetska rezonancija

NO – dušikov monoksid

pCO₂ – parcijalni tlak ugljičnog dioksida

PCT – prokalcitonin

PIRO – Predispozicija, Infekcija, Response, Organska disfunkcija (engl. predisposition, infection (or insult), response, organ dysfunction)

% – postotak

qSOFA – engl. quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score

SARS-CoV-2 – engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SD – standardna devijacija

SE – sedimentacija eritrocita

SIRS – sindrom sistemskog upalnog odgovora (engl. Systemic Inflammatory Response Syndrome)

SOFA – engl. Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score

spp. – species pluralis, označava više vrsta navedenog roda

SVZ – sindrom višeorganskog zatajenja

TFPI – inhibitor aktivacije tkivnog čimbenika (engl. tissue factor pathway inhibitor)

TNF – tumor nekrotizirajući faktor (engl. Tumor Necrosis Factor)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

1. UVOD

Sepsa je klinički sindrom koji nastaje kao posljedica prodora mikroorganizama, odnosno njihovih toksina u cirkulaciju te posljedičnog sistemskog upalnog odgovora. Interakcija između imunološkog sustava domaćina i čimbenika virulencije mikroorganizama rezultira nastankom sepse. (1)

Iako se sepsa najčešće povezuje s teškim bakterijskim infekcijama, osim bakterija, sepsu mogu uzrokovati sustavne gljivične infekcije, parazitarne infekcije poput malarije, virusne infekcije poput ebola groznice te generalizirana virusna infekcija novorođenčeta koja se također može manifestirati kliničkom slikom teške sepse. (2, 1)

Sepsa se klinički može manifestirati vrućicom ili hipotermijom, tahikardijom, tahipnejom, leukocitozom ili leukopenijom uz pojavu nezrelih oblika neutrofila u diferencijalnoj krvnoj slici (DKS). (1) Sumnja na sepsu se postavlja ukoliko se uz navedene simptome pronađu znakovi žarišne ili generalizirane infekcije, dok se dijagnoza sepse postavlja tek kada se osim žarišne infekcije nađe i oštećenje ili zatajenje barem jednog organskog sustava. (2)

Jedna od prvih definicija sepse skovana je 1991. godine kako bi se olakšalo standardizirano uključivanje u klinička ispitivanja. Međutim, s dugogodišnjim iskustvom kliničari i istraživači shvatili su da je koncept sindroma sustavnog upalnog odgovora manje koristan nego što se prvobitno mislilo i da mu nedostaje specifičnost i klinička korisnost. Međunarodna konferencija o definicijama sepse 2001. godine predložila je novi sofisticirani pogled na sindrom sepse poznat kao PIRO-koncepcija (od engl. predisposition, infection (or insult), response, organ dysfunction). Kod pitanja o predispoziciji potrebno je razmotriti čimbenike rizika u oboljeloga, odnosno njegovu predispoziciju za razvoj sepse. U odgovoru na pitanje o infekciji identificiraju se uzročnici koji su uzrokovali infekciju, primarno žarište, odnosno mjesto ulaska mikroorganizma u organizam domaćina te sekundarna žarišta, to jest proširenost infekcije na

ostale organske sustave. Odgovor ili „Response“ razmatra koliko je izražen upalni odgovor domaćina, a pod pojmom organske disfunkcije koliko je organskih sustava oštećeno ili zatajilo te jesu li prisutni kriteriji šoka. (2)

Sepsa i nastali upalni odgovor mogu dovesti do sindroma višeorganskog zatajenja i do smrtnog ishoda. Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), akutno bubrežno zatajenje i diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) najčešće su manifestacije ozbiljne organske disfunkcije. (3)

Sepsa je jedan od glavnih uzroka mortaliteta i morbiditeta u teško oboljelih bolesnika unatoč adekvatno primijenjenoj terapiji. Iako su konačni ishodi sepse poboljšani zahvaljujući usmjerenosti na postavljanje rane dijagnoze te brzog i adekvatnog liječenja, stope smrtnosti su i dalje vrlo visoke. (4)

2. SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada je obraditi sepsu, kao jedno od životno ugrožavajućih stanja, s mikrobiološkog i kliničkog aspekta. Na samom početku navode se stara i revidirana definicija sepse, epidemiologija te čimbenici rizika za nastanak sepse u predisponiranih pacijenata. Potom su, s mikrobiološkog aspekta, obrađeni najčešći uzročnici sepse te patogeneza sepse, sindroma sistemskog upalnog odgovora, sindroma višestrukog organskog zatajenja i septičkog šoka. S kliničkog aspekta slijedi opis kliničke slike i prezentacije septičnog pacijenta, sindroma višestrukog organskog zatajenja, teške sepse i septičkog šoka. Opisano je dijagnosticiranje sepse s posebnim naglaskom na važnost hemokulture, kao referentne metode u dijagnostici uzročnika bakterijemije i sepse. Na kraju rada navedene su metode izbora u liječenju septičnih pacijenata.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. DEFINICIJA SEPSE

Sepsa je klinički sindrom sa svojim fiziološkim, biološkim i biokemijskim abnormalnostima uzrokovanim disreguliranim imunološkim odgovorom domaćina na infekciju. (3) Sepsa je definirana na više načina.

Početnu definiciju sepse, kao sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS, od engl. Systemic Inflammatory Response Syndrome) na infekciju razvila je konsenzusna konferencija 1991. godine. Potom su 2001. godine revidirane definicije sepse i septičkog šoka, a 2016. godine su dramatično promijenjene. (4) Varijanta definicije iz 1991. godine označena je kao Sepsis-1, a iz 2001. godine kao Sepsis-2. (5) Sepsa definirana prisutnošću dva ili više kriterija SIRS-a uz dokazanu prisutnost infekcije označava se kao Sepsis-2. (4)

3.1.1. Stara definicija sepse

Tradicionalno, sepsa se definira kao prisutnost sindroma sistemskog upalnog odgovora koji je uzrokovan infekcijom, odnosno prisutnošću mikroorganizama ili njihovih toksina u krvi. (6) SIRS označava prisutnost dva ili više od navedenih faktora: tjelesna temperatura < 36 stupnjeva Celzijevih ($^{\circ}\text{C}$) ili $> 38^{\circ}\text{C}$, srčana frekvencija > 90 otkucaja u minuti (min), hiperventilacija > 20 udisaja u minuti, broj leukocita $> 12 \times 10^9$ po litri (L) ili $< 4 \times 10^9/\text{L}$ ili > 10 posto (%) nesegmentiranih leukocita. (6, 5)

Tradicionalno definiranje sepse postalo je kontroverzno nakon izjave Europskog konsenzusa o novoj definiciji sepse. (6)

3.1.2. Nova definicija sepse

Prema novoj definiciji, sepsa se definira kao životno ugrožavajuća disfunkcija organa uzrokovana neadekvatnim imunološkim odgovorom domaćina na infekciju, a označena je kao Sepsis-3. Prema navedenom, nova definicija fokusirana je na odgovor domaćina na

uzrok/uzročnika sepse. Ovakav revidirani koncept omogućuje ranije prepoznavanje i pravodobno liječenje pacijenata sa sepsom ili onih pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja sepse. (5) Budući da sindrom sistemskog upalnog odgovora nije uvijek uzrokovan infekcijom, značajna promjena u novim definicijama je eliminacija SIRS-a. (3, 4)

3.2. EPIDEMIOLOGIJA SEPSE

Sepsa se može pojaviti u svim životnim razdobljima, no incidencija sepse je veća u krajnjim dobnim skupinama, u novorođenčadi i starijih osoba. (2) Pacijenti stariji od 65 godina čine 60-85% od ukupno oboljelih od sepse i za pretpostaviti je da će se učestalost sepse nastaviti povećavati i u budućnosti zbog sve većeg udjela starije populacije. (3) S obzirom na spol, sepsa je češća u muškaraca nego u žena. (2) Učestalost sepse varira među radnim i etničkim skupinama, no pretpostavlja se da je učestalost sepse najveća u Afroameričkih muškaraca. (3) S obzirom na sezonsku varijaciju, pojavnost sepse je veća u zimskim mjesecima, kada je i veća učestalost respiratornih infekcija. (7)

Smatra se da oko 1,7 milijuna odraslih osoba u Americi razvije sepsu. Najmanje 350000 pacijenata koji razviju sepsu, umiru tijekom hospitalizacije. Od osoba koje umiru u bolnici jedna od tri je imala sepsu za vrijeme hospitalizacije. Infekcija koja uzrokuje sepsu, u oko 87% slučajeva, započinje prije dolaska pacijenta u bolnicu. (8)

U Republici Hrvatskoj je provedena studija 2017.-2018. godine u Kliničkom bolničkom centru (KBC-u) „Sestre Milosrdnice“ u Zagrebu gdje se pratio broj bolesnika s dijagnosticiranom sepsom liječenom u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Ukupna zabilježena smrtnost u JIL-u iznosila je 37,9%. Od toga umrlo je 63,4% bolesnika sa septičkim šokom, a 24% bez septičkog šoka. (9) Smrtnost ovisi o stupnju razvoja sepse, tj. težini kliničke slike, odnosno radi li se o teškoj sepsi, septičkom šoku ili sindromu višeorganskog zatajenja. Smrtnost od sepse veća je

ako se radi o bolničkoj, nozokomijalnoj infekciji u odnosu na sepse koje su uzrokovane infekcijom stečenom u izvanbolničkoj sredini. (7)

Iako je ukupan mortalitet septičnih bolesnika u Hrvatskoj u JIL-u visok, ishodi liječenja usporedivi su s drugim europskim zemljama. Istaknuta je potreba za boljom edukacijom kako u trijaži, tako i u strategijama liječenja, što uključuje i bolju provedbu smjernica za preživljavanje septičnih bolesnika. (10)

3.3. ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ SEPSE

Postoji nekoliko čimbenika rizika koji pacijente čine podložnima za nastanak sepse. Čimbenikom rizika se smatra dobna skupina, naime dojenčad mlađa od jedne godine, posebice ukoliko su prijevremeno rođena te ukoliko je majka za vrijeme trudnoće bila inficirana, imaju povećani rizik od nastanka sepse. (11) U posebnoj opasnosti je i novorođenčad zbog mogućeg razvoja neonatalne sepse unutar prva tri dana života, a uzrokovana je uzročnicima koji se prenose s majke na dijete za vrijeme poroda ili ranije tijekom trudnoće. (12) No, osim male djece, starije dobne skupine, posebice stariji od 65 godina su u riziku za razvoj sepse. (8)

Prethodna hospitalizacija povezana je s trostruko većim rizikom od razvoja sepse u narednih 90 dana. Prijem u jedinicu intenzivnog liječenja jedan je od čimbenika rizika za nastanak sepse jer otprilike 50% pacijenata u JIL-u ima neku od bolničkih infekcija što ih čini visoko rizičnom skupinom za nastanak sepse. (3) Neovisnim čimbenicima rizika na intenzivnoj njezi smatraju se neuspjeh u ranom prepoznavanju sepse u hitnom prijemu, smanjena razina pokretljivosti pacijenata te neodgovarajuća antimikrobna terapija. (9)

Čimbenik rizika za razvoj sepse može biti i antimikrobna rezistencija. Naime, ukoliko primijenjeni antibiotik ne djeluje, postoji mogućnost napredovanja infekcije i razvoja sepse. (12)

Malignitet se smatra jednim od najčešćih komorbiditeta u septičnih bolesnika, budući da maligna bolest bilo koje vrste povećava rizik od razvoja sepse. Zatajenje bubrega, jetre, AIDS (sindrom stečene imunodeficijencije, od engl. Acquired immunodeficiency syndrome), asplenijska još su neki od komorbiditeta koji suprimiraju imunološku obranu domaćina, kao i primjena imunosupresivnih lijekova što dovodi do imunosupresije koja pacijente čini podložnima razvitku sepse. (3)

Dijabetes i prekomjerna tjelesna težina također utječu na imunološki sustav što pacijente svrstava u skupinu s povećanim rizikom od razvitka sepse. Naime, dijabetes i pretilost su povezani s povećanim rizikom od recidivirajućih, nozokomijalnih i sekundarnih infekcija koje mogu dovesti do sepse. (3)

Trudnoća se također može smatrati rizičnim čimbenikom za nastanak sepse. Pojavnost sepse moguća je tijekom trudnoće ili unutar jednog tjedna po porodu. Sepsa povezana s trudnoćom može biti uzrokovana komplikacijama poput pobačaja, dugotrajnih trudova, infekcije nakon vaginalnog poroda i carskog reza. Rizik od razvoja sepse veći je u žena koje imaju neku predležuću kroničnu bolest, primjerice dijabetes. (12)

Infekcija *SARS-CoV-2* (od engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) također može pacijente činiti podložnima za sepsu izazvanu sekundarnim infekcijama. Dokazano je da je sepsa koja nastaje kao komplikacija COVID-19 povezana s visokom stopom smrtnosti. (3)

3.4. ETIOLOGIJA SEPSE

Postoji nekoliko podjela sepse. Prva se podjela odnosi na mjesto akviriranja sepse te s obzirom na to, sepsu možemo podijeliti na izvanbolničku, odnosno domicilnu ili sepsu stečenu u zajednici i bolničku sepsu, odnosno sepsu povezanu sa zdravstvenom skrbi. Sljedeća podjela odnosi se na ulazno mjesto uzročnika te tako sepsa može biti primarna, ukoliko je ulazno mjesto

nepoznato, i sekundarna ukoliko postoji infektivno žarište iz kojega su bakterije prodrle u cirkulaciju, kao što je slučaj kod upale pluća ili infekcije mokraćnih puteva. (2)

3.4.1. Domicilna sepsa

Escherichia coli (*E. coli*) i druge enterobakterije uzročnici su oko 1/3 sepsa akviriranih izvan bolnice, odnosno domicilnih sepsi. Sepsa uzrokovana *E. coli* najčešće je sekundarna, a nastaje kao posljedica infekcije mokraćnih puteva (60%), žučnih vodova (15%) ili intestinalnih infekcija (7%). Ulazno mjesto infekcije u oko 8% bolesnika je nepoznato. Ostali mikroorganizmi koji se navode kao češći uzročnici domicilne sepse jesu *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), a u djece *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) i *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) koji je u današnje vrijeme rjeđi uzročnik zbog uvedenog cijepljenja. (2)

3.4.2. Sepsa povezana sa zdravstvenom skrbi

Budući da se u današnje vrijeme sve više pacijenata liječi ambulantno ili u poliklinikama izvan bolnica, termin „Bolnička infekcija“ zamijenjen je terminom „Infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi“, no uobičajeno se i dalje koriste izrazi kao što su bolnička, intrahospitalna ili nozokomijalna infekcija. Udio gram-negativnih bakterija kao uzročnika intrahospitalnih sepsi u stalnom je porastu, a u 50-70% hospitaliziranih bolesnika riječ je o enterobakterijama te nonfermentorima kao što su *Acinetobacter* spp. i *Pseudomonas* spp. (2) Primjerice, *Pseudomonas* se smatra glavnim uzročnikom sepse u bolesnika s karcinomom, akutnom mijeloičnom leukemijom ili u pacijenata s opsežnim opeklinama, a posebno ugroženima se smatraju bolesnici s neutropenijom. (1) Osim gram-negativnih bakterija, kao uzročnici bolničke sepse javljaju se i gram-pozitivne bakterije npr. *S. aureus*, često na meticilin rezistentan, zatim koagulaza negativni stafilokoki, enterokoki te kvasci, najčešće iz roda *Candida*. (2)

3.4.3. Novorođenačka sepsa

Novorođenačka sepsa je poseban oblik sepse koji najčešće nastaje gutanjem ili aspiracijom inficirane amnionske tekućine, nakon čega uslijedi diseminacija bakterija putem krvi. Najčešći uzročnik je *E. coli*, zatim *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*), *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), *S. aureus* i *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*). *S. aureus* i *S. epidermidis* češće se javljaju kao uzročnici bolničke sepse u neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja. (1)

3.4.4. Najčešći uzročnici sepse

U pacijenata kod kojih su uzročnici sepse dokazani, bakterije su se pokazale dominantnima, dok su sepse uzrokovane virusima još uvijek nedovoljno dijagnosticirane. Učestalost sepse uzrokovane gljivama tijekom prošlog desetljeća je u porastu, no i dalje je niža od bakterijske sepse. U oko polovice slučajeva sepse, uzročnik nije identificiran. (3)

Neka stanja, odnosno predležće bolesti predstavljaju predispoziciju za infekciju određenim mikroorganizmima. U aspleničnih bolesnika česte su infekcije inkapsuliranim bakterijama kao što su *S. pneumoniae*, *H. influenzae* te *N. meningitidis*. U neutropeničnih bolesnika češće se javljaju *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., gljive (*Aspergillus*, *Candida*, *Mucor*) i *S. aureus*. U pacijenata s cirozom jetre treba razmišljati o salmonelama i drugim gram-negativnim bakterijama. Alkoholizam pogoduje razvoju infekcija uzrokovanih *Klebsiella* spp. i *S. pneumoniae*. U pacijenata liječenih steroidima, česti uzročnici su *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) i kvasci. Pacijenti koji imaju diabetes mellitus skloni su razvoju infekcije nekim plijesnima (*Mucormycosis*) te bakterijama kao što su *Pseudomonas* spp. i *E. coli*. Kod pacijenata s insuficijentnom staničnom imunosti, čestim uzročnicima infekcija smatraju se *Listeria*, *Salmonella*, *Mycobacterium* spp. te kvasci. (1)

3.4.4.1. Enterobacterales

Enterobacterales su veliki red različitih vrsta gram-negativnih štapićastih bakterija koje su uobičajeni uzročnici infekcija u zajednicama kao i onih povezanih sa zdravstvenom skrbi. Red *Enterobacterales* uključuje nekoliko porodica kao što su *Enterobacteriaceae*, *Morganellaceae*, *Yersiniaceae*, *Erwiniaceae*, *Hafniaceae* i druge. *Enterobacterales*, posebno *Klebsiella* spp. i *E. coli*, među najčešćim su uzročnicima nozokomijalnih infekcija, uključujući bakterijemije i sepsu. *Enterobacterales* otporne na antibiotike rastuća su prijetnja diljem svijeta. Geni koji uzrokuju otpornost na antibiotike lako se šire između okoliša i ljudi, a infekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama pridonose smrtnosti od sepse zbog odgođenog vremena do odgovarajuće antimikrobne terapije.

Escherichia coli je jedan od uzročnika koji može uzrokovati sepsu dospijećem u krv kada imunološki, obrambeni sustav domaćina nije odgovarajući. Primjerice, nakon infekcije mokraćnog sustava postoji mogućnost sekundarnog pojavljivanja sepse. (13)

E. coli koje nemaju čimbenike virulencije čine fakultativno anaerobnu bakterijsku mikrobiotu u probavnom sustavu i korisne su bakterije kao obrana sluznice od novih patogenih bakterija iz okoline, a sudjeluju i u produkciji vitamina K. Iako korisne u probavnom sustavu, u kojem rijetko uzrokuju infekcije, *E. coli* mogu napustiti taj rezervoar i uzrokovati raznolike ekstraintestinalne infekcije uključujući infekcije urinarnog trakta, prostate, krvotoka i drugih organskih sustava. Ekstraintestinalne *E. coli* najčešće se spominju kao patogeni mokraćnog sustava jer uzrokuju i do 90% slučajeva vanbolničkih nekomplikiranih cistitisa i pijelonefritisa. Druge infekcije mokraćnog sustava, uključujući prostatitis i infekcije mokraćnog sustava povezane s kateterom, također su često uzrokovane ekstraintestinalnim tipovima *E. coli*. Kako se radi o oportunističkim patogenima, često uzrokuju infekciju kod imunokompromitiranih osoba. Faktori virulencije poput adhezina, endotoksina, hemolizina i siderofora, kao i antimikrobna rezistencija, imaju važnu ulogu u procesu infekcije. (14)

Novorođenčad koja još nema IgM protutijela može biti vrlo osjetljiva na sepsu uzrokovanu *E. coli*. (13) Tijekom porođaja postoji mogućnost kolonizacije novorođenčeta i nastanka novorođenačke sepse i meningitisa. (14)

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) također pripada enterobakterijama, rjeđe uzrokuje sepsu, ali je dobro poznata po teškim ishodima s visokom smrtnošću. Bakterijemija uzrokovana *K. pneumoniae* viđa se češće, i to s lošijom prognozom, u bolesnika s predležecim bolestima (dijabetes, zatajenje bubrega, imunosupresivna terapija i maligna oboljenja) zbog mogućeg pogoršanja imunološkog sustava. Stoga je kontrola osnovnih bolesti vrlo važna za smanjenje smrtnosti uzrokovane sepsom koju uzrokuje *K. pneumoniae*. Pojava višestruko rezistentnih sojeva *K. pneumoniae* otpornih na mnoge antibiotike širokog spektra, uključujući karbapeneme, ozbiljan je problem, osobito za kritično bolesne pacijente.

3.4.4.2. *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*

Nefermentirajući gram-negativni bacili pojavili su se kao važni patogeni povezani sa zdravstvenom skrbi. Radi se o taksonomski raznolikoj skupini aerobnih, nesporogenih, štapićastih bakterija koji ili ne koriste glukozu kao izvor energije ili je koriste oksidativno. U okolišu se pojavljuju kao saprofiti, a neki se nalaze i kao komenzali u ljudskom crijevu. Odgovorni su za brojne infekcije, kao što su septikemija, meningitis, upala pluća, infekcije urinarnog trakta i infekcije kirurškog mjesta. Među nefermetirajućim gram-negativnim bakterijama dominantno mjesto zauzimaju *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) i *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) koji pokazuju otpornost prema brojnim antimikrobnim lijekovima, uključujući i karbapeneme. Većina studija je pokazala da infekcije uzrokovane višestrukorezistentnim gram-negativnim bakterijama nose povećanu smrtnost, duži boravak u bolnici i veće bolničke troškove u usporedbi s infekcijama uzrokovanih osjetljivim sojevima.

Infekcija uzrokovana s *P. aeruginosa* započinje kolonizacijom na koži ili sluznicama procesom adherencije, nakon čega uslijedi daljnja invazija i diseminacija, odnosno nastanak bakterijemije i sepse. Glavnu ulogu u sepsi uzrokovanoj *P. aeruginosa* ima lipopolisaharid. (14)

P. aeruginosa ima mogućnost uzrokovanja fatalnog oblika sepse kada uđe u krvotok dojenčadi i osoba oslabljene imunosti. Ovakav fatalni oblik sepse može se pronaći i kod osoba s leukemijom ili limfomom, koji su na terapiji zračenjem ili kemoterapiji te u osoba s teškim opeklinama. Kod pseudomonasne sepse može doći do hemoragične nekroze kože, odnosno lezije okružene eritemom, često bez gnoja, a nazivaju se ecthyma gangrenosum. *P. aeruginosa* može se dokazati u mikroskopskom Gram preparatu iz kožne lezije i porastom u kulturi. Ecthyma gangrenosum rijetko je vidljiva u bakterijemija uzrokovanih drugim mikroorganizmima. (13)

A. baumannii je aerobni nefermentirajući gram-negativni kokobacil, koji se pojavljuje kao istaknuti nozokomijalni patogen s povećanom otpornošću na okolišne faktore što mu omogućava dugotrajno preživljavanje i sklonošću ka razvoju antimikrobne rezistencije na brojne antimikrobne lijekove. Infekcije uzrokovane ovom bakterijom uključuju bakterijemije, pneumonije u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, infekcije urinarnog trakta, meningitis i infekcije rana. Te su infekcije povezane s visokim morbiditetom i mortalitetom te pridonose produljenom boravku u bolnici i visokim bolničkim troškovima. Od posebne je važnosti sposobnost acinetobaktera da uzrokuje infekcije krvotoka, osobito kod kritično bolesnih pacijenata, čiji klinički tijek može varirati od benigne prolazne bakterijemije do fulminantnog septičkog šoka.

3.4.4.3. Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae je gram-pozitivni kok koji je uobičajeni kolonizator gornjeg dišnog sustava u približno 10% odraslih osoba i odgovoran je za većinu epizoda izvanbolničke pneumonije. Može prodrijeti izvan epitelnih stanica i uzrokovati invazivnu bolest i

bakterijemiju. Invazivna pneumokokna bolest i sepsa odgovorne su za oko dva milijuna smrti svake godine. *S. pneumoniae* ima sposobnost intracelularnog preživljavanja i širenja s mjesta primarne infekcije. Na taj način ulazi u cirkulaciju i može uzrokovati sepsu, ali i meningitis. U splenektomiranih osoba i u osoba s afunkcionalnom slezenom *S. pneumoniae* može dovesti do vrlo teških i generaliziranih infekcija s popratnom visokom stopom smrtnosti. Naime, ako takve osobe nemaju specifična protutijela, posebno su osjetljive na infekcije uzrokovane pneumokokom jer se neopsonizirane inkapsulirane bakterije mogu fagocitirati i razoriti jedino u slezeni, koja u takvih osoba nedostaje ili je izvan funkcije. (14)

3.4.4.4. Streptococcus pyogenes

Streptococcus pyogenes (*S. pyogenes*), odnosno beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A), može bit prisutan asimptomatski na sluznici nazofarinksa i na koži, ali također može uzrokovati široku lepezu bolesti. To uključuje neinvazivne bolesti kao što su impetigo, faringitis i šarlah, kao i po život opasne invazivne bolesti, koje se između ostalog mogu manifestirati kao sepsa, meningitis, nekrotizirajući fasciitis ili puerperalna sepsa. Brojne europske zemlje ukazuju na porast broja invazivnih streptokoknih infekcija tijekom 2022., među djecom mlađom od deset godina. Smatra se da je povećanje broja invazivnih infekcija uslijedilo nakon razdoblja smanjene prisutnosti ovih uzročnika uočenih tijekom pandemije COVID-19. Dodatno, ovakvo povećanje povezuje se i s nedavnom povećanom cirkulacijom respiratornih virusa, uključujući sezonsku gripu i respiratorni sincicijski virus, budući da koinfekcija virusa sa *S. pyogenes* može povećati rizik od nastanka invazivne bolesti. *S. pyogenes* može izazvati infekciju kirurških ili traumatskih rana i rezultirati bakterijemijom brzog i fatalnog tijeka. Bakterijemija uzrokovana ovim uzročnikom može se pojaviti i kod kožnih infekcija, poput celulitisa, a rjeđe kod streptokoknog faringitisa. (13) Zahvaljujući pravovremenoj upotrebi antimikrobne terapije, generalizirana streptokokna infekcija, odnosno bakterijemija u današnje je vrijeme vrlo rijetka. Smrtnost bolesnika s bakterijemijom uzrokovanom streptokokom vrlo je visoka i iznosi oko

40%. Očituje se kao puerperalna ili postoperativna sepsa te kao sepsa nastala progresijom drugih lokalnih infekcija. (14)

3.4.4.5. *Neisseria meningitidis*

Meningokokne infekcije uzrokuje *Neisseria meningitidis*, gram-negativni diplokok koji kolonizira nazofarinks. Bakterije ulaze u krvotok ili se šire unutar respiratornog trakta. Meningokokna bolest ima dvije glavne kliničke manifestacije: meningitis i sepsu, koji se često javljaju zajedno. *N. meningitidis* jedan je od najčešćih uzročnika meningitisa u svijetu u djece do pet godina i drugi najčešći uzročnik meningitisa u odraslih. Gotovo svi neliječeni slučajevi rezultiraju smrtnim ishodom, dok stopa smrtnosti uz adekvatno antimikrobno liječenje i dalje iznosi oko 10%. Nakon infekcije postoji mogućnost dugotrajnih posljedica (npr. oštećenje mozga, gubitak sluha, itd.) (14)

Nije u potpunosti razjašnjeno zašto meningokoki kod nekih koloniziranih pojedinaca mogu proći sluzničku barijeru i ući u krvotok, što dovodi do septikemije ili meningokokcemije, kardiovaskularnog zatajenja i širenja u druge organe, uključujući prolazak krvno-moždane barijere u oko 60% slučajeva. Stoga je invazivna meningokokna bolest koja se brzo razvija stanje opasno po život koje uzrokuje značajan morbiditet i mortalitet, osobito kod djece i mlađih odraslih osoba. Pacijent s meningokoknom sepsom prezentira se lošim općim stanjem, znakovima sepse i septičnog šoka. Uočljiv je makulopapulozan osip koji se brzo širi i koji prelazi u karakterističan petehijalni osip. Lezije mogu napredovati do opsežnih hemoragijskih oštećenja i nekroze što može dovesti do amputacije udova, ukoliko je riječ o fulminantnom tijeku bolesti. U oko 10% bolesnika s meningokoknom sepsom razvija se purpura fulminans, koja ima visoku stopu smrtnosti. (14)

3.5. PATOGENEZA SEPSE

Dva su osnova preduvjeta koja moraju biti zadovoljena da bi došlo do nastanka sepse, a to su virulentnost uzročnika i oslabljena otpornost domaćina. Integritet mehaničkih barijera poput kože, sluznice gastrointestinalnog i respiratornog trakta, prohodnost mokraćnih puteva i crijeva jesu čimbenici koji sprječavaju nastanak sepse. Integritet mehaničkih barijera narušen je u bolesnika s opeklinama, ranama, u onih bolesnika koji uzimaju citostatsku terapiju zbog koje su podložni nastanku ulceracija u gastrointestinalnom traktu, u bolesnika nakon kirurških i invazivnih dijagnostičkih zahvata, u bolesnika sa zloćudnim bolestima i drugo. (2)

Nakon što mikroorganizam, najčešće bakterija, prođe u organizam, dva su moguća ishoda. Prvi je da infekcija koju bakterija uzrokuje ostaje lokalizirana ili pak bakterijskim toksinima, enzimima te dijelovima stanične stijenke i drugim strukturama izaziva opću upalnu reakciju. Drugi je ishod razvoj sistemske infekcije zbog diseminacije uzročnika putem krvi i stvaranje septičnih žarišta u organima. (2)

Cijeljenje oštećenog područja, suzbijanje infekcije i oporavak organizma omogućuju sistemske reakcije kao što su odgovor akutne faze upale i odgovor na tkivno oštećenje ili nastalu infekciju. Homeostatski mehanizmi nadziru cjelokupan sistemski odgovor, koji po prestanku opasnosti za organizam, nizom negativnih povratnih sprega, ponovno uspostavljaju ravnotežu zdravog organizma. (15) Normalni odgovor na upalu reguliran je proupalnim i protuupalnim čimbenicima koje izlučuju makrofagi ili druge imunokompetentne stanice. U normalnim uvjetima, proupalni i protuupalni čimbenici su u ravnoteži i upravljaju fazama upalnog procesa. Sepsa, odnosno SIRS razvija se kada je oslobađanje proupalnih čimbenika veće nego li to zahtjeva stanje upalno promijenjenih tkiva. Takav upalni odgovor koji se zbiva za vrijeme sepse maligne je prirode, budući da nije niti kontroliran niti reguliran. (7)

Patogenezu sepse moguće je podijeliti na tri razine. Prva razina obuhvaća infekciju i upalni odgovor, druga razina uključuje hemodinamičke promjene, a treća je razina usmjerena na unutarstanična oštećenja. (1)

Upalna reakcija je početno događanje u patogenezi sepse, u kojemu dolazi do aktivacije stanica monocitno-makrofagnog sustava, koje nakon aktivacije CD14 (od engl. cluster of differentiation 14) i toll-receptora, počinju lučiti prekomjerne količine proupalnih medijatora.

(2) Primjeri proupalnih čimbenika su tumor nekrotizirajući faktor (TNF) i interleukin-1 (IL-1), a protuupalnih čimbenika su interleukin-10 (IL-10) i interleukin-6 (IL-6). (7) U mnogim reakcijama koje su potaknute citokinima postoje i mehanizmi pozitivne povratne sprege, što dovodi do još većeg stvaranja proupalnih posrednika. Reakcije koje citokini aktiviraju na posredan ili neposredan način obično su kaskadne, odnosno stupnjevite, što znači da se na svakom sljedećem stupnju povećava broj produkata. (15) Interakcija između mikroorganizama i stanica monocitno-makrofagnog sustava za posljedicu ima stvaranje proupalnih citokina i interleukina, a posebice IL-1 i TNF-a, što se smatra središnjim zbivanjem u patogenezi sepse. Ovakva zbivanja klinički se mogu očitovati pojavom vrućice i tresavice, pojavom leukocitoze i oslobađanjem nezrelih oblika neutrofila u perifernu krv. (1)

U patogenezi sepse, najznačajnija oštećenja javljaju se na razini mikrocirkulacije, odnosno na razini sitnih krvnih žila. Proizvedeni proupalni citokini potiču stvaranje dušikovog monoksida (NO) koji posljedično dovodi do vazodilatacije sitnih krvnih žila. Osim navedenog, dolazi i do dilatacije miokarda, što posljedično rezultira smanjenjem inotropne aktivnosti. (1) Opisana zbivanja vode ka padu vaskularne rezistencije i nastanku hipotenzije, a dolazi i do oštećenja endotela krvnih žila, stvaranja mikrotromba, promijenjene vaskularne propusnosti kapilara te do izlaska tekućine u intersticij što je poznato pod nazivom „Sindrom povećane propusnosti kapilara“. (1, 2) Zbog navedenog izlaska tekućine u intersticij, organi postaju edematozni što se može očitovati različitim funkcionalnim poremećajima. Funkcionalni poremećaji mogu biti

izraženi na razini mozga zbog nastalog moždanog edema ili na razini pluća zbog razvijenog akutnog respiratornog distresnog sindroma. (2)

Osim izlaska tekućine kroz stijenke krvnih žila, dolazi i do ekstravazacije neutrofila čija se aktivnost očituje stvaranjem slobodnih kisikovih radikala koji potom oštećuju stanice različitih tkiva, što dovodi do oštećenja funkcije pojedinih organskih sustava. Slobodni radikali kisika utječu na strukturu i metabolizam stanice te na aktivnost staničnih enzima. Slabi iskorištavanje kisika i smanjuje se stvaranje adenzin-trifosfata (ATP-a), povisuje se razina laktata što dovodi do mliječne acidoze te dolazi do degeneracija i nekroze stanica te procesa apoptoze. Navedenom se pridružuje hipoksija tkiva nastala uslijed šoka te opisani ispadi mikrocirkulacije zbog diseminirane intravaskularne koagulacije. Metabolička acidoza dovodi do tahipneje i respiratorne alkaloze tako što stimulira centar za disanje. (1)

Zbog ekspresije tkivnog čimbenika na endotelu, dolazi do aktivacije čimbenika X i IX, uz posljedičnu aktivaciju trombina i nastanak fibrina te nastaje diseminirana intravaskularna koagulacija. Uz navedeno, suprimirana je i aktivnost anti-trombina, proteina C i inhibitora aktivacije tkivnog čimbenika (TFPI, od engl. tissue factor pathway inhibitor), odnosno čimbenika koji smanjuju zgrušavanje. Stvaranjem mikrotromba dolazi do potrošne koagulopatije i kompenzatorne fibrinolize, čime se paradoksalno povećava sklonost krvarenju, a postoji i mogućnost nastanka sitnih nekrotičnih žarišta. (2)

Dvije su hemodinamičke faze sepse. Prva od njih je takozvana „Hiperdinamička faza sepse“ gdje zbog nastale hipotenzije, dolazi do porasta srčane frekvencije koja raste neproporcionalno porastu temperature, a zbog dilatacije srca, koja se smatra korisnim kompenzatornim mehanizmom povezanim s višim preživljavanjem, raste udarni i minutni volumen srca. Slijedi „Hipodinamička faza sepse“ koja se javlja ukoliko dođe do supresije kontraktilnosti miokarda, koja može biti toliko izražena da dovodi do pada srčanog minutnog volumena i periferne vazokonstrikcije, što je ujedno povezano s većom stopom smrtnosti. (1)

3.5.1. Sindrom sistemskog upalnog odgovora

Aktivacija pozitivne povratne sprege i reakcija s biokemijskim mehanizmima samopovećanja, dovode do sindroma sistemskog upalnog odgovora. Razvitkom SIRS-a, upalni procesi prestaju biti učinkoviti i postaju dominantno štetni. Takvi upalni procesi čine takozvani „horror autotoxicus“, odnosno „samootrovni užas“ što se klinički očituje teškim stanjem pacijenta s vrlo čestim smrtnim ishodom. (15) SIRS je klinički istovjetan sepsi, a osim infekcija, može pratiti i neke neupalne bolesti kao što su opekline, ozljede, kirurško liječenje, akutni pankreatitis i druga tkivna oštećenja. (7, 15) Ukoliko je SIRS uzrokovan infekcijom, riječ je o sepsi, odnosno ukoliko su u cirkulaciji prisutni mikroorganizmi ili toksini koje izlučuju, govorimo o septikemiji. U patogenezi SIRS-a zbivanja su istovjetna onima kao kod sepse s iznimkom što su kod drugih oblika SIRS-a aktivatori produkti tkivnog oštećenja, dok su aktivatori kod sepse produkti različitih mikroorganizama. (15)

Neovisno o uzroku, u patogenezi SIRS-a razlikuju se tri stadija. Prvi stadij obilježava infekcija ili lokalna ozljeda, što posljedično potiče stresni odgovor i proizvodnju različitih citokina i medijatora upale. Drugi stadij, kao odgovor akutne faze, obilježava narušenost homeostatske ravnoteže. Ukoliko se homeostaza uspije dovesti u ravnotežu uslijedi oporavak, no ukoliko dođe do pojačanog upalnog odgovora i daljnjeg gubitka homeostaze, slijedi treći stadij. Treći stadij označava razvijeni SIRS, čije posljedice mogu biti vrlo ozbiljne, a očituju se višestrukim organskim zatajenjem, vrlo često sa smrtnim ishodom. (15) Sindrom višeorganskog zatajenja (SVZ), sindrom višesustavnog zatajenja organizma ili sindrom višestrukog organskog zatajenja uslijedi ukoliko zataje funkcije više organa, a ima visoku stopu smrtnog ishoda. (7, 15) Općeprihvaćene skraćenice na engleskom jeziku su MODS (od engl. Multiple Organ Dysfunction Syndrome) i MOFS (od engl. Multiple Organ Failure Syndrome). (15)

3.5.2. Sindrom višestrukog organskog zatajenja

Sindrom višestrukog organskog zatajenja označava progresivnu disfunkciju organa akutno oboljelog pacijenta i nemogućnost održavanja homeostaze bez odgovarajućih intervencija. Moguće ga je klasificirati kao primarni i sekundarni sindrom višestruke disfunkcije organa. Primarni sindrom višestruke disfunkcije organa smatra se rezultatom definiranog infarkta gdje se disfunkcija organa javlja rano i izravno ju je moguće pripisati samom infarktu, primjerice zatajenje bubrega zbog rhabdomiolize. Sekundarni sindrom višestruke disfunkcije organa smatra se zatajenjem organa koje je posljedica odgovora domaćina, a nije direktan odgovor na nastali infarkt, primjerice sindrom akutnog respiratornog distresa kod bolesnika s pankreatitisom. Što je veći broj zatajenja organa to je i rizik od smrtnog ishoda veći, a najveći rizik je povezan s respiratornim zatajenjem koje zahtijeva primjenu mehaničke ventilacije. (3)

Upravo zbog nekontroliranog oslobađanja proupalnih čimbenika dolazi do staničnih ozljeda i poremećaja funkcije različitih organa i organskih sustava, a u sepsi su najčešće zahvaćeni cirkulacija, dišni sustav i bubrežni sustav. (7)

Zahvaćenost cirkulacije očituje se hipotenzijom zbog vazodilatacije nastale pod utjecajem prostaglina i dušičnog oksida te zbog preraspodjele intravaskularnog volumena zbog povećane permeabilnosti žilja. Pod utjecajem kardiodepresivnih čimbenika dolazi do slabljenja funkcije srčanog mišićja. U šoku se javlja nemogućnost centralizacije krvotoka zbog nemogućnosti vazokonstrukcije perifernog žilja. (7)

Zahvaćenost dišnog sustava očituje se pojavom intersticijskog i alveolarnog plućnog edema zbog ozljede endotela plućnih krvnih žila te posljedičnim nastankom akutnog respiratornog distres sindroma. (7)

Zahvaćenost bubrežnog sustava očituje se nastankom akutnog bubrežnog zatajenja zbog hipoperfuzijom i hipoksemijom nastale akutne tubularne nekroze. (7)

Iz svega navedenog, zaključuje se da nastala vazodilatacija, redistribucija tekućine u organizmu, kardiogena komponenta u bolesnika kod kojih dolazi do supresije kontraktilnosti miokarda, može rezultirati nastankom septičkog šoka. (1)

3.5.3. Septički šok

Za vrijeme sepse, postoji mogućnost nastanka brojnih metaboličkih i hemodinamičkih poremećaja čija je krajnja posljedica nastanak septičkog šoka. Septički šok mogu uzrokovati gram-pozitivne bakterije, rikecije, virusi, gljive, a najčešće nastaje kod sepse uzrokovane gram-negativnim bakterijama. Nedovoljna tkivna prokrvljenost uz metaboličke poremećaje karakteristike su septičkog šoka. (15)

Bakterije, njihovi toksini, kao i biološki aktivne tvari sudjeluju u razvoju septičkog šoka na način da oštećuju stanice i dovode do promjena na kapilarnoj stijenci. Do navedenih promjena dolazi na više načina kao što su aktivacija makrofaga, djelovanje na endotel krvnih žila, aktivacija komplementa, procesa zgrušavanja krvi, sustava kalikrein-kinin, odnosno posrednika iz plazme, zatim oslobađanje posrednika iz stanica kao što su histamin i prostaglandin, a zbog neadekvatne opskrbe tkiva krvlju, hipoksije i metaboličke acidoze nastaje oštećenje tkiva. (15)

Za razvoj šoka u tijeku bakterijemije izazvane gram-negativnim bakterijama odgovoran je lipopolisaharidni dio stanične stijenke gram-negativnih bakterija, odnosno endotoksin. Makrofagi se aktiviraju tako što se endotoksin veže za njihovu membranu, a potom aktivirani makrofagi stvaraju i izlučuju citokine i NO. Navedeno vezanje endotoksina za membranu makrofaga smatra se poticajem za nastanak septičkog šoka. Suviše prekomjerno stvaranje citokina poput TNF- α i IL-1 utječe na aktivaciju reakcija važnih u patogenezi septičkog šoka. (15)

Akutni respiratorni distress sindrom i nekardiogeni plućni edem, teška su oštećenja pluća u septičkom šoku koja se povezuju s učincima aktiviranih polimorfonukleara. (15)

Endotoksin potiče sljepljivanje trombocita i aktivira Hagemanov faktor, odnosno faktor XII te na taj način aktivira proces zgrušavanja krvi. Aktivirani Hagemanov faktor djeluje na sustav kalikrein-kinin što za posljedicu ima stvaranje bradikinina koji je snažni vazodilatator. Endotoksin uz endotelne stanice može oštetiti i trombocite i granulocite, koji potom otpuštaju produkte koji pokreću proces zgrušavanja krvi. Iz oštećenih trombocita oslobađaju se vazoaktivne tvari poput serotonina, adrenalina i tromboksana A₂. Endotoksin može djelovati i na bazofile i mastocite i tako potaknuti lučenje histamina kao i ostalih posrednika upale. (15)

Nedovoljna opskrbljenost tkiva s krvi razlog je zbog kojega u septičkom šoku dolazi do hipoksičnog oštećenja tkiva, porasta koncentracije mliječne kiseline u serumu što označava prijelaz u anaerobni metabolizam iz aerobnog i metaboličke acidoze. (15)

Tkivna hipoksija uzrokuje poremećaje procesa metabolizma što dovodi do nesposobnosti iskorištavanja ugljikohidrata, masti i bjelančevina u energetske svrhe. Metabolički poremećaji mogu rezultirati smrtnim ishodom u uznapredovalom septičkom šoku, čak i onda kada je liječenjem hemodinamsko stanje normalizirano. (15)

3.6. KLINIČKA SLIKA SEPSE

Tresavica, vrućica, tahipneja i tahikardija ubrajaju se među osnovne kliničke simptome i znakove sepse. Navedeni su osnovni kriteriji sepse u odraslih i u djece s nekoliko razlika. Kriterij tjelesne temperature jednak je i za odrasle i za djecu, a definira se kao vrućica $> 38^{\circ}\text{C}$ ili hipotermija $< 36^{\circ}\text{C}$. Kriterij srčane frekvencije za odrasle je definiran kao tahikardija $> 90\text{--}100/\text{min}$, a za djecu kao tahikardija > 2 standardne devijacije (SD) od normale za dob. Kriterij respiratorne frekvencije definiran je kao tahipneja $> 20/\text{min}$ ili hiperventilacija uz parcijalni tlak ugljičnog dioksida (pCO_2) < 32 milimetra živina stupca (mmHg) ($< 4,3$ kilopaskala (kPa)) u odraslih, a u djece kao tahipneja > 2 SD od normale za dob. Kriterij bijelih krvnih stanica i u

odraslih i u djece definiran je kao leukocitoza $> 12 \times 10^9/L$ (> 12000 u kubičnom milimetru (mm^3)) ili leukopenija $< 4 \times 10^9/L$ ($< 4000/\text{mm}^3$) ili $> 10\%$ nezrelih oblika neutrofila u DKS. (2)

Disfunkcija organa, koja se naglašava u novoj definiciji sepse, može se procijeniti upotrebom SOFA (od engl. Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score) bodovnog kriterija za procjenu sekvencioniranog zatajivanja organa. (16, 3) SOFA bodovni sustav procjenjuje višeorgansko zatajenje analiziranjem respiratornih parametara, odnosno respiratorne oksigenacije, bubrežne i jetrene funkcije, sustava koagulacije, kardiovaskularnog te živčanog sustava. (17)

Budući da se naglasak stavlja na ranu identifikaciju pacijenata koji su u riziku za razvoj sepse, najčešće korišteni bodovni sustav je qSOFA (od engl. quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score), koji je modificirana verzija SOFA ljestvice. (3) qSOFA također procjenjuje višeorgansko zatajenje, a njegova primjena u kliničkoj praksi je brža i jednostavnija. (17) Bodovni sustav qSOFA sastoji se od tri kriterija, a to su sistolički krvni tlak ≤ 100 mmHg, frekvencija disanja ≥ 22 udisaja u minuti i GCS (od engl. Glasgow Coma Scale) < 15 . (18) Svakom od kriterija dodjeljuje se po 1 bod, a rezultat ≥ 2 povezan je s lošim ishodom. (18, 3) qSOFA je 2016. godine potvrđen kao najkorisniji bodovni sustav kod pacijenata kod kojih se sumnja na sepsu. qSOFA nije dizajniran kao dijagnostički, već kao prediktivni alat koji izračunava rizik od smrtnog ishoda od sepse. (3)

Što su navedeni kriteriji sepse izraženiji, to je vjerojatnost da je klinička slika sepse teža, a prognoza lošija. Ukoliko ne dođe do razvoja organske disfunkcije, prognoza bolesti je jednaka kao i pri drugim infekcijama. Prisutnost navedenih simptoma može uputiti na upalnu reakciju, no odsutnost navedenih simptoma ne znači isključenost razvoja organske disfunkcije za vrijeme infekcije te se zbog toga organska disfunkcija smatra osnovnim kriterijem za definiranje sepse. Kod svake infekcije trebalo bi imati na umu znakove SIRS-a, evaluirati njihovu prisutnost te potom procijeniti pacijenta prema već spomenutoj PIRO-koncepciji sepse. (2)

Kod bolesnika koji su u visokom riziku od razvoja bolničke sepse, odnosno sepse povezane sa zdravstvenom skrbi, posebno treba obratiti pozornost na ubrzano disanje i hiperventilaciju, što često mogu biti prvi znakovi sepse. Osim povišenom tjelesnom temperaturom, pacijenti se mogu prezentirati i sniženom tjelesnom temperaturom ispod 36°C, odnosno hipotermijom, što se smatra lošim prognostičkim znakom. (1) Promjene mikrocirkulacije, koje često prethode povišenoj tjelesnoj temperaturi, mogu se manifestirati po koži uočljivom lividnom bojom na koljenima, okrajinama i dojka što se naziva marmorizacijom. (1, 2) Tijekom tresavice, kod pacijenata često mogu biti izmjerene visoke vrijednosti krvnog tlaka. Razvojem bolesti, septični bolesnik postaje adinamičan, blijede kože i mutna pogleda. (1)

Budući da su opći simptomi i znakovi sepse često nespecifični, u bolesnika je potrebno tražiti simptome i znakove koji upućuju na određenu etiologiju sepse, odnosno tragati za specifičnim simptomima zaraznih bolesti. (2) Primjerice, kašalj i dispneja upućuju na pneumoniju, a bol i gnojni eksudat u kirurškoj rani upućuju na apsces. (3)

Po koži pacijenata mogu biti vidljive eflorescencije, primjerice eritrodermija kod sindroma toksičnog šoka, petehije i hemoragijske nekroze koje upućuju na DIK, a česte su kod meningokokne bolesti. Kod pseudomonasne sepse može se uočiti Ecthyma gangrenosum, a riječ je o hemoragijskoj nekrozi koja je okružena crvenilom koje je posljedica invazije sitnih krvnih žila bakterijama. (2) Kod stafilokokne sepse uočljive mogu biti lividne makule na okrajinama, takozvane Janewayeve lezije, koje zajedno s Oslerovim čvorićima mogu upućivati na prateći endokarditis. (1)

Do sindroma višeorganskog zatajenja može progredirati sepsa koja se ne liječi ili sepsa koja ne reagira na primijenjenu terapiju. Sindrom višeorganskog zatajenja javlja se u onih pacijenata u

kojih postoji poremećaj dvaju ili više organskih sustava u znatnoj mjeri koja oporavak čini mogućim jedino u jedinicama intenzivnog liječenja. (7)

U ranoj fazi sepse često dolazi do zahvaćanja središnjeg živčanog sustava što se očituje poremećajem stanja svijesti, a bolesnici su u stanju konfuzije i delirija, što upućuje na septičku encefalopatiju. U kasnoj fazi sepse poremećajima stanja svijesti može pridonijeti oštećenje bubrežne i jetrene funkcije. Kao znak oštećenja jetrene funkcije i hemolize klinički može biti vidljiv ikterus. Hemoliza može biti jače izražena pri nekim septičnim stanjima kao što su pneumokokna i streptokokna sepsa, a može doći i do centralne nekroze hepatocita. Kao znak oštećenja bubrežne funkcije može se javiti akutno bubrežno zatajenje, a osim bubrega i jetre, multiorganska disfunkcija za vrijeme sepse zahvaća pluća u vidu ARDS-a, želudac i crijeva što se manifestira poremećajem peristaltike i ulceracijama, krvožilni sustav u vidu DIK-a i srce s reverzibilnom disfunkcijom miokarda. (2)

Promjene uočljive na plućima mogu biti povezane s metastatskim lezijama, nekom žarišnom infekcijom ili akutnim respiratornim distresnim sindromom nastalim kao posljedica edema u intersticiju i disfunkcionalne alveokapilarne membrane. Na razvoj ARDS-a mogu uputiti bilateralni zvučni fenomeni poput krepitacija, hropca, oslabljenog disanja te bronhijalnih šumova. Hipoksija se smatra najranijim indikatorom za oštećenje pluća. (2) Multifokalnu pneumoniju s apscediranjem i nastankom pneumatocele možemo pronaći kod stafilokokne sepse. (1)

Promjene koje se zbivaju na srcu uključuju ubranu srčanu akciju, tiše srčane tonove, razvoj znakova zatajenja desne klijetke kao što su nabrekle vratne vene, povećanje jetre te edemi. Sumnju na endokarditis treba postaviti kod pacijenata sa šumovima na srcu sve dok se ne isključi ehokardiografskom pretragom. (2)

Makrohematurija, melena zbog nastalih erozija ili stresnog ulkusa na sluznici želuca, krvarenja iz nosa, usne šupljine, krvarenja po koži, konjunktivama i sluznicama, manifestacije su hemoragijske dijateze koje ukazuju na razvoj diseminirane intravaskularne koagulacije. Slikom hemoragijske dijateze praćena je purpura fulminans, kao najteži oblik DIK-a. U kasnijim stadijima može doći do nekroze kože, okrajina ili uške, odnosno do gangrene, što u konačnici može dovesti do demarkacije i mutilacije, to jest skraćanja ekstremiteta. Osim kliničkih manifestacija, dijagnoza DIK-a se postavlja na temelju krvne slike u kojoj se prati broj trombocita i na temelju tipičnih promjena u koagulogramu. (1)

Zbog centralizacije krvotoka dolazi do ishemijskih promjena na sluznici gastrointestinalnog sustava što dovodi do nastanka stresnih ulkusa i erozija želučane sluznice. Poremećaji peristaltike koji mogu progredirati do paralitičkog ileusa su česta pojava. Može se uočiti meteorizam i nečujna peristaltika, a nekada i retencija želučanog sadržaja. (2)

O teškoj sepsi se govori kada su uz simptome sepse prisutni i znakovi hipoperfuzije ili poremećaja funkcije organa. Poremećaji perfuzije, odnosno hipoperfuzija posljedica je smanjenog venskog priljeva u srce, izlaskom tekućine iz krvnih žila u međustanični prostor, smanjenog tonusa krvnih žila, kao i depresije miokarda. Simptomi koji karakteriziraju tešku sepsu posljedica su hipoperfuzije različitih organa i organskih sustava. Ukoliko je zahvaćen kardiovaskularni sustav, klinički se očituje kao hipotenzija uz vrijednost sistoličkog krvnog tlaka < 90 mmHg ili srednjeg arterijskog tlaka < 70 mmHg. Kliničko očitovanje zahvaćenosti mokraćnog sustava uključuje oliguriju s diurezom $< 0,5$ mililitara po kilogramu u satu (mL/kg/h) te uz vrijednosti kreatinina > 176 mikromola po litri ($\mu\text{mol/L}$). Poremećaji oksigenacije upućuju na zahvaćenost dišnog sustava, hiperbilirubinemija > 34 $\mu\text{mol/L}$ sugerira na zahvaćenost probavnog sustava, a trombocitopenija $< 100 \times 10^9/\text{L}$ te INR (od engl.

International Normalized Ratio) > 1,5 upućuju na koagulopatije. (7) Teška sepsa može napredovati do septičkog šoka koji označava perzistentnu hipotenziju izazvanu sepsom. (5)

Najteži oblik sepse s visokom smrtnošću od oko 60% je septički šok. (1) Septički šok osim znakova sepse karakterizira i jaka hipotenzija usprkos adekvatnoj terapiji. (7) O septičnom šoku govori se ukoliko je, usprkos adekvatnoj hidraciji od 500 mililitara (mL) tekućine u vremenskom periodu od 20 minuta, sistolički tlak ispod 90 mmHg ili perzistira sniženje sistoličkog tlaka za više od 40 mmHg u odnosu na ranije vrijednosti u osoba s inače povišenim vrijednostima krvnog tlaka, uz oliguriju, a vrijednost laktata prelazi 2 milimola po litri (mmol/L). (1, 2) U osoba sa sniženim vrijednostima krvnog tlaka, vrijednosti sistoličkog tlaka su oko 90 mmHg, stoga kod njih vrijednost krvnog tlaka manja od 80 mmHg i oligurija upućuju na šok. (1)

3.7. DIJAGNOZA SEPSE

Klinička, laboratorijska i radiološka dijagnostika, kao i praćenje bolesnika nužno je postupanje u evaluaciji septičnog bolesnika. Svrha pretraga koje se provode kod septičnog bolesnika je razjasniti etiologiju, patogenezu i težinu sepse. (2)

Dijagnoza sepse često se postavlja empirijski nakon pregleda bolesnika, retrospektivno uz pozitivne nalaze hemokultura u bolesnika koji ima endokarditis ili uz adekvatan odgovor na antibiotike. Identifikacija uzročnika je poželjna, no nije uvijek moguća, nekada i zbog toga što je dio pacijenata liječen antibioticima prije dobivenih nalaza kulture. (3)

3.7.1. Laboratorijski nalazi

Rezultati laboratorijskih pretraga mogu biti povezani s poremećajima zbog glavnog uzroka sepse, hipoperfuzije tkiva ili disfunkcije organa izazvane sepsom. (3)

Pretrage koje je potrebno učiniti kod septičnog bolesnika su kompletna krvna slika (KKS), sedimentacija eritrocita (SE), glukoza, elektroliti (natrij, kalij, kloridi), laktat u krvi, bilirubin, aminotransferaze, alkalna fosfataza, ureja, kreatinin, kompletna pretraga mokraće, koagulogram, acido-bazni status (ABS), C-reaktivni protein (CRP). (1)

U nalazima septičnog bolesnika može se pronaći leukocitoza $> 12000/\text{mm}^3$, leukopenija $< 4000/\text{mm}^3$ ili normalan broj leukocita s $> 10\%$ nezrelih oblika neutrofila. Hiperglikemija > 140 miligrama po decilitru (mg/dL) ili 7,7 mmol/L u odsustvu dijabetesa, hiperlaktatemija, odnosno povišenje serumskog laktata > 2 mmol/L, hiperbilirubinemija, povećanje kreatinina $> 0,5$ mg/dL ili 44,2 $\mu\text{mol/L}$. Oligurija odnosno izlučivanje urina $< 0,5$ mL/kg/h tijekom najmanje dva sata unatoč adekvatnoj nadoknadi tekućine. Abnormalnosti koagulacije INR $> 1,5$, trombocitopenija, insuficijencija nadbubrežne žlijezde. CRP viši od 2 SD iznad normalne vrijednosti te povišene razine prokalcitonina povezane su s bakterijskom infekcijom i sepsom. (3)

Razlikovanje neinfektivnih uzroka upale i sepse katkad može biti otežavajuće. U razlikovanju mogu pomoći biomarkeri kao što su prokalcitonin (PCT), C-reaktivni protein te interleukin-6. Oslobođanje biomarkera moguće je i nakon neinfektivnih upala što treba imati na umu kada se navedeni biomarkeri koriste kao pomoć u dijagnosticiranju sepse. (19)

3.7.1.1. Prokalcitonin

Prokalcitonin se smatra jednim od najkvalitetnijih markera u dijagnosticiranju sepse. Uspješno nadopunjuje kliničke znakove i osnovne laboratorijske parametre koji upućuju na tešku infekciju. (20)

Vrijeme poluživota mu je kratko, 25 do 30 sati, a odsutan je u zdrava čovjeka, specifičan je za bakterijske infekcije što mu daje prednost u odnosu na ostale biomarkere. Koncentracija prokalcitonina povišena je kod sepse, a povećanje mu je minimalno kod virusnih infekcija.

Postoje studije koje su dokazale da upotreba prokalcitonina u praćenju septičnih bolesnika dovodi do smanjenog morbiditeta i mortaliteta. (21)

3.7.1.2. C-reaktivni protein

C-reaktivni protein je protein akutne faze upale koji se oslobađa iz jetre nakon stimulacije IL-6 i ostalih citokina. CRP tijekom infekcije ima i proupalno i protuupalno djelovanje jer sudjeluje u eliminaciji patogena, ali i inhibira interakciju između leukocita i endotelnih stanica. Oslobađanje CRP-a započinje 4-6 sati nakon podražaja, a maksimalne vrijednosti doseže nakon 36 sati. CRP se često koristi u dijagnosticiranju infekcije, no vrijednost CRP-a u razlikovanju pacijenata sa sepsom i bez sepse je umjerena i manje značajna od prokalcitonina. Zapčinjanjem adekvatne antimikrobne terapije razina CRP-a se smanjuje tijekom prvih 48 sati. (19)

3.7.1.3. Interleukin-6

Interleukin-6 očituje se brzom pojavnošću i dosezanjem maksimalne vrijednosti unutar dva sata nakon infektivnog podražaja, a karakterizira ga dugi ostanak u krvi. Razine IL-6 u serumu usko su povezane s težinom i ishodom sepse. Naime, razine IL-6 smanjivat će se kod pacijenata kod kojih je infekcija kontrolirana i u kojih se predviđa oporavak. (19)

3.7.2. Slikovne pretrage

Radioloških znakova za identifikaciju sepse nema, osim onih koji su povezani s infekcijom na određenom području, primjerice upala pluća vidljiva na radiogramu prsnog koša. (3)

Ultrazvučnim pregledom abdomena moguće je prikazati infekcije žučnog mjehura ili bubrežne infekcije. (22) Ultrazvuk srca se radi ukoliko postoji sumnja na endokarditis. (1)

Pomoću kompjuterizirane tomografije (CT-a) moguće je prikazati infekcije jetre, gušterače ili drugih intraabdominalnih organa. Magnetska rezonancija (MR) može doprinijeti u prikazivanju koštanih infekcija i infekcija mekih tkiva. (22)

3.7.3. Mikrobiološka dijagnostika

Kod pacijenata koji zadovoljavaju definiciju sepse, izolacija i identifikacija mikroorganizama podržavaju dijagnozu sepse, no nije neophodna. Iako hemokulture predstavljaju jedan od najvažnijih kliničkih uzoraka u mikrobiološkom laboratoriju, osjetljivost pretrage nije dovoljna te se uzročnik u oko 50% septičnih pacijenata ne identificira. Stoga mikrobiološki nalaz ne utječe na odluku o započinjanju empirijskog liječenja antibioticima. (3) Ipak, pozitivan nalaz hemokulture utječe na deeskalaciju i izbor ciljane antimikrobne terapije.

Osim hemokultura, u septičnih bolesnika preporučeno je mikrobiološki analizirati urin, likvor, uzorke iz postojećih apscesa, uzorke iz donjeg respiratornog sustava u slučaju pneumonije i drugo. (1)

3.7.3.1. Hemokultura

Dijagnosticiranje bakterijemije temeljeno je na rezultatima hemokulture. (23) Hemokultura se smatra najvažnijom mikrobiološkom pretragom u liječenju sepse. Omogućuje identifikaciju mikroorganizma uzročnika sepse, također omogućuje i odgovarajući izbor antimikrobne terapije te upućuje na daljnja ispitivanja koja su potrebna da bi se identificiralo septično žarište. Hemokulturu je preporučeno učiniti kod svih septičnih pacijenata. (6)

3.7.3.1.1. Indikacije

Rutinsko uzimanje uzoraka za hemokulturu opravdano je kod pacijenata koji imaju sindrome povezane s velikom vjerojatnošću nastanka bakterijemije, a to su sepsa, endovaskularne infekcije poput infektivnog endokarditisa, infekcije implantabilnog kardioverter defibrilatora, infekcija vaskularnog presatka, intravaskularne infekcije katetera te septički tromboflebitis. Osteomijelitis kralježnice, septički artritis, epiduralni apsces, meningitis također se ubrajaju u sindrome povezane s velikom vjerojatnošću od razvoja bakterijemije. (23)

Uzimanje hemokultura kod pacijenata sa sindromima koji su povezani s umjerenom vjerojatnošću od razvoja bakterijemije, opravdano je kada kulture iz primarnog izvora infekcije nisu dostupne prije početka antimikrobnog liječenja. Umjerena vjerojatnost bakterijemije povezuje se uz pijelonefritis, piogeni apsces jetre, kolangitis, tešku izvanbolničku upalu pluća, celulitis u imunosuprimiranih pacijenata. Uzimanje hemokultura opravdano je i kod pacijenata koji su u riziku za razvoj endovaskularnih infekcija. (23)

Rutinsko uzimanje hemokultura nije potrebno kod pacijenata sa sindromima povezanim uz malu vjerojatnost nastanka bakterijemije. Uz malu vjerojatnost razvitka bakterijemije povezuju se cistitis, prostatitis, blagi celulitis, blaga upala pluća i postoperativni febrilitet unutar 48 sati od operacije. (23)

Uzorci za hemokulturu se najčešće uzimaju kod bolesnika s vrućicom i leukocitozom ili leukopenijom, no bakterijemija može biti prisutna i kod pacijenata koji imaju normalnu tjelesnu temperaturu i normalan broj leukocita. (23)

3.7.3.1.2. Vrijeme uzimanja uzorka

Hemokulture se, u pravilu, uzimaju prije započete antimikrobne terapije. Studija pokazuje da je prikupljanje hemokultura prije započetog antibiotskog liječenja povezano s pozitivnim nalazima hemokulture u 31% slučajeva, a dodatne hemokulture prikupljene nakon početka antimikrobnog liječenja, bile su pozitivne u samo 19% slučajeva. Ukoliko je antimikrobna terapija primijenjena prije uzimanja uzoraka za hemokulturu, postoji mogućnost dobivanja lažno negativnih nalaza. (23) Ukoliko je antimikrobna terapija već započeta, preporučeno je uzeti krv za hemokulturu neposredno prije sljedeće doze antimikrobnog lijeka kada je njegova koncentracija u krvi najmanja.

Iako, febrilitet u vrijeme prikupljanja uzoraka za hemokulturu nije niti osjetljiv niti specifičan prediktor bakterijemije, optimalno bi bilo uzeti uzorke za hemokulturu neposredno prije pojave

vrućice, no kako to nije moguće predvidjeti, hemokulturu je potrebno uzeti što prije moguće nakon skoka temperature. (23, 6)

3.7.3.1.3. Setovi hemokultura

Jedan set hemokultura sastoji se od jedne aerobne i jedne anaerobne bočice za hemokulturu. U literaturi je preporučeno uzeti najmanje dva seta hemokultura s različitih mjesta venepunkcije. Drugi set hemokulture omogućava prepoznavanje moguće kontaminacije. (6) Dva seta hemokultura su dovoljna u situacijama kada se sumnja na kontinuiranu bakterijemiju i kada je vjerojatnost bakterijemije visoka. Treći set hemokultura povećava osjetljivost ove mikrobiološke pretrage. Prve dvije hemokulture mogu se dobiti u nizu, odvojenim venepunkcijama, a treća hemokultura se uzima 4-6 sati kasnije. Prikupljanje četvrtog seta hemokultura razmatra se kada je vjerojatnost bakterijemije visoka i kada je očekivani uzročnik uobičajeni kožni kontaminant, primjerice koagulaza negativni stafilokok. Primjeri kada je potrebno uzeti četiri seta hemokultura su endokarditis protetičkih zalistaka, endovaskularne infekcije te kod dijagnosticiranja endokarditisa u pacijenata koji prethodna dva tjedna uzimaju antimikrobnu terapiju. (23)

Kod pedijatrijske populacije, umjesto jedne aerobne i jedne anaerobne, preporučuje se inokulirati dvije aerobne bočice posebno pripremljene za pedijatrijsku populaciju. Razlog tomu je što su anaerobne bakterije rjeđi uzročnici bakterijemije u djece od aerobnih bakterija. Također, kod djece je ponekad teško dobiti odgovarajući volumen krvi i u takvim slučajevima, sva se krv inokulira u aerobnu bočicu za hemokulturu. (23)

Pri prikupljanju uzoraka za hemokulturu posebnu pažnju treba obratiti na mogućnost kontaminacije uzorka normalnom florom kože te je tijekom cijelog postupka potrebno primjenjivati antiseptičnu tehniku. Naime, mikroorganizmi koji čine normalnu mikrobiotu kože također mogu uzrokovati infekciju, posebice intravaskularne infekcije, a otežavajuće može biti razlikovanje stvarno pozitivnih od lažno pozitivnih nalaze hemokulture. Lažno pozitivni nalazi

hemokulture dovode do nepotrebnog propisivanja i primjene antibiotika te naknadnog laboratorijskog testiranja. (23)

Prema literaturnim navodima, ciljna stopa kontaminacije iznosi $< 3\%$. Kako bi se izbjegla kontaminacija ili svela na najmanju moguću mjeru, osoblje koje uzima uzorke za hemokulturu mora biti adekvatno educirano. (6)

3.7.3.1.4. Mjesto uzimanja uzorka

Uzorke za hemokulturu najbolje je uzeti venepunkcijom jer je na taj način najmanja vjerojatnost kontaminacije u usporedbi s hemokulturama uzetim kroz vaskularne katetere. Ukoliko je krv uzeta kroz intravaskularni kateter, pozitivni nalaz može upućivati na kolonizaciju katetera, a ne nužno na bakterijemiju. Antekubitalne vene, kao i druge krvne žile gornjih ekstremiteta smatraju se poželjnim mjestima za venepunkciju jer je manja vjerojatnost kontaminacije uzorka nego kod femoralnih žila ili mjesta zahvaćenih nekom dermatološkom bolesti. (23)

Kako bi se isključila ili potvrdila bakterijemija povezana s centralnim venskim kateterom (CVK), hemokulturu treba uzeti istovremeno s periferije i iz centralnog venskog katetera, osim ako je CVK stavljen unutar 48 sati. Potvrda bakterijemije povezane s CVK često je otežana u nedostatku lokalnih znakova infekcije. Da je CVK žarište infekcije može upućivati izolacija istog uzročnika iz periferne krvi i iz CVK-a, no negativni nalaz ne isključuje u potpunosti CVK kao mogući izvor infekcije. (6)

3.7.3.1.5. Tehnika prikupljanja uzorka

Preporučena metoda uzimanja uzorka krvi za hemokulturu temeljena je na preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, od engl. World Health Organization). (6)

Osoba koja uzima uzorak treba nositi kiruršku masku te dezinficirati ruke i prije samog postupka vađenja navući nesterilne rukavice. Određuje se mjesto venepunkcije, postavlja se podveza (esmark) i palpira se odgovarajuća vena. Alkoholnim dezinficijensom prebriše se čep

bočice za hemokulturu koji se mora osušiti na zraku. Kožu pacijenta prije venepunkcije potrebno je dezinficirati alkoholnim pripravkom, kružnim pokretima od centra prema periferiji. Nakon što je koža dezinficirana, više se ne dodiruje kako bi se spriječila kontaminacija. (6) No, ukoliko je potrebno ponovno palpirati venu nakon dezinfekcije kože, postupak dezinfekcije se ponavlja. (23)

Krv se inokulira u bočice s medijem tijekom samog postupka venepunkcije. Ukoliko se uzorak krvi prikuplja kroz intravenski kateter, prije uzimanja uzorka, otvor je također potrebno dezinficirati. Bočice za hemokulturu trebaju biti označene imenom i prezimenom bolesnika, vremenom i mjestom uzorkovanja. (23)

3.7.3.1.6. Volumen krvi

Budući da se tijekom bakterijemije u krvi nalazi niska koncentracija uzročnika, volumen krvi za hemokulturu izuzetno je važan faktor koji izravno utječe na osjetljivost i rezultat pretrage. Volumen krvi dobiven jednom venepunkcijom raspoređuje se u bočice istog seta. Preporučeni volumen krvi za odrasle bolesnike iznosi najmanje 20 mL krvi uz inokulaciju 10 mL u aerobnu, i 10 mL u anaerobnu bočicu. Ukoliko se odraslom bolesniku prikupi manji volumen krvi, prvo se, preporučenim volumenom inokulira aerobna bočica, dok se anaerobna bočica inokulira preostalim uzorkom krvi. (23)

3.7.3.1.7. Inkubacija

Inokulirane bočice za hemokulturu potrebno je dostaviti što je prije moguće u mikrobiološki laboratorij kako bi što prije započela inkubacija. Ukoliko to nije moguće, inokulirane bočice se ostavljaju na sobnoj temperaturi. Po primitku u laboratorij bočice se ulažu u inkubator unutar 30 min od zaprimanja. U rutinskoj obradi, razdoblje inkubacije od 5 dana smatra se dovoljnim za otkrivanje većine mikroorganizama. Većina značajnih uzročnika bakterijemija otkrije se unutar 48 sati, a otkrivanje fungemije obično zahtijeva dodatnih 24-48 sati inkubacije. Produljena inkubacija ponekad se provodi kod sumnje na specifične i za uzgoj zahtjevne

uzročnike, kao što su npr. uzročnici endokarditisa uključeni u HACEK skupinu, koju čine *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*. (23)

Automatizirani sustavi za inkubaciju hemokultura neprekidno okreću bočice i miješaju sadržaj u njima te svakih 10 min, kolorimetrijski ili fluorometrijski, prate bakterijski porast u uložnim bočicama. U slučaju detektiranog signala bočica se očitava kao pozitivna i vadi iz aparata. Iz pozitivne bočice priprema se mikroskopski preparat čiji se rezultat odmah telefonski javlja kliničaru. Također, nasaduju se pripremljena bakteriološka hranilišta te provode postupci identifikacije i testiranje osjetljivosti na antibiotike. Negativne bočice nastavljaju se inkubirati tijekom pet dana nakon čega se izdaje negativan nalaz.

3.8. LIJEČENJE SEPSE

Održavanje hemodinamike bolesnika tekućinama i simpatomimeticima, eradikacija infekcije primjenom antimikrobnih lijekova ili kirurških zahvata, kao i liječenje nastale organske disfunkcije smatra se osnovom u liječenju septičnih bolesnika. (1)

Septični bolesnici se liječe u bolnici, a jedan značajan udio tih bolesnika liječi se u jedinicama intenzivnog liječenja. Najvažnije je postaviti sumnju ili dijagnozu bilo kojeg stupnja sepse prije hospitalizacije jer uspjeh liječenja ovisi o trajanju hipoperfuzije organskih sustava. Što ranije započinjanje potpornih mjera kojima je cilj izregulirati hipotenziju i hipoksemiju prioritet je u liječenju sepse. (7)

Mjerenje arterijskog tlaka daje podatak o procjeni perfuzije organa. Hladna koža s produljenim vremenom rekapilarizacije, tahikardija, oligurija ili anurija česti su znakovi koji mogu uputiti na poremećaj perfuzije organa. U prijebolničkim uvjetima, arterijski tlak se mjeri neinvazivnom metodom što ranije i što češće. Invazivno je mjerenje arterijskog tlaka u bolesnika koji su u septičkom šoku točnije, stoga se arterijski kateter postavlja kada se za to ukaže mogućnost, no

postavljanje arterijskog katetera ne smije odgađati započinjanje ranog liječenja septičkog šoka. Nakon započelih prijemolničkih mjera slijedi nastavak bolničkog liječenja. (7)

Središnji venski kateter se postavlja nakon započetog bolničkog liječenja radi praćenja venskog priljeva u srce tako što se mjeri središnji venski tlak i izračunava omjer dostave i potrošnje kisika u perifernim tkivima, mjerenjem saturacije središnje venske krvi. Pomoću središnjeg venskog katetera mogu se primjenjivati parenteralni lijekovi i infuzije. (7)

3.8.1. Održavanje hemodinamike

Liječenje septičnog bolesnika započinje intravenskom primjenom tekućine. (1) Zbog promijenjene permeabilnosti kapilara, veći dio tekućine izlazi u intersticij, a u sepsi se, upravo zbog povećane permeabilnosti i tonusa krvnih žila, najčešće radi o relativnoj hipovolemiji. (1, 7) Cilj liječenja je održati tekućinu u intravaskularnom prostoru. (1)

Prva doza je ubrzana infuzija od 500 mL kroz 20 minuta, a ukupna dnevna količina modificira se prema vrijednostima krvnog tlaka, diurezi, vrijednostima centralnog venskog tlaka, ehokardiografskoj procjeni te procjenom ekstravaskularnog volumena. (1, 2) Primjena infuzija nastavlja se u bolusima od 500 mL, uz kontinuirani nadzor arterijskog krvnog tlaka i pulsne oksimetrije kako se ne bi prouzročio nastanak edema pluća. Primijenjeni volumen infuzija unutar prvih 6 sati liječenja treba iznositi do 5 litara, uz oprez prilikom primjene infuzija u pacijenata sa znakovima disfunkcije miokarda. (7)

Početno, rano liječenje sepse usmjereno je prema nekoliko ciljeva, a to su održavanje središnjeg venskog tlaka u vrijednosti od 8-12 mmHg, saturacija središnje venske krvi u gornjoj šupljoj veni 70% ili miješana venska saturacija 65%, srednji arterijski tlak ≥ 65 mmHg i diureza $\geq 0,5$ mL/kg/h. Najviša stopa preživljenja bolesnika zabilježena je kada se ciljevi ostvare unutar 6 sati od prijema u bolnicu. (7)

Ukoliko pacijent na primjenu infuzija ne odgovara ispravljanjem hipoperfuzije, pacijenta se svrstava u skupinu bolesnika s lošim odgovorom na liječenje (od engl. non-responder), a primjenu infuzija potrebno je usporiti. Pacijenti s lošim odgovorom na primjenu infuzija, u skupini su bolesnika s povećanim rizikom za razvoj akutnog respiratornog distresnog sindroma, koji se češće javlja u sepsi. U oporavku venskog priljeva mogu pomoći kristaloidne otopine poput fiziološke otopine ili Ringer-laktata, a koloidne se otopine u septičnih bolesnika ne primjenjuju. (7) Simpatomimetici kao što su noradrenalin, dopamin i dobutamin, primjenjuju se ukoliko se uz nadoknadu tekućine ne postignu željene vrijednosti krvnog tlaka. (1)

3.8.2. Antimikrobno liječenje

Značajnu komponentu liječenja čini primjena antimikrobnih lijekova. O primjeni antimikrobnog liječenja ovisi ishod bolesti, a kasno započinjanje terapije povećava smrtni ishod. (2) Koji će se antimikrobni lijek primijeniti ovisi o anamnestičkim podacima o ranije primjenjivanim antibioticima, pratećim bolestima i upali koja je uzrokovana izvanbolničkim ili bolničkim uzročnikom te o poznavanju rezistencije uzročnika na pojedine antibiotike. (7)

Antimikrobno liječenje potrebno je primijeniti intravenski i započinje se odmah po uzimanju uzoraka za mikrobiološku analizu. (7) Zapčinje se s inicijalnom, empirijskom antimikrobnom terapijom, odnosno terapijom temeljenom na iskustvu i na pretpostavljenoj etiologiji bolesti. Ukoliko žarišna infekcija nije jasna, empirijsko liječenje sastoji se od primjene širokospektralnih antibiotika koji djeluju na najčešće gram-negativne i gram-pozitivne uzročnike. Po dolasku mikrobioloških nalaza, provodi se deeskalacija, odnosno terapija se iz empirijske prilagođava u ciljanu terapiju prema nalazu antibiograma i osjetljivosti identificiranog uzročnika prema određenom antibiotiku. Terapija se prilagođava obzirom na antibiotsku aktivnost, farmakokinetičke ciljeve, funkciju organskih sustava, rizik od nuspojava te cijenu liječenja. (2)

3.8.3. Kirurški zahvati

Česta je prisutnost upalnih žarišta, stoga liječenje upale treba biti brzo i učinkovito, a poduzimaju se različite mjere kako bi se upalno žarište fizički uklonilo. Primjerice, kirurško liječenje koje obuhvaća drenažu postojećeg apscesa, amputacija ekstremiteta ili zamjena srčanog zaliska kod postojećeg endokarditisa. Osim kirurškog liječenja, uklanjanje upalnog žarišta može biti i samo odstranjenje katetera koji je mogući izvor upale. (7)

3.8.4. Diseminirana intravaskularna koagulacija

Liječenje diseminirane intravaskularne koagulacije iziskuje istovremenu primjenu antitrombina (ovisno o početnim vrijednostima) i svježe smrznute plazme. Smislenim se smatra davanje antitrombina III do postizanja normalnih vrijednosti. Sa svježe smrznutom plazmom se osim čimbenika koagulacije daju i inhibitori koagulacijskog sustava. Zbog smanjenja aktivnosti antitrombina, proteina C i inhibitora aktivacije tkivnog faktora, heparin koji se daje s ciljem sprječavanja daljnjeg razvoja mikrotromba može više štetiti nego koristiti. Primjena proteina C se u posljednje vrijeme pokazala korisnom. (1)

4. RASPRAVA

Sepsa je definirana kao po život opasna disfunkcija organa koja je uzrokovana neadekvatnim imunološkim odgovorom domaćina na infekciju (Sepsis-3). (3) Smrtnost od sepse varira između 20-60%, a ovisi o kliničkoj slici, zahvaćenošću pojedinih organskih sustava, hemodinamskim poremećajima, patogenezi i etiologiji bolesti. Među loše prognostičke znakove ubrajaju se veći broj zahvaćenih organskih sustava, hipotermija, leukopenija, šok, DIK te imunokompromitiranost. (2) Najčešćim uzročnicima sepse smatraju se gram-negativne bakterije, no i gram-pozitivne bakterije su česti uzročnici u bolesnika s oslabljenom imunošću te u bolesnika s kroničnim bolestima. (24) Poremećaji u regulaciji upalnog odgovora, zbog

nekontroliranog otpuštanja proupalnih čimbenika i ozljede tkiva, utječu na razvoj i progresiju sepse i SIRS-a. (7)

Prema početnim definicijama sepse, sepsa se smatrala rezultatom sindroma sistemskog upalnog odgovora domaćina na infekciju. (5) SIRS je definiran prisutnošću 2 ili više od navedenih kriterija: abnormalnosti u tjelesnoj temperaturi, srčanim otkucajima, frekvenciji disanja i broju leukocita. (5, 3) Pacijenti s postavljenom sumnjom na sepsu ili dokazanom sepsom u kliničkoj se slici prezentiraju hipotenzijom, tahikardijom, febrilitetom i leukocitozom. Pogoršanjem bolesti, razvijaju se znakovi šoka poput hladne kože i cijanoze te disfunkcije organa na što može upućivati oligurija, akutna bubrežna ozljeda te poremećaj stanja svijesti. (3) Teška sepsa podrazumijeva prisutnost disfunkcije organa u bolesnika sa sepsom, dok je septički šok definiran kao podskupina sepse u kojemu su prisutne cirkulacijske, stanične i metaboličke abnormalnosti koje su povezane s većim rizikom od smrtnog ishoda nego li je to kod same sepse. (5, 6)

Od važnosti je što ranije pronaći i započeti s liječenjem žarišta sepse. Adekvatno uzeta anamneza i klinička slika, liječnika mogu usmjeriti na izvor upale. Produktivni kašalj uz povišenu tjelesnu temperaturu upućuju liječnika na sepsu čije je ishodište u respiratornom sustavu. Anamnestičko navođenje o peckanju prilikom mokrenja i postavljeni urinski kateter liječnika mogu uputiti na ishodište sepse u mokraćnom sustavu, odnosno na urosepsu. Potrebno je uzeti adekvatan biološki materijal, s obzirom na anamnezu i kliničku sliku pacijenta, koji se potom šalje na mikrobiološku analizu. (7) Hemokultura se, još uvijek, smatra „zlatnim standardom“ u dijagnostici uzročnika bakterijemije i sepse. Hemokultura, kao što samo ime kaže, je uzorak krvi bolesnika inokuliran u pripremljeno tekuće hranilište koje se inkubira tijekom pet dana. Više od trećine septičnih pacijenata ima pozitivne nalaze hemokultura. Osjetljivost pretrage može se unaprijediti povećanim brojem setova hemokultura, inokulacijom odgovarajućeg volumena krvi te ako je moguće uzorkovanjem prije početka antimikrobne

terapije. Smjernice preporučuju uzimanje 2 seta hemokultura, odnosno 4 bočice po 10 mL što se smatra dostatnim za početnu procjenu i za otkrivanje uzročnika u oko 90-95% slučajeva. Dodatni, treći set hemokultura, odnosno 6 bočica po 10 mL, povećava osjetljivost pretrage te otkriva uzročnika bakterijemije u 95-99% slučajeva. Kod pacijenata koji uzimaju antibiotsku terapiju, utvrđeno je da se stopa pozitivnih nalaza hemokultura povećala za 15-35% s uporabom medija s različitim adsorbensima koji neutraliziraju antimikrobne lijekove. Izuzetno je važna i edukacija osoblja, ne samo po pitanju vađenja odgovarajućeg volumena krvi, važnosti označavanja bočica za hemokulturu, već i provođenja antiseptičnog postupka kako bi se stopa kontaminacije svela na najmanju moguću mjeru. Lažno pozitivni nalazi hemokultura povezani su i s bespotrebim povećanjem bolničkih i laboratorijskih troškova te nepotrebne primjene antimikrobnih lijekova (25)

Ispravljanje hipoperfuzije provodi se uspostavom odgovarajućeg venskog priljeva, odnosno primjenom infuzija. Primjena vazokonstriktora, inotropa, krvnih pripravaka pogodna je u situacijama kada primjena infuzija nije bila učinkovita te kod prisutne depresije miokarda i anemije. Ukoliko uzročnik nije poznat, liječenje započinje primjenom širokospektralnih antibiotika koji djeluju i na gram-pozitivne i na gram-negativne uzročnike do pristizanja mikrobioloških nalaza. Po identifikaciji uzročnika i određivanju osjetljivosti uzročnika prema antibioticima, antimikrobna terapija se prilagođava prema antibiogramu. Od izuzetne je važnosti vrijeme započinjanja terapije kao i vrsta primijenjenog antimikrobnog lijeka jer je izlječenje vjerojatnije što je antimikrobno liječenje započeto ranije. (7)

5. ZAKLJUČCI

Sepsa je po život opasno stanje karakterizirano snažnim imunološkim odgovorom domaćina na infekciju, koji može rezultirati tkivnim oštećenjem, zatajenjem organa pa čak i smrti. (26)

Učestalost sepse u posljednjih godina u svijetu raste. Uzrok tome su starenje populacije, imunosupresija i raširenost višestruko rezistentnih uzročnika. Smrtnost od sepse varira od 20-50% ovisno o izvoru, a u Republici Hrvatskoj iznosi oko 30%. (7)

Kardiovaskularni simptomi poput vazodilatacije, leukocitoze i povećane krvožilne propusnosti obilježja su sepse. (7) Sepsa može progredirati do teške sepse, sa znakovima oštećenja organa te do septičkog šoka, koji predstavlja najteži oblik sepse. Sepsa je jedno od hitnih medicinskih stanja koje zahtijeva brzo postavljanje etiološke dijagnoze i adekvatno liječenje. (26)

6. SAŽETAK

Sepsa se definira kao životno ugrožavajuća disfunkcija organa uzrokovana neadekvatnim imunološkim odgovorom domaćina na infekciju. Sepsa se može pojaviti u svim životnim razdobljima, no incidencija sepse je veća u krajnjim dobnim skupinama, u novorođenčadi i starijih osoba. U pacijenata kod kojih su uzročnici sepse otkriveni, bakterije su se pokazale dominantnim uzročnicima.

U patogenezi sepse, najznačajnija oštećenja javljaju se na razini mikrocirkulacije. Sepsa, odnosno sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS) razvija se kada je oslobađanje proupalnih čimbenika veće nego li je potrebno. Takav upalni odgovor koji se zbiva za vrijeme sepse maligne je prirode, budući da nije niti kontroliran niti reguliran.

Tresavica, vrućica, tahipneja i tahikardija ubrajaju se među osnovne kliničke simptome i znakove sepse. Do sindroma višeorganskog zatajenja može progredirati sepsa koja se ne liječi ili sepsa koja ne reagira na primijenjenu terapiju. O teškoj sepsi se govori kada su uz simptome sepse prisutni i znakovi hipoperfuzije ili poremećaja funkcije organa. Teška sepsa može napredovati do septičkog šoka koji označava perzistentnu hipotenziju, usprkos primijenjenoj terapiji.

Klinička, laboratorijska i radiološka dijagnostika, kao i praćenje bolesnika nužno je postupanje u evaluaciji septičnog bolesnika. Hemokultura se smatra najvažnijom mikrobiološkom pretragom u dokazivanju uzročnika sepsa. Liječenje septičnog bolesnika započinje intravenskom primjenom tekućine. Antimikrobno liječenje potrebno je primijeniti intravenski i započinje se odmah po uzimanju uzoraka za mikrobiološku analizu. O primjeni antimikrobnog liječenja ovisi ishod bolesti, a kasno započinjanje terapije povećava smrtni ishod u pacijenata.

KLJUČNE RIJEČI: hemokultura; mikrocirkulacija; sepsa; septički šok; sindrom višeorganskog zatajenja; SIRS; teška sepsa; upalni odgovor

7. SUMMARY

Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host's immune response to infection. Sepsis can occur at any age, but the incidence of sepsis is higher in the extreme age groups, including newborns and the elderly. Bacteria are the most common causative agent of sepsis.

In the pathogenesis of sepsis, the most significant damage occurs at the level of microcirculation. Sepsis, or systemic inflammatory response syndrome (SIRS), develops when the release of pro-inflammatory factors is greater than required by the condition of inflamed tissues. Such an inflammatory response is considered malignant since it is neither controlled nor regulated.

Chills, fever, tachypnea and tachycardia are among the basic clinical symptoms and signs of sepsis. Untreated sepsis or sepsis that does not respond to the applied therapy can progress to multiple organ failure syndrome. Patient has severe sepsis when there is, in addition to sepsis

symptoms, hypoperfusion or organ dysfunction present as well. Severe sepsis can progress to septic shock, which means persistent hypotension, despite adequate therapy.

Patient monitoring and clinical, laboratory and radiological diagnostics are necessary procedures in the evaluation of a septic patient. Blood culture is considered the most important microbiological examination in proving the causative agent of sepsis. The treatment of a septic patient begins with the intravenous administration of fluids. Antimicrobial treatment must be administered intravenously and should be started immediately after taking blood samples for microbiological analysis. The final outcome depends on the early use of antimicrobial treatment, because late initiation of therapy increases the patient death rate.

KEYWORDS: blood culture; inflammatory response; microcirculation; multiple organ failure syndrome; sepsis; septic shock; severe sepsis; SIRS

8. LITERATURA

1. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. Infektologija. 1. izdanje. Zagreb: Profil International; 2006.
2. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
3. Nevriere R. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. U: UpToDate, Parsons PE ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; Jun 08, 2023 [citirano 9.6.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis>
4. Gul F, Arslantas MK, Cinel I, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. Turk J Anaesthesiol Reanim [Internet]. 1.2.2017. [citirano 29.5.2023.]; 2017;45(3):129–138. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512390/>
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Tom van der Poll, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet]. 23.2.2016. [citirano 29.5.2023.]; 2016;315(8):801–810. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/>
6. Patel M. Utility of blood culture in sepsis diagnostics. J Acad Clin Microbiol [Internet]. 30.11.2016. [citirano 10.6.2023.]; 2016;18:74-9. Dostupno na: <https://www.jacmjournal.org/article.asp?issn=0972-1282;year=2016;volume=18;issue=2;spage=74;epage=79;aualast=Patel>

7. Šustić A, Sotošek Tokmadžić V. Priručnik iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine za studente preddiplomskih, diplomskih i stručnih studija. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2014.
8. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. What is Sepsis? [ažurirano 9.8.2022.; citirano 13.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/sepsis/what-is-sepsis.html>
9. Vucelić V, Klobučar I, Đuras-Cuculić B, Gverić-Grginić A, Prohaska-Potočnik C, Jajić I, Vučićević Ž, Degoricija V. Sepsis and septic shock - an observational study of the incidence, management, and mortality predictors in a medical intensive care unit. Croat Med J [Internet]. 31.10.2020. [citirano 13.6.2023.]; 2020;61(5):429-439. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150761/>
10. Gašparović V, Gornik I, Ivanović D. Sepsis Syndrome in Croatian Intensive Care Units: Piloting a National Comparative Clinical Database. Croat Med J [Internet]. 2006. [citirano 13.6.2023.]; 2006;47(3):404-409. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2080430/>
11. NHS [Internet]. Who can get it Sepsis. [ažurirano 5.9.2022.; citirano 13.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.nhs.uk/conditions/sepsis/who-can-get-it/>
12. Everyday Health [Internet]. What Are the Causes and Risk Factors of Sepsis? [ažurirano 17.8.2022.; citirano 13.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.everydayhealth.com/sepsis/causes-risk-factors/>
13. Jawetz, Melnick, Adelberg. Medicinska mikrobiologija. 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo d.o.o.; 2015.
14. Kalenić S. Medicinska mikrobiologija. 2. izmijenjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.

15. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. 8. obnovljeno i izmijenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
16. EB Medicine [Internet]. Updates and Controversies in the Early Management of Sepsis and Septic Shock (Pharmacology CME). [ažurirano 15.4.2021.; citirano 15.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.ebmedicine.net/topics/infectious-disease/sepsis-septic-shock>
17. Liu C, Suo S, Luo L, Chen X, Ling C, Cao S. SOFA Score in relation to Sepsis: Clinical Implications in Diagnosis, Treatment, and Prognostic Assessment. Comput Math Methods Med [Internet]. 10.8.2022. [citirano 15.6.2023.]; 2022;7870434. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9385349/>
18. qSOFA [Internet]. Quick sepsis related organ failure assessment. [citirano 15.6.2023.]. Dostupno na: <https://qsofa.org/>
19. Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. Virulence [Internet]. 11.12.2013. [citirano 11.6.2023.]; 2014;5(1):154-160. Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/viru.27393>
20. Sudhir U, Venkatachalaiah RK, Kumar TA, Rao MY, Kempegowda P. Significance of serum procalcitonin in sepsis. Indian J Crit Care Med [Internet]. 2011. [citirano 11.6.2023.]; 2011;15(1):1–5. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3097536/>
21. Jin M, Khan AI. Procalcitonin: Uses in the Clinical Laboratory for the Diagnosis of Sepsis. Laboratory Medicine [Internet]. 1.3.2010. [citirano 11.6.2023.]; 2010;41(3):173-7. Dostupno na: <https://academic.oup.com/labmed/article/41/3/173/2504938>

22. Mayo Clinic [Internet]. Sepsis Diagnosis & treatment. [ažurirano 10.2.2023.; citirano 11.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sepsis/diagnosis-treatment/drc-20351219>
23. Doern GV. Detection of bacteremia: Blood cultures and other diagnostic tests. U: UpToDate, Spelman D ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; Jun 01, 2023 [citirano 10.6.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/detection-of-bacteremia-blood-cultures-and-other-diagnostic-tests>
24. MSD Manual Professional Version [Internet]. Sepsis and Septic Shock. [ažurirano ožujak 2023.; citirano 15.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/critical-care-medicine/sepsis-and-septic-shock/sepsis-and-septic-shock>
25. Towns ML, Jarvis WR, Hsueh PR. Guidelines on blood cultures. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. 2010. [citirano 10.6.2023.]; 2010;43(4):347-9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20688297/>
26. Sepsis Alliance [Internet]. What Is Sepsis. [ažurirano 13.1.2022.; citirano 16.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.sepsis.org/sepsis-basics/what-is-sepsis/>

9. ŽIVOTOPIS

Marijana Lopac rođena je 19. studenoga 1997. godine u Rijeci. Osnovnoškolsko obrazovanje stječe u Područnoj školi Krasica te potom u Osnovnoj školi Bakar. Srednjoškolsko obrazovanje završava 2016. godine u Medicinskoj školi u Rijeci, smjer Farmaceutski tehničar. Po završetku srednje škole, akademske godine 2016./2017. upisuje Sveučilišni odjel zdravstvenih studija na Sveučilištu u Splitu, smjer Medicinsko-laboratorijska dijagnostika. Ponovnim pristupom Državnoj maturi, sljedeće akademske godine, 2017./2018. upisuje željeni Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom srednje škole i fakultetskog obrazovanja stipendistica je Grada Bakra.

Tijekom studija Medicine, članica je Međunarodne udruge studenata medicine CroMSIC. Sudjelovala je u 6. Školi intervencijske radiologije 2022. godine te kao aktivni sudionik na 7. Kongresu hitne medicine (HitRi) 2023. godine.