

# Acta Medica Croatica

Vol. 69 2015.

Broj 3

Zagreb

UDC 61 • AMCREF 69 (3)

121–228 (2015)

ISSN 1330-0164

# ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE  
**Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,**

Praška 2/III  
10000 Zagreb  
Croatia

*Urednica – Editor-in-Chief*  
**NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ**

*Gošća-urednica – Guest-Editor*  
**GORDANA CAVRIĆ**

*Tajnik – Editorial Assistant*  
**ILIJA KUZMAN**

*Tehnička urednica – Editor*  
**DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK**

*Urednički odbor – Section Editors*

**Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince**

*Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council*  
**JASNA LIPOZENČIĆ**

*Urednički savjet – Editorial Council*

**Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)**

*Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board*

**ACTA MEDICA CROATICA**  
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske  
Praška 2/III  
10000 Zagreb, Hrvatska

**Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr**

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 500,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protuvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 500.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account „Privredna banka Zagreb, d.d.“ No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

*Lektor – Lector*  
**Antonija Redovniković**

*Omotna stranica – Cover design*

**Ivan Picej**

*Tisk – Printed by*

**Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, Croatia**

*Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies*

# **acta medica croatica**

**Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske**

Acta Med Croatica • Vol. 69 Br. 3 • Str. 121- 228 • Zagreb, rujan 2015.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

## **SEPSA - SUVREMENI PRINCIPI DIJAGNOSTIKE I LIJEČENJA**

Indexed/abstracted in:

*Biosis Previews*

*Cancerlit*

*Embase/Excerpta Medica*

*Health Planning and Administration*

*Medline/Index Medicus*

*Toxline*

*EBSCO*



## UVODNA RIJEČ

Problem sepse jedan je od bitnih, ako ne i gorućih zdravstvenih problema, naročito u jedinicama intenzivnog liječenja. To je razlog da smo odlučili organizirati tečaj pod nazivom „Sepsa - suvremeni principi dijagnostike i liječenja“, koji je održan u ožujku 2013. godine u Zagrebu. Rezultat tečaja bila su kvalitetna predavanja, koja čine sadržaj ovog tematskog broja o sepsi.

Sepsa je kompleksni sindrom koji se razvija kada se inicijalno adekvatni imuni odgovor domaćina na infektivni uzročnik pojača, a potom dolazi do poremećaja njegove regulacije. Zašto netko na isti infektivni uzročnik razvije tek minimalne simptome bolesti, a drugi razvije sepsu ili septički šok, nije poznato.

Incidencija sepse i posljedičnih komplikacija u stalnom je porastu. Razlozi za povećanje učestalosti mogli bi biti i starenje populacije uz prisutnost više kroničnih bolesti, češća primjena invazivnih postupaka, imunosupresivni lijekovi, transplantacija, porast rezistencije mikroorganizama na antibiotike, a možda i klimatske promjene koje podržavaju širenje određenih vrsta mikroorganizama.

Usprkos tehnološkom, farmakološkom i kirurškom napretku, mortalitet od teške sepse i septičkog šoka je i dalje vrlo visok.

Objavljena su brojna istraživanja koja se bave ovim područjem, uključujući i istraživanja genetskih polimorfizama, no usprkos tome nije bilo novih lijekova koji su se održali u kliničkoj praksi i koji bi nam bitnije pomogli u liječenju sepse.

Napori koji su učinjeni i koji se i dalje čine, a to su kreiranje i unaprjeđivanje smjernica za liječenje sepse kao i edukacija liječnika koji se uključeni u implementaciju tih smjernica u praksi postupno dovode do smanjenja smrtnosti od sepse. Neke države u okruženju, (Crna Gora) smjernice za liječenje sepse proglašile su i implementirale kao nacionalne smjernice.

Ne može se dovoljno naglasiti potreba pravodobnog prepoznavanja sepse. Septični pacijent (kao što to inače u medicini biva) može imati raznoliku kliničku sliku te je još uvijek potrebno širiti spoznaju, pa i među medicinarima, da septični pacijent ne mora biti febrilan, da ne mora imati pozitivne hemokulture, da se ponekad uopće ne uspijeva izolirati uzročnik, da se može u početku prezentirati samo somnolencijom, nejasnom metaboličkom acidozom ili razvojem paroze crijeva i sl. Ponekad do dijagnoze septičkog šoka dolazimo samo isključivanjem drugih uzroka šoka.

Veliki su troškovi liječenja sepse, jer je to kliničko stanje koje iziskuje najskuplje liječenje. Troškovi su direktni i indirektni, jer su poznati debilitirajući učinci sepse u onih koji su preživjeli.

Sepsa je možda još uvijek nedovoljno prepoznata kao stanje koje je vrlo često neposredni uzrok smrti, i ne navodi se kao ispisna dijagnoza. Sa sepsom „ruku pod ruku“ ide i pitanje porasta rezistencije mikroorganizama na antibiotike što postaje izraziti problem. Postoji uistinu ozbiljna opasnost da uskoro neće biti antibiotika kojima ćemo moći liječiti pacijente zbog visokog stupnja razvoja rezistencije mikroorganizama, posebno bakterija.

Prekomjerna i neracionalna upotreba antibiotika kojom se potencira razvoj rezistencije može se pokušati smanjiti adekvatnom edukacijom, svjesnosti o opasnostima, kontinuitetom u praćenju bolesnika (anamneza, status i opet anamneza, status) od strane liječnika koji rade i dežuraju u jedinicama intenzivnog liječenja, ali i na svim drugim odjelima.

Važnost i hitnoća zbrinjavanja septičkog pacijenta može se usporediti s pacijentom s akutnim koronarnim sindromom. Septički pacijenti su možda ponekad i „u goroj koži“, jer se možemo samo nadati da će ordinirani antibiotik kao i ostala terapija djelovati.

S obzirom na takve, ponekad vrlo ograničene mogućnosti liječenja septičnih bolesnika ne može se dovoljno naglasiti potreba za prevencijom, za striktnim provođenjem higijenskih mjera, stvaranjem resursa za adekvatnu izolaciju bolesnika s rezistentnim mikroorganizmima i osiguranje dovoljnog broja osoblja (liječnici, medicinske sestre i tehničari kao i pomoćno osoblje) koje će moći „opsluživati“ takve pacijente. Trenutno nam ništa drugo ne preostaje kako bismo te pacijente liječili brže i bolje, a istodobno pokušali reducirati nastanak i širenje bolničkih infekcija, tim više što u posljednjih 25 godina nema novih antibiotika na tržištu.

Na početku antibiotske ere smatralo se da će se infektivne bolesti moći iskorijeniti, no mikroorganizmi su „pronašli svoj put“, tj. našli način na prežive. Stoga, usprkos svom tehnološkom napretku i napretku medicine i farmacije i dalje se moramo osjećati „mali ispod zvijezda“, ali nas to ne smije spriječiti da se i dalje trudimo i pokušavamo, pokušavamo... zbog naših bolesnika i sebe samih.

GORDANA CAVRIĆ

## OPENING REMARKS

The problem of sepsis is one of the essential, even urgent problems in health care, especially in intensive care units. This is the reason why we decided to organize a course entitled: "Sepsis – modern principles of diagnostics and treatment", which was held in March 2013 in Zagreb. The course resulted in high quality lectures which make the content of this thematic issue about sepsis.

Sepsis is a complex syndrome which develops when an initially adequate host immune response to an infective agent intensifies, whereupon the disorder of its regulation occurs. Why one patient develops only minimal symptoms of disease as response to an infective agent, and another develops sepsis or septic shock, is not known.

The incidence of sepsis and consequential complications are constantly on the increase. The reasons for this increasing incidence could be the aging of the population with accompanying chronic diseases, a more frequent use of invasive procedures, immunosuppressive drugs, transplantation, increased resistance of microorganisms to antibiotics, maybe even climatic changes which support the spreading of certain types of microorganisms.

In spite of the technological, pharmacological and surgical advances, mortality due to severe sepsis and septic shock is still very high.

Numerous studies of this phenomenon were done, including researches of genetic polymorphisms, but in spite of it, no new drugs were found which would last in clinical practice and which would be of substantial help in the treatment of sepsis.

Efforts that were made and are still ongoing, such as creating and enhancing the guidelines for the treatment of sepsis as well as the education of physicians involved in the implementation of these guidelines gradually lead to a decrease of mortality from sepsis. Some neighbouring countries (Montenegro) declared and implemented the guidelines for the treatment of sepsis as national guidelines.

It is hardly possible to overstress the need of a timely recognition of sepsis. The septic patient (as is usual in medicine) can present with varied clinical picture, and it is still necessary to expand the awareness, even among medical personnel, that a septic patient is not necessarily febrile, that the blood culture is not necessarily positive, that sometimes the infective agent evades isolation, that initially the condition may manifest only with somnolence, unclear metabolic acidosis or development of intestinal paresis and similar. Sometimes we reach the diagnosis of septic shock only by excluding other causes of shock.

The costs of treating sepsis are high, because this is a clinical state which requires the most expensive treatment. The costs are both direct and indirect, because the debilitating effects of sepsis in those who survived it are well known.

Sepsis is maybe still insufficiently recognized as a state which very often directly leads to death, and is not mentioned as a *ispisna dijagnoza*. Hand in hand with sepsis we have the issue of growing resistance of microorganisms to antibiotics which is becoming a serious problem. There is a very real threat that very soon we will not have antibiotics with which to treat the patients due to a high level of resistance of microorganisms, especially bacteria.

The overuse and irrational use of antibiotics which potentiates the development of resistance can be mitigated by adequate education, awareness of the dangers, continuity in the patient follow-up (medical history, status and again medical history, status) on the part of physicians on duty in intensive care units, as well as all other wards.

The importance and urgency of management of a septic patient can be compared to that of a patient with an acute coronary syndrome. Septic patients are actually sometimes even worse off because we can only hope that the given antibiotic and other therapies will work.

With respect to such, sometimes very limited possibilities of treatment of septic patients, we can never sufficiently stress the need for prevention, for a strict implementation of hygienic measures, creating the resources for an adequate isolation of the patient with resistant microorganisms and ensuring sufficient medical staff (physicians, nurses, technicians, auxiliary staff) which will be in the position to "service" such patients. At the moment these are the only resources at our disposal in order to treat the patients faster and in a better way and at the same time to reduce the emergence and spreading of intra-hospital infections, especially in view of the fact that in the last 25 years there were no new antibiotics on the market.

At the beginning of the antibiotic era opinion prevailed that infectious diseases will be eradicated, however, the microorganisms found their means of survival. Therefore, in spite of all the technical advances and the advances in medicine and pharmacology we are still very "small under the stars". This, however, should not discourage us to try harder... for the sake of our patients and ourselves.

GORDANA CAVRIĆ

## NEŠTO O DEFINICIJI I EPIDEMIOLOGIJI SEPSE

GORDANA CAVRIĆ, KHALED NASSABAIN<sup>1</sup>, INGRID PRKAČIN i DUBRAVKA BARTOLEK HAMP<sup>2</sup>

*Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska, <sup>1</sup>Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien, Pole mère-enfant, Neufchâteau, Francuska i <sup>2</sup>Opća bolnica Dubrovnik, Odjel za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje, Dubrovnik, Hrvatska*

Učestalost sepse raste ali je zahvaljući naporima kampanja i razvoju smjernica za liječenje sepse došlo do smanjenja smrtnosti. Ipak, ukupni se broj umrlih zbog sepse čak i povećava, jer veći broj ljudi obolijeva. Sepsu treba smatrati hitnim stanjem, gotovo usporedivo s akutnim srčanim infarktom. S obzirom na veliku učestalost i visoku smrtnost jako je važno definiciju sepse pokušati poboljšati. Definicija je važna i radi potrebe različitih istraživanja kao i aplikacije rezultata istraživanja u praksi. U siječnju 2014. tijekom 43. kongresa društva intenzivne medicine u San Francisku započelo se radom na novoj definiciji. Vjerojatno bi nova definicija sepsa bila ono što se danas podrazumijeva pod teškom sepsom. Planira se da će ta nova definicija vjerojatno biti dovršena tijekom 2015. godine.

**Ključne riječi:** sepsa, definicija, epidemiologija

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Gordana Cavrić, prim., dr. med.

Odjel za aritmije, akutni koronarni sindrom i intenzivnu medicinu  
 Klinika za unutarnje bolesti  
 Klinička bolnica Merkur  
 Zajčeva 19  
 10 000, Zagreb, Hrvatska  
 Tel: +385 1 22 53 208  
 E-pošta: gordana.cavric1@gmail.com

### DEFINICIJA SEPSE

Naziv sepsa grčkog je podrijetla i znači trulenje. Riječ se prvi puta spominje u Homerovim poemama prije otprilike 2 700 godina. Također se nalazi u zbirci radova *Corpus Hippocraticum*, a upotrebljavali su je i Aristotel i Galen. Modernije razumijevanje sepse prvi puta postaje evidentno u opisu septikemije Schottmüllera iz 1914. godine. Tim nazivom on opisuje stanje invazije mikroba u krvotok uzrokujući znakove bolesti (1,2). William Osler je 1904. godine u djelu „Evolucija moderne medicine“ napisao da se čini da pacijent umire zbog odgovora tijela na infekciju prije negoli od infekcije same (3).

Moderni koncept sepse fokusiran je na humani odgovor na invadirajući organizam (bakterije, gljive, virusi

ili paraziti) (4). Godine 1992. objavljeni su rezultati tzv. konsenzus konferencije kojom se definira sindrom sistemnog upalnog odgovora (SIRS, od engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*), sepsa, teška sepsa, septički šok i sindrom višestruke organske disfunkcije (MODS, od engl. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*). SIRS je odgovor na različite teške kliničke inzulte, a manifestira se prisutnošću 2 ili više sljedećih stanja: temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  ili  $<36^{\circ}\text{C}$ , srčana frekvencija  $>90/\text{min}$ , frekvencija disanja  $>20/\text{min}$  ili  $\text{PaCO}_2 <4,27 \text{ kPa}$  i broj leukocita ( $\text{L}$ )  $>12 \times 10^9/\text{L}$  ili  $<4 \times 10^9/\text{L}$  ili prisutnost nezrelih oblika leukocita ( $>10\%$ ). Sepsa je sistemni odgovor na infekciju uz prisutnost 2 ili više znakova SIRS-a koji su nastali kao rezultat infekcije. Teška sepsa je sepsa uz prisutnu organsku disfunkciju, hipoperfuziju ili hipotenziju. Hipoperfuzijske ili perfuzijske abnormalnosti mogu uključivati, ali nisu

.....

Rad je izrađen u Odjelu za aritmije, akutni koronarni sindrom i intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, Zagreb, Hrvatska

ograničene na laktatnu acidozu, oliguriju ili akutnu alteraciju mentalnog statusa. Septički šok je sepsom inducirana hipotenzija usprkos adekvatnoj resuscitaciji tekućnom uz prisutnost perfuzijskih abnormalnosti. Pacijenti koji dobivaju inotropne ili vazopresorne tvari mogu biti nehipotenzivni u vrijeme mjerena perfuzijskih abnormalnosti. Sepsom inducirana hipotenzija znači sistolički arterijski tlak  $<90$  mm Hg ili smanjenje  $\geq 40$  mm Hg u odnosu na uobičajenu vrijednost u odsutnosti drugih razloga za hipotenziju. MODS je prisutnost poremećene organske funkcije u akutno bolesnog pacijenta pri čemu se homeostaza ne može održati bez intervencije (5).

Da bi se poboljšala dijagnoza sepse, 2001. godine na međunarodnoj konferenciji donešen je novi konsenzus o definiciji sepse (6). Prema novim definicijama, sepsa (u odraslih) je dokumentirana ili suspektna infekcija i nešto od sljedećih parametara:

#### 1. Opći parametri

- vrućica (temperatura  $>38,3$  °C)
- hipotermija (temperatura  $<36$  °C)
- srčana frekvencija  $>90$ /min ili  $>2$  standardne devijacije (SD) iznad normalne vrijednosti za dob
- tahipneja  $>30$ /min
- promijenjeni mentalni status
- signifikantni edemi ili pozitivni balans tekućine ( $>20$  mL/kg tijekom 24 sata)
- hiperglikemija (glukoza u plazmi  $>7,7$  mmol/L) u odsutnosti šećerne bolesti

#### 2. Upalni parametri

- leukocitoza -  $L >12 \times 10^9/L$
- leukopenija -  $L <4 \times 10^9/L$
- normalni broj leukocita uz prisutnost  $>10\%$  nereznih oblika
- C-reaktivni protein (CRP) u plazmi  $>2$  SD iznad normalne vrijednosti
- proklacitonin (PCT) u plazmi  $>2$  SD iznad normalne vrijednosti

#### 3. Hemodinamski parametri

- arterijska hipotenzija: sistolički tlak  $<90$  mm Hg, srednji arterijski tlak (MAP, od engl. *Mean Arterial Pressure*)  $<70$  mm Hg, ili pad sistoličkog tlaka  $>40$  mm Hg u odraslih ili  $<2$  SD ispod normale za dob
- $SvO_2$  (saturacija kisikom u miješanoj venskoj krvi)  $>70\%$
- kardijalni indeks  $>3,5$  L/min/m<sup>2</sup>

#### 4. Parametri organske disfunkcije

- arterijska hipoksemija ( $PaO_2/FiO_2 <300$ ) ( $PaO_2$  – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi;  $FiO_2$  – udio

kisika u udahnutom zraku)

- akutna oligurija (izlučivanje urina  $<0,5$  mL/kg/h tijekom posljednjih 2 sata)
- porast kreatinina za  $\geq 44,2$  µmol/L
- abnormalnosti koagulacije (INR  $>1,5$  ili APTV  $>60$  s) (INR, od engl. *International Normalized Ratio*; APTV od aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme)
- ileus
- trombocitopenija (broj trombocita  $<100 \times 10^9/L$ )
- hiperbilirubinemija (ukupni bilirubin  $>70$  µmol/L)

#### 5. Parametri tkivne perfuzije

- hiperlaktatemija ( $>3$  mmol/L)
- sniženo kapilarno ponovno punjenje ili lividitet

Definicija teške sepse ostaje nepromijenjena. To je sepsa uz prisutnu disfunkciju organa. Opseg organske disfunkcije definira se upotrebotom zbroja vrijednosti pojedinih parametara, tzv. MODS-a (od engl. *Multiple Organ Dysfunction Score*) (7) ili SOFA (od engl. *Sequential Organ Failure Assessment*) (8) (tablica 1).

**Tablica 1.**  
*SOFA bodovanje*

VARIABLE / BODOVI	1	2	3	4
<b>neurološki, Glasgow Coma Score</b>	13-14	10-12	6-9	≤6
<b>plućni, <math>PaO_2</math> (mmHg)/<math>FiO_2</math></b>	$<400$	$<300$	$<200$ s respiratornom potporom	$<100$ s respiratornom potporom
<b>kardiološki, srednji arterijski tlak (mmHg)</b>	$<70$	dopamin $\leq 5$ (µg/ kg/min) ili adrenalin $\leq 0,1$ (µg/kg/min) ili noradrenalin $\leq 0,1$ (µg/kg/ min)	dopamin $>5$ (µg/kg/min) ili adrenalin $>0,1$ (µg/kg/min) ili noradrenalin $>0,1$ (µg/kg/min)	dopamin $>15$ (µg/kg/min) ili adrenalin $>0,1$ (µg/kg/min) ili noradrenalin $>0,1$ (µg/kg/min)
<b>bubrežni, kreatinin u serumu µmol/L (mg/L) ili diureza mL/dan</b>	110-170 (1,2-1,9)	171-299 (2,0-3,4)	300-440 (3,5-4,9) ili $<500$	$>440$ ( $>5,0$ ) ili $>200$
<b>hematološki, trombociti (<math>\times</math> 10<sup>9</sup>/L)</b>	$<150$	$<100$	$<50$	$<20$
<b>jetreni, bilirubin u serumu µmol/L (mg/dL)</b>	20-32 (1,2-1,9)	33-101 (2,0-5,9)	102-204 (6,0-11,9)	$>204$ ( $>12,0$ )

(prilagođeno prema Vincent i sur., 1996.)

Septički šok je akutno zatajenje cirkulacije karakterizirano perzistentnom arterijskom hipotenzijom koja se ne može objasniti drugim uzrocima. Arterijska hipotenzija (u odraslih) se definira: sistolički tlak  $<90$  mm Hg, MAP  $<60$  mm Hg, ili pad sistoličkog tlaka  $>40$

mm Hg usprkos adekvatnoj volumnoj resuscitaciji i u odsutnosti drugih uzroka hipotenzije.

U posljednjem tekstu Smjernica za liječenje sepspe objavljenom 2013. godine (9) dijagnostički kriteriji za sepsu su uglavnom ostali isti osim što se navodi samo tahipneja (bez navođenja broja respiracija), izostavlja se kardijalni indeks kao parametar, uz akutnu oliguriju dodaje se da se to odnosi na stanje na vrijeme u posljednja 2 sata usprkos adekvatnoj resuscitaciji tekućinom, a kao hiperlaktatemija se navodi vrijednost  $>1$  mmol/L. Također se navode dijagnostički kriteriji za tešku sepsu. To je sepsom inducirana tkivna hipoperfuzija ili disfunkcija organa pod čim se podrazumijeva bilo što od sljedećeg za što se misli da bi mogla biti posljedica infekcije:

- sepsom inducirana hipotenzija
- laktati iznad gornje granice laboratorijske normale
- izlučivanje urina  $<0,5$  mL/kg/h tijekom više od 2 sata usprkos adekvatnoj resuscitaciji tekućinom
- akutna ozljeda pluća s  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$  u odsutnosti pneumonije kao izvora infekcije
- akutna ozljeda pluća s  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <200$  u prisutnosti pneumonije kao izvora infekcije
- kreatinin  $>176,8 \mu\text{mol}/\text{L}$
- bilirubin  $>34,2 \mu\text{mol}/\text{L}$
- broj trombocita  $<100 \times 10^9/\text{L}$
- koagulopatija (INR  $>1,5$ )

Definicija septičkog šoka je u načelu ista osim što se sada navode vrijednosti MAP-a  $<70$  mm Hg umjesto  $<60$  mm Hg.

Iz navedenog se vidi kako se najveća "zabuna" može dogoditi u postavljanju dijagnostičkih kriterija za tešku sepsu jer postoje neke neusklađenosti ili nejasnoće naročito što se tiče vrijednosti kreatinina, bilirubina, laktata, te vrijednosti trombocita i INR-a koje su jednake i za sepsu i tešku sepsu. Osim toga kriteriji SIRS su vrlo osjetljivi tako da do 90 % pacijenata koji su primljeni u jedinicu intenzivne skrbi (JIS) zadovoljavaju te kriterije (4,10,11). Obrnuto, u istraživanju Shapira i sur. nađeno je da 34 % pacijenata s teškom sepsom i 24 % pacijenata sa septičkim šokom nemaju kriterije SIRS-a (12). U retrospektivnom istraživanju kojim su obuhvaćena 742 pacijenta nađeno je da je primjenom definicija iz 2001. godine u odnosu na definicije iz 1992. godine prevalencija teške sepspe i septičkog šoka bila značajno viša. Također smrtnost pacijenata sa septičkim šokom prema definiciji iz 2001. godine bila je niža (22 %) u odnosu na smrtnost (27 %) kada se septički šok definirao prema kriterijima iz 1992. godine. Senzitivnost da se predvidi smrtnost bila je viša s novijom definicijom (92 % naspram 88 %), ali je specifičnost bila manja (31 % naspram 49 %) (13). Razliku

je našlo i istraživanje Zhaoa i sur. (14)- senzitivnost definicije iz 2001. god. naspram starije definicije bila je 96,9 % i 94,6 %, a specifičnost 58,3 % naspram 61 %. Dakle, nova definicija ima višu senzitivnost, ali manju specifičnost.

Većina kliničara neće smatrati svog pacijenta septičnim ako npr. ima blažu virusnu upalu gornjih dišnih puteva praćenu blaže povиšenom temperaturom i tachikardijom. To je rezervirano za pacijenta koji „izgleda loše“ i na tragu toga je i posljednja definicija sepspe iznešena od *International Sepsis Forum* tijekom Simpozija Merinoff 2010. g.: Sepsa je životno-ugrožavajuće stanje koje nastaje kada tjelesni odgovor na infekciju dovodi do ozljede vlastitih tkiva i organa (4,15). Često se pod terminom sepsa zapravo misli na ono što je po definiciji teška sepsa. Stoga su neki autoriteti s tog područja mišljenja da bi organsku disfunkciju trebalo uključiti u kriterije za sepsu (15).

S obzirom na veliku učestalost i visoku smrtnost jako je važno pokušati definiciju sepspe poboljšati. Definicija je važna i radi potrebe različitih istraživanja kao i aplikacije rezultata istraživanja u praksi.

Tijekom 27. kongresa Europskog društva intenzivne medicine održanog u Barceloni od 27. rujna do 01. listopada 2014., eksperti su raspravljali o potrebi nove definicije, a poduzeti su i određeni koraci s time u vezi. U siječnju 2014. tijekom 43. kongresa Društva intenzivne medicine u San Francisku započelo se radom na novoj definiciji. Vjerojatno bi nova definicija sepspe bila ono što se danas podrazumijeva pod teškom sepsom. Planira se da bi ta nova definicija vjerojatno bila dovršena tijekom 2015. (16).

## EPIDEMIOLOGIJA SEPSE

Neke epidemiološke podatke koji se tiču Hrvatske nalazimo u dva članka. Analiza 314 epizoda sepspe u kliničkoj bolnici u razdoblju od 2000. do 2005. godine pokazala je da se postotak pacijenata koji su primljeni zbog sepsue JIS povećao od 3,7 % (2000.) na 11,7 % (2005. g.), a mortalitet je iznosio 14,2 % i 20,3 % (2000. i 2005. g.). U navedenom šestogodišnjem razdoblju postotak pacijenata koji su primljeni zbog sepsue iznosio je 31,8 %, teške sepsue 28,6 % i septičkog šoka 39,8 %. Ukupni mortalitet tijekom navedenog razdoblja iznosio je 17 % za sepsu, 33,7 % za tešku sepsu i 72,1 % za septički šok, a smrtnost je bila veća u zimskom razdoblju. Mikrobiološki potvrđena sepsa bila je u 74,8 % pacijenata, a pozitivne hemokulture u 49 %. Gram negativna sepsa bila je najčešća, potom gram pozitivna i polimikrobnja. Sepsa povezana s infekcijama donjem dišnog sustava kao ishodištem imala je lošiji ishod (17).

Druge hrvatske istraživanje kojim su obuhvaćene 24 JIS tijekom jednogodišnjeg razdoblja (studen 2004. do listopada 2005.) našlo je da je ukupno 8,6 % pacijenata hospitaliziranih u JIS-u liječeno zbog septičkog sindroma ili teške sepsse što je bio treći po učestalosti razlog hospitalizacije u JIS. Mortalitet je iznosio 29 % za septički sindrom, 35 % za tešku sepsu i 34 % za septički šok (18).

Prema dokumentaciji hrvatskog Državnog zavoda za statistiku - na rang ljestvici 10 vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj nema sepsse (vodeće dijagnoze su: ishemische bolesti srca 21,38 %, cerebrovaskularne bolesti, zločudna novotvorina dušnika, dušnica ili pluća, zločudne novotvorine debelog crijeva, hipertenzivne bolesti, kronične bolesti donjeg dišnog sustava, insuficijencija srca, dijabetes melitus, zločudna novotvorina dojke, kronične bolesti jetre, fibroza i ciroza) (19). Na rang listi bolničkog pobola osoba starije životne dobi (65 i više godina) u Hrvatskoj 2013. g. sepsa se nalazi na 12. mjestu (na 1. mjestu je senilna katarakta, na 4. mjestu pneumonija, na 6. mjestu akutni srčani infarkt) (20).

Također, prema podatcima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2013. godinu uđio meticilin-rezistentnih stafiloka (MRSA) u ukupnom broju izolata *Staphylococcus aureus* u 2012. godini iznosio je 12 %, što potvrđuje trend smanjenja stope MRSA prvi put uočen 2010. godine. Multiplorezistentni *P. aeruginosa* i dalje je veliki problem, ali se rezistencija na karbapeneme (17 %) nije bitnije mijenjala u odnosu na prijašnju godinu. Prati se i dalje veliki porast rezistencije *Acinetobacter baumanii* izolata na karbapeneme (23 % u 2009. g., 34 % u 2010., 64 % u 2011., 68 % u 2012. te 78 % u 2013. g.). Njegova otpornost na ampicilin/sulbaktam raste i 2013. god. iznosila je 26 %. Također su zabilježeni i rijetki izolati rezistentni na kolistin (21).

Meta-analiza o incidenciji sepsse, teške sepsse i septičkog šoka koje su obuhvaćale MEDLINE baze podataka u razdoblju od 1980. do 2008. našla je da se incidencija sepsse kretala od 22 do 240/100 000, teške sepsse od 13 do 300/100 000, a septičkog šoka 11/100 000. Mortalitet je iznosio do 30 % za sepsu, 50 % za tešku sepsu i do 80 % za septički šok (22).

Incidencija teške sepsse u prehospitalnoj hitnoj službi prema istraživanju Seymoura i sur. u razdoblju od 2000. do 2009. iznosila je 3,3/100 posjeta hitne službe, što je bilo više nego za akutni srčani infarkt ili moždani udar (2,3/100 i 2,2/100), a 19,6 % ih je umrlo u bolnici (23).

U istraživanju kojim je obuhvaćeno razdoblje od 1999. do 2008. godine i podatci za ukupno 5 033 257 hosi-

talizacija zbog teške sepsse (SAD) nađeno je sniženje bolničkog mortaliteta od teške sepsse od 40 % na 27,8 %. Vodeći uzročnici bili su gram-negativne bakterije (51,5 %), potom gram-pozitivne (45,6 %), anaerobi (1,7 %) i gljive (1,2 %). Prosječna dob pacijenata je iznosila 66,3 godine (tijekom navedenog razdoblja se povećala sa 65,5 na 67 godina), 49,2 % pacijenata bile su žene, 68 % bijelci, prosječan broj dana boravka u bolnici se u navedenom razdoblju nešto smanjio (od 16 na 14,2 dana, prosječno 15,2). Najčešći organ do čijeg je oštećenja funkcije došlo bila su pluća (24).

Meta-analiza multicentričnih randomiziranih studija koje su uključivale pacijente s teškom sepsom od 1991. do 2009. g. našla je sniženje mortaliteta od 46,9 % na 29 % (prosječno 3 % godišnje) (25).

Analizom do tada objavljenih studija o incidenciji i mortalitetu teške sepsse od 2004 do 2009. nađeno je da ovisno o tome koja se metoda koristila – prosječna godišnja incidencija je varirala od 300 do 1 031/100, 000, ali je prosječno godišnje povećanje iznosilo 13 %-13,3 % neovisno o kojoj se studiji radilo. Također je utvrđeno i sniženje mortaliteta (od 35,2 % na 25,6 % prema jednoj, a 17,8 % na 12,1 % prema drugoj metodi). Međutim, aktualni broj smrti (ukupni mortalitet) od teške sepsse se tijekom promatranog razdoblja povećao te je i prema najkonzervativnijoj procjeni (26,27) broj smrti zbog teške sepsse iznosio 229 044 u 2009. g., što je smrtnost zbog teške sepsse svrstalo na treće mjesto najčešćih uzroka smrti u SAD, nakon srčane bolesti i malignih neoplazmi (28).

Podatci registra PROGRESS (*Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis*) koji su obuhvatili 37 zemalja i 276 JIS u od prosinca 2002. do prosinca 2005. g. našli su da je dijagnoza teške sepsse bila postavljena u 45,7 % pacijenata prije prijma u JIS, pri prijmu u JIS u njih 29,1 %, a nakon prijma 25,2 %. U 59,3 % slučajeva radilo se o muškarcima. Prosječna smrtnost u JIS-u bila je 39,2 %, a u bolnici 49,6 %. Prosječna duljina boravka u JIS-u bila je 14,6 dana, a u bolnici 28,2 dana (29).

Retrospektivna analiza pacijenata koji su bili hospitalizirani zbog teške sepsse u Australiji i Novom Zelandu u razdoblju od 2000. do 2012. godine našla je redukciju mortaliteta od 35 % na 18,4 %, iako se ukupan broj (i postotak) koji su zbog navedene dijagnoze bili hospitalizirani povećao (7,2 % naspram 11,1 %), a s obzirom na to povećan je apsolutni mortalitet (949 slučajeva 2000. god, a 2 300 slučajeva 2012. god.) (30).

U rezultatima sistematske analize 235 uzroka smrti u svijetu, dijagnoza sepsse i to kao neonatalna sepsa nalazi se na 20. mjestu u svijetu 1990., a na 25. mjestu 2010. g. No vrlo je vjerojatno da je sepsa kao nepo-

sredni uzrok smrti mogla biti i u slučaju dijagnoza kao što su npr. infekcije donjeg respiratornog trakta (3. mjesto 1990., a 4. mjesto 2010. god.), AIDS-a, dijareje, malarije, dijabetesa melitusa - sve se te dijagnoze nalaze među prvih 11. na svijetu 2010. g. Prema tzv. globalnom gubitku godina života - infekcije donjeg respiratornog sustava nalaze se 2010. god. na 2. mjestu u svijetu (31). To ukazuje da se dijagnoza sepsije vjerojatno nedovoljno primjenjuje, odnosno kod za sepsu prema svjetskoj klasifikaciji bolesti, odnosno moguće da se sepsa još uvijek ne prepoznae kao neposredni uzrok smrti. I iz ovog istraživanja moglo bi se posredno isčitati da učestalost sepsije raste, čini se da se smrtnost smanjuje, iako se zapravo ukupni broj umrlih od sepsije povećava (jer od sepsije oboljeva više ljudi). Tu je bojazan iznio i profesor Konrad Reinhart tijekom svoga predavanja na 27. kongresu Europskog udruženja intenzivne medicine koji se održao u Barceloni 2014. god. (32). Slično se mogu protumačiti i prije navedeni podatci hrvatskog Državnog zavoda za statistiku (19, 20).

Prema podatcima Nacionalnog centra za zdravstvenu statistiku (SAD) broj hospitalizacija zbog septikemije ili sepsije (prva ili glavna dijagnoza) se povećao od 326 000 godine 2000. na 727 000 u 2008. g., što znači da se stopa ovih hospitalizacija više nego udvostručila (116/100 000 naspram 240/100 000). Također se broj hospitalizacija pacijenata sa septikemijom ili sepsom (prva, glavna ili sekundarna dijagnoza) povećao sa 621 000 u 2000. g. na 1 141 000 u 2008. g. a stopa se dakle povećala 70 % (od 221/100 000 na 377/100 000). Stopa hospitalizacija zbog septikemije ili sepsije mnogo je viša kod onih koji imaju 65 godina i više nego li onih s manje od 65 godina (1 222/100 000 naspram 95/100 000. Pacijenti koji su hospitalizirani zbog septikemije ili sepsije teže su bolesni (veća je vjerojatnost da imaju istodobno i sedam ili više drugih dijagnoza) i njihova je hospitalizacija prosječno 75 % dulja negoli pacijenata koji su hospitalizirani zbog drugih stanja (33). Razlozi za takvo povećanje učestalosti mogli bi biti starenje populacije s prisutnosti više kroničnih bolesti, češća upotreba invazivnih postupaka, imunosupresivni lijekovi, transplantacija, porast rezistencije mikroorganizama na antibiotike (33), a možda i klimatske promjene koje podržavaju širenje patogenih mikroorganizama (32).

Sve to povećava i troškove liječenja. Prema podatcima iz SAD – 2011. godine sepsa je bila na prvom mjestu kao stanje na koje se potrošilo najviše novca (20,298 milijardi dolara) (ukupno 1 094 000 hospitalizacija) (34). Prema istraživanju Walkeya i sur. prosječni direktni troškovi pojedinačno su iznosili 26 304 \$ (35), a prema podatcima Moerera i sur. (36) ti su troškovi iznosili prosječno  $23\ 297 \pm 18,631$  € po pacijentu i prosječno 1 318 €/dan, a za pacijente koji nisu preživjeli

25 446 €. Istodobno se broj hospitalizacija zbog akutnog srčanog infarkta smanjio od 287/100 000 (2000. g.) na 208/100 000 (2008. g.) (37).

Infekcije respiratornog trakta, posebno pneumonija, najčešće su ishodište infekcije u sepsi, a lokalizacija svih ishodišta sepsije, osim genitourinarnog trakta- češća je u muškaraca nego u žena (respiratori, bakterijemija - nespecificiranog ishodišta, abdominalni, vezano uz različite uređaje, rane i meka tkiva, središnji živčani sustav, endokarditis) (38-40). Prema velikoj studiji EPIC (*European Prevalence of Infection in Intensive Care*) II gram-negativni mikroorganizmi bili su češće izolirani (62,2 %) nego gram-pozitivni (46,8 %) (38,41). Postotak pacijenata s teškom sepsom i negativnim kulturama može biti visok (41,5 %- 61,5 %) (24,40). Čini se da žene imaju manji rizik za razvoj sepsije u odnosu na muškarce (38,42,43), a veća je incidencija sepsije među crncima nego među bijelcima (38,44,45). Više od polovice slučajeva teške sepsije javlja se u pacijenata koji su stariji od 65 godina. Također više od polovice pacijenata koji razviju tešku sepsu imaju bar jednu kroničnu bolest, pa se tako ona češće javlja u onih koji imaju kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, rak, kroničnu bubrežnu i jetrenu kao i šećernu bolest. Također je češća među onima koji su smješteni u ustanove za produljenu ili kroničnu skrb (38,39). Što se tiče raka kao jednog od najčešćih komorbiditeta, ipak se stopa smrtnosti od te bolesti povezane sa sepsom tijekom godina smanjuje (od 44,7 % 1979. g. do 23,8 % u 2001. g.) što je možda posljedica i sigurnije kemoterapije (38,46). Teška sepsa češće se javlja tijekom hladnijih godišnjih doba (35 % više zimi nego ljeti prema istraživanju iz Velike Britanije te 17,7 % više zimi nego u jesen prema istraživanju iz SAD) (38,47, 48).

Zašto netko na isti infektivni uzročnik razvija tek minimalne simptome bolesti, a drugi razvijaju sepsu ili septički šok nije poznato (49). Genetski čimbenici nedvojbeno imaju važnu ulogu u patofiziologiji sepsije. Prema studiji Sorensena i sur. iz 1988. godine, koja je pratila usvojenu djecu te njihove biološke roditelje i usvojitelje, nađeno je da ako je biološki roditelj umro od infekcije prije 50. godine života, relativni je rizik za njihovu djecu da umru od infektivnog uzroka bio povećan 5,81 puta. Istodobno rizik za smrtnost zbog kardiovaskularnih razloga bio je 4,5 puta veći (38,50).

## NAKON SEPSE

Praćenjem pacijenata koji su preživjeli septički šok našlo se da imaju visok mortalitet (45 %) u razdoblju od 6 mjeseci nakon otpusta iz bolnice, a i kvaliteta života im ostaje niža negoli u ostaloj populaciji (51).

Prema istraživanju Weyckera i sur. jednogodišnji i petogodišnji mortalitet nakon preživljivanja teške sepsе iznosio je 51,4 % i 74,2 % (pacijenti su bili hospitalizirani u razdoblju od siječnja 1991. do konca kolovoza 2000. g.), kumulativni trošak za inicijalnu hospitalizaciju prosječno je po pacijentu iznosio 44 600 američkih \$, nakon godine dana 78 500 \$, a nakon 5 godina 118 800 \$ (52). Mortalitet prethodno zdravih pacijenata mlađih od 60 godina koji su preboljeli tešku sepsu imali su desetogodišnji mortalitet veći negoli drugi kritično bolesni pacijenti koji nisu imali sepsu, kao i pacijenti koji su bili podvrgnuti kardiovaskularnoj kirurgiji (30,5 % naspram 22,1 % i 15,9 %) (53). Mortalitet pacijenata starijih od 65 godina koji su preboljeli tešku sepsu nakon jedne godine iznosio je 31 %, a nakon dvije godine 43 % (54).

Pacijenti koji su liječeni u JIS-u i koji su preživjeli, uključujući i pacijente koji su liječeni zbog sepsе, mogu razviti klinički značajne simptome posttraumatskog stresnog poremećaja u 22 % slučajeva (55). Također, pacijenti koji su preživjeli tešku sepsu imaju 10,6 %-tnu prevalenciju razvoja srednje teškog do teškog kognitivnog oštećenja i visoku stopu novih funkcionalnih oštećenja. Smatra se da se prema podatcima iz SAD-a oko 20 000 novih slučajeva srednje teških do teških kognitivnih oštećenja u osoba sa 65 i više godina može pripisati sepsi (56). Preživjeli pacijenti mogu imati povećani rizik novih infekcija što je povezano i s povećanim mortalitetom (57) kao i veći rizik kardiovaskularnih događaja (58).

Podizanje razine svijesti o sepsi, njenom značenju i potrebi što boljeg liječenja dovelo je i do razvoja smjernica za liječenje sepsе. Prve smjernice su objavljene 2004. g. (59), druge 2008. (60), a treće 2013. (9). Primjena smjernica dovila je i do smanjenja mortaliteta. U istraživanju Castellanos-Ortega i sur. bolnički mortalitet odraslih pacijenata sa septičkim šokom bio je smanjen sa 57,3 % na 37,5 % (61), a sniženje mortaliteta u pacijenata s teškom sepsom i septičkim šokom nađeno je i u drugim istraživanjima (62, 63).

## VAŽNOST PREPOZNAVANJA I LIJEČENJA SEPSE

Svijest o potrebi što ranijeg prepoznavanja i liječenja sepsе proizašla je iz rezultata različitih istraživanja kao što je npr. istraživanje Kumara i sur. koji su našli da je primjena adekvatnog antimikrobnog lijeka unutar prvog sata hipotenzije u septičkom šoku povezana sa stopom preživljavanja od 79,9 %, a sa svakim satom odgode primjene adekvatne antimikrobne terapije stopa preživljavanja se smanjuje u prvih 6 sati za prosječno 7,6 %. Ako se adekvatna antimikrobnna terapija daje

5-6 sati nakon pojave hipotenzije, preživljavanje iznosi samo 42 %, a ako se to učini nakon 9-12 sati preživljavanje je 25,4 % (64). Takvo saznanje nameće potrebu da se sepsa, a naročito teška sepsa i septički šok, prepoznaju i tretiraju kao hitnosti (65), ali pri tome ne zaboraviti liječiti i druge bolesti koje nisu sepsa (66). Hitnim zbrinjavanjem i adekvatnim liječenjem uspješna se smanjiti smrtnost od srčanog infarkta. Stoga bi se prema sepsi trebalo postaviti kao prema srčanom infarktu (67). U liječenju srčanog infarkta imamo učinkovite mjere detekcije (troponin, EKG, UZV srca) i liječenja (hitna perkutana koronarna intervencija na mjestu u krvnoj žili koje se relativno brzo može ustanoviti). U prepoznavanju sepsе još uvijek nemamo egzaktnu definiciju, klinička slika može se značajno razlikovati od pacijenta do pacijenta, ponekad do dijagnoze dolazimo i isključivanjem mogućih drugih bolesti koje mogu dovesti do slične kliničke slike. Ne postoji jednoznačni dijagnostički biljež za sepsu, a da ne govorimo o verificiranju uzročnika infekcije čije traženje i rezultati tog traženja zahtijevaju vrijeme. U međuvremenu, ako smo pravilno postavili dijagnozu sepsе i čak na vrijeme počeli liječiti, ostaje nam čekati i nadati se da smo „pogodili“ antibiotik.

Edukacija koja će dovesti do ranog prepoznavanja i adekvatnog liječenja sepsе može dovesti do smanjenja mortaliteta, duljine boravka u JIS-u i u bolnici kao i uštedu na troškovima (u istraživanju Armena i sur. prosječno 1 949 \$) (68,69).

Smatra se kako svakih nekoliko sekundi jedna osoba u svijetu umre zbog sepsе. Sve te spoznaje navele su na potrebu boljeg promišljanja o sepsi, a to je doveđlo do osnivanja tzv. *Global Sepsis Alliance* te uvođenja Svjetskog dana sepsе. Prvi puta je obilježen 13. rujna 2012. g. (70). Važnost edukacije i prevencija, širenje dobre prakse higijene i pranja ruku ne mogu se dovoljno naglasiti, pa i činjenje tako jednostavnih stvari kao navesti u otpusnom pismu koje je antibiotike i u kojem vremenu pacijent dobiva ne bi li se skratilo vrijeme, koliko je god to moguće, započinjanja primjene adekvatnog antimikrobnog lijeka (znajući da je preporuka u posljednjim smjernicama za liječenje teške sepsе i septičkog šoka zbog mogućnosti razvoja rezistencije, izbjegavati empirijsku primjenu antibiotika koje je pacijent dobivao u posljednja 3 mjeseca) (9,70).

Opasnost od razvoja rezistencije na antibiotike prepoznata je kao globalni problem ne samo među medicinarnima. U članku koji iznosi BBC News 02. 07. 2014.- britanski premijer David Cameron kaže da ako se ne bude djelovalo, gledat ćemo gotovo nezamislivi scenarij gdje antibiotici više neće djelovati i vratit ćemo se u tamno doba medicine kada će inače izlječive infekcije i ozljede ponovno ubijati. O tome se raspravljalo na sastanku lidera skupine G7 u lipnju 2014., a teme sljede-

ćeg sastanka bit će povećanje broja bakterija rezistentnih na antibiotike, tržište na kojem nema novih klasa antibiotika više od 25 godina i globalna prekomjerna upotreba antibiotika. Procjenjuje se da su bakterije rezistentne na antibiotike odgovorne za 5000 smrти godišnje u Velikoj Britaniji i oko 25 000 smrти godišnje u Europi. Dame Sally Davies, glavni medicinski direktor (*Chief Medical Officer*) za Englesku navodi da je antimikrobnia rezistencija kao tempirana bomba i smatra je jednako važnom prijetnjom kao što je terorizam (71).

Predsjednik Sjedinjenih Američkih Država Barack Obama u naredbi od 18. rujna 2014. traži formiranje radne skupine za suzbijanje bakterija rezistentnih na antibiotike, jer prema podacima CDC-a (*Centers for Disease Control and Prevention*) procjenjuje se da je u SAD-u godišnje 2 milijuna bolesti i 23 000 smrти uzrokovanih bakterijama koje su rezistentne na antibiotike (72).

## ZAKLJUČAK

Učestalost sepsije je u porastu pa iako su dosadašnji napori kampanja za liječenje sepsije pokazali određene rezultate, potrebna je daljnja edukacija i širenje spoznaja o tome da sepsu treba tretirati kao hitno stanje. Edukacija i pridržavanje higijenskih pravila važni su kako u liječenju tako i u pokušaju suzbijanja rezistencije mikroba na antibiotike. U pravilnom i brzom prepoznavanju ulogu ima i adekvatna definicija sepsije koja se i dalje usavršava.

## LITERATURA

1. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word „sepsis“. Intensive Care Med 2006; 32: 2077.
2. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 256-63.
3. Gaieski DF, Goyal M. What is sepsis? What is severe sepsis? What is septic shock? Searching for objective definitions among the winds of doctrines and wild theories. Expert Rev Anti Infect Ther 2013; 11: 867- 71.
4. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definition: time for change. Lancet 2013; 381: 774-75.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB i sur. ACCP/SCCM consensus conference. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101: 1644-55.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC i sur. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definition conference. Intensive Care Med 2003; 29: 530-38.
7. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard G, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995; 23: 1638-52.
8. Vincent JL, Moreno R, Takala J i sur. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 1996; 22: 707-10.
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013; 39: 165-228.
10. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL i sur. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. Intensive Care Med 2006; 32: 421-27.
11. Lai NA, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed- infection in hospitalised patients with suspected sepsis. Crit Care Resusc 2011; 13: 146-50.
12. Shapiro N, Howell MD, Bates DW i sur. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. Ann Emerg Med 2006; 48: 583-90.
13. Weiss M, Huber-Lang M, Taenzer Mi sur. Different patient casemix by applying the 2003 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS sepsis definitions instead of the 1992 ACCP/SCCM sepsis definitions in surgical patients: a retrospective observational study. BMC Medical Informatics and Decision Making 2009; 9: 25.
14. Zhao H, Heard SO, Mullen MT i sur. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physician/American Thoracic Society/Surgical Infection Society sepsis definition. Crit Care Med 2012; 40:1700-6.
15. Czura CJ. „Merinoff Symposium 2010: sepsis“- speaking with one voice. Mol Med 2011; 17: 2-3.
16. Singer M. The San Francisco definition. 2014; Dostupno na URL adresi: <http://www.esicm.org/flash-conferences/barcelona-2014>. Datum pristupa informaciji 08. Siječnja 2015.
17. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradišer M, Šefer S, Vučićević Ž. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. Croat Med J 2006; 47: 385-97.
18. Gašparović V, Gornik I, Ivanović D. Sepsis syndrome in Croatian intensive care units: piloting a national comparative clinical database. Croat Med J 2006; 47: 404-9.
19. Rodin U, Čorić T, Mihel S i sur. Stanovništvo i vitalni događaji. U: Poljičanin T, Benjak T, ur. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2014, 25-61.
20. Mihel S, Rodin U. Pobil i uzroci smrти osoba starije životne dobi. U: Poljičanin T, Benjak T, ur. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2014, 25-61.

no- statistički ljetopis za 2013. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2014, 307-18.

21. Tambić- Andrašević A. Osjetljivost bakterijskih izolata na antibiotike u Hrvatskoj. U: Poljičanin T, Benjak T, ur. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2014, 177-79.

22. Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health* 2012; 2: 010404.

23. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe sepsis in pre-hospital emergency care. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1264-71.

24. Ani C, Farshidpanah S, Stewart AB, Nguyen HB. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008. *Crit Care Med* 2015; 43: 65-77.

25. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42: 625-31.

26. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35: 1244-50.

27. Gajski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013; 41: 1167-74.

28. Kochanek KD, Xu J, Murphy SL, Miniño AM, Kung HS. Deaths: Preliminary data for 2009. U: National vital statistic reports. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2011, 59: 1-51.

29. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM i sur. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an International Sepsis Registry. *Infection* 2009; 37: 222-32.

30. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311: 1308-16.

31. Lozano R, Naghavi M, Foreman K i sur. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.

32. Reinhart K. The burden of sepsis increases: fact or fiction. 2014; Dostupno na URL adresi: <http://www.esicm.org/flash-conferences/barcelona-2014>. Datum pristupa informaciji: 08. Siječnja 2015.

33. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinski A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. U: NCHS dana brief. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2011, 6.

34. Torio CM, Andrews RM. National inpatients hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011. HCUP Statistical brief # 160. August 2013. Agency for healthcare research and quality, Rockville, MD. [11stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb160.pdf>. Datum pristupa informaciji: 08. siječnja 2015.

pdf. Datum pristupa informaciji: 08. siječnja 2015.

35. Walkey AJ, Wiener RS. Hospital case volume and outcomes among patients hospitalized with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 548-55.

36. Moerer O, Schmid A, Hofmann M i sur. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1440-6.

37. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155-65.

38. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014; 5: 4-11.

39. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT i sur. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA* 2010; 303: 2495-503.

40. Phua J, Ngerng WJ, See KC i sur. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17: R202.

41. Vincent JL, Rello J, Marshall J i sur. EPIC II group of investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-9.

42. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.

43. HCUP Facts and Figures. Statistics on Hospital-Based Care in the United States. 2008; [2 stranice]. Dostupno na URL adresi: [http://www.hcupus.ahrq.gov/reports/factsandfigures/2008/exhibit2\\_4.jsp](http://www.hcupus.ahrq.gov/reports/factsandfigures/2008/exhibit2_4.jsp). Datum pristupa informaciji 08. siječnja 2015.

44. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 279-84.

45. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Occurrence and outcomes of sepsis: influence of race. *Crit Care Med* 2007; 35: 763-8.

46. Williams MD, Braun LA, Cooper LM i sur. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004; 8: R291-R298.

47. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 2332-8.

48. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 410-5.

49. Holmes CL, Russell JA, Walley KR. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest* 2003; 124: 1103-15.

50. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988; 318: 727-32.

51. Nessler N, Defontaine A, Launey Y, Morcet J, Mallé-dant Y, Seguin P. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 881-8.
52. Weycker D, Akhras KS, Edelsberg J, Angus DC, Oster G. Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2316-23.
53. Linder A, Guh D, Boyd JH, Walley KR, Anis AH, Russell JA. Long-term (10-year) mortality of younger previously healthy patients with severe sepsis/septic shock is worse than that of patients with nonseptic critical illness and of the general population. *Crit Care Med* 2014; 42: 2211-8.
54. Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI, Mortensen EM. Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly. *Am J Med Sci* 2014; 347: 282-8.
55. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM, Bienvenu J. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 421-34.
56. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010; 304: 1787-94.
57. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014; 29: 87-95.
58. Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, Weissfeld LA, Reis S, Angus DC. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1065-74.
59. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H i sur. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-55.
60. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60.
61. Castellanos-Ortega Á, Suberviela B, García-Astudillo LA i sur. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality of septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1036-43.
62. Miller III RR, Dong L, Nelson NC i sur. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care* 2013; 188: 77-82.
63. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS i sur. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1623-33.
64. Kumar A, Roberts D, Wood KE i sur. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-96.
65. Global Sepsis Alliance. Fact sheet sepsis. 2015; [8 stranica]. Dostupno na URL adresi: [http://www.world-sepsis-day.org/CONTENTPIC/2015\\_WSD\\_FactSheet\\_long\\_English.pdf](http://www.world-sepsis-day.org/CONTENTPIC/2015_WSD_FactSheet_long_English.pdf). Datum pristupa informaciji 08. siječnja 2015.
66. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care- reasons for caution. *N Engl J Med* 2014; 370: 1673-7.
67. Herlitz J, Bång A, Wireklint-Sundström B i sur. Suspicion and treatment of severe sepsis. An overview of the prehospital chain of care. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20: 42.
68. Armen SB, Freer CV, Showalter JW i sur. Improving outcomes in patients with sepsis. *Am J Med Qual* 2014; pii: 1062860614551042.
69. Judd WR, Stephens DM, Kennedy CA. Clinical and economic impact of a quality improvement initiative to enhance early recognition and treatment of sepsis. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1269-75.
70. Reinhart K, Kissoon NT, Daniels R, Marshall J, Dellinger P, Jimenez EJ. What we learned from the first World Sepsis Day. *J Crit Care* 2012; 27: 735-36.
71. Walsh F. Antibiotic resistance: Cameron warns of medical „dark ages“. 2014; [3 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.bbc.com/news/health-28098838>. Datum pristupa informaciji: 08. siječnja 2015.
72. Presidential documents. Executive order 13676 of September 18, 2014. Combating antibiotic-resistant bacteria. *Federal Register* 2014; 184: 56931-35.

## S U M M A R Y

### SOMETHING ABOUT DEFINITION AND EPIDEMIOLOGY OF SEPSIS

G. CAVRIĆ, K. NASSABAIN<sup>1</sup>, I. PRKAČIN and D. BARTOLEK HAMP<sup>2</sup>

*Merkur University Hospital, Department of Internal Medicine, Zagreb, Hrvatska, <sup>1</sup>Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien, Pole mère-enfant, Neufchâteau, France and <sup>2</sup>Dubrovnik General Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Dubrovnik, Croatia*

The prevalence of sepsis continues to increase, although, thanks to the efforts of the campaigns and the development of guidelines for sepsis treatment, the fatality rates have diminished, however, the sepsis total mortality is growing due to increased morbidity. Sepsis should be considered as an emergency almost similar to acute myocardial infarction. With regard to the high prevalence and high mortality rate, it is important to improve the definition of sepsis. This definition is also important in different researches, as well as in the application of the results in daily practice. In January 2014, at the 43rd Annual Congress of Society of Critical Care Medicine in San Francisco, the work on establishing a new definition of sepsis was started. New definition of sepsis probably would represent what is known today as severe sepsis. The new definition could probably be accomplished during 2015.

**Key words:** sepsis, definition, epidemiology

# INFEKCIJE U BOLESNIKA S CIROZOM I TRANSPLANTACIJOM JETRE

TAJANA FILIPEC KANIŽAJ<sup>1,2</sup>, IVA KOŠUTA<sup>1</sup> i GORDANA CAVRIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti i*

<sup>2</sup>*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska*

Izmijenjeni imunološki odgovor zajednički je nazivnik bolesnicima sa cirozom jetre te onima s transplantiranom jetrom, a sukladno tome obje su populacije pod povećanim rizikom od bakterijskih infekcija. Klinička slika razlikuje se od one u općoj populaciji, a uobičajeni znakovi upale su nepouzdani. Bakterijske infekcije vodeći su uzrok poboljšavanja i smrtnosti u bolesnika s uznapredovalom jetrenom bolesti, a rizik od smrtnog ishoda u sepsi dvostruko je veći nego u općoj populaciji. Bolesnici s transplantatom sve duže preživljavaju zahvaljujući napretku u kirurškoj tehnici i imunosupresiji, a kao vodeće rane i kasne posttransplantacijske komplikacije izdvajaju se upravo bakterijske infekcije. Spektar uzročnika i tip infekcije su široki, a veliku ulogu ima vrijeme proteklo od transplantacije. U obje skupine pravodobna dijagnostička obrada te terapijska intervencija ključ su pozitivnog ishoda.

**Ključne riječi:** infekcija, ciroza jetre, transplantacija jetre

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Tajana Filipek Kanižaj, dr. med.

Klinička bolnica Merkur

Zajčeva 19

10 000 Zagreb, Hrvatska

E-pošta: tajana\_filipec@yahoo.com

## INFEKCIJE U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE

Bakterijske infekcije čest su uzrok poboljšavanja bolesnika s uznapredovalom jetrenom bolesti, kao i vodeći uzrok smrti. Trećina bolesnika s cirozom ima bakterijsku infekciju prigodom prijma ili je razvije tijekom hospitalizacije. Kronična bolest, jetrena insuficijencija, učestale hospitalizacije, potreba za invazivnim postupcima, niska razina albumina u ascitesu, leukopenija povezana s hipersplenizmom, stečena imunodeficijencija, bakterijsko preraštanje i disbioza (kvalitativna promjena crijevne mikroflore uzrokovane primjenom antibiotika, prehranom, bolestima crijeva...), povećana permeabilnost crijeva uz učestalije krvarenje iz probavne cijevi glavni su čimbenici pojačane sklonosti bakterijskim infekcijama u bolesnika s dekompenziranim cirozom jetre.

Prema dosadašnjim istraživanjima 60 % bakterijskih, a 40 % bolničkih infekcija je podrijetlom iz opće populacije. Ipak, gotovo polovina prvih povezana je sa

zdravstvenom intervencijom - razvija se unutar 48 sati nakon hospitalizacije (engl. *health care related*) (1). Spontani bakterijski peritonitis (SBP) i infekcije mokraćnog trakta su najčešći, a slijede ih pneumonije i celulitis. Bolesnici sa sepsom i cirozom jetre su pod dvostruko većim rizikom od smrtnog ishoda od bolesnika bez ciroze (2). Mortalitet kod infektivnih komplikacija u cirozi doseže 38 %.

## VRSTE UZROČNIKA

U većine bolesnika radi se o gram-negativnim bakterijama crijevnog podrijetla. Ipak sve su češći i gram-pozitivni, poglavito u bolničkim uvjetima. Najnovija istraživanja pokazuju povišenu prevalenciju infekcija uzrokovanih višestruko rezistentnim bakterijama (*Enterobacteriaceae* s β-laktamazama proširenog spektra; engl. *Extended Spectrum Beta Lactamase*, ESBL), *Pse-*

*udemonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumanii*, meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) i vankomicin osjetljivi ili rezistentni *Enterococci* (VSE, VRE). Poglavito se to odnosi na infekcije stečene u bolničkom okruženju (23-39 %), ali 0-16 % stečenih u općoj populaciji (3).

## DIJAGNOZA INFEKCIJE

Pravodobno postavljena dijagnoza na temelju kliničkih i laboratorijskih kriterija od velikog je značenja za ishod bolesti. Na samom početku infekcije klinička slika u značajnom dijelu bolesnika je potpuno asimptomatska. Stoga je već prilikom bolničkog prijma uputno provesti kompletну mikrobiološku obradu, podjednako i u slučaju pojave bilo kojeg od znakova kliničkog pogoršanja. Minimalna inicijalna obrada uključuje: radiogram srca i pluća, ultrazvuk trbuha, dijagnostičku paracentezu te mikrobiološku obradu ascitesa, urina, krvi i iskašljaja.

## OGRANIČENJA NAJČEĆIH KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH BILJEGA UPALE

Dijagnostički kriteriji SIRS-a (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*), definirani u općoj populaciji, manje su pouzdani u bolesnika s cirozom. Razlog su posljedice hiperdinamične cirkulacije koja dovodi do tahiaritmije i bez priležeće infekcije. S druge strane bolesnici na terapiji beta-blokatorima češće imaju jatrogeno snižen puls, dok hipsplenizam smanjuje brojnost bijelih krvnih zrnaca. SIRS je prisutan u 10-30 % bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre i bez prisutnosti infekcije, te u 57-70 % bolesnika s infekcijom (4).

Bolesnici s uznapredovalom bolesti jetre mogu imati izmijenjenu proizvodnju akutnih reaktanata upale. Iako su neka istraživanja pokazala da je izraženja podležeća bolest jetre povezana s nižim nivoima C reaktivnog proteina (CRP), čini se da je dijagnostička pouzdanost CRP-a u cirozi dobra (engl. *area under curve*, AUC 0,64-0,91) stoga se najčešće koristi u rutinskom kliničkom radu (3,5). Prokalcitonin se također pokazao dobrim laboratorijskim biljem infekcija u bolesnika s cirozom (AUC 0,89). U usporedbi s CRP nije dokazana prednost jednog pred drugim, a kombinacijom oba parametra postiže se dodatno povećanje senzibilnosti za 5-10 % (3).

## TERAPIJA BAKTERIJSKIH INFEKCIJA

U bolesnika s cirozom i teškim infekcijama potrebno je primijeniti intravensku antibiotsku terapiju odmah nakon postavljanja dijagnoze. Ova se preporuka temelji na podatcima prikupljenima iz opće populacije koji ukazuju da bilo koja odgoda pravodobne terapije u pacijenata s teškom sepsom dovodi do povišenja mortaliteta (6). Empirijska terapija idealno treba obuhvatiti sve potencijalne mikroorganizme odgovorne za infekciju imajući u vidu potrebu redukcije neželjenih nuspojava antibiotika. Općenito, pri odluci o odabiru empirijske antibiotske terapije bolničkih infekcija potrebno je procijeniti tip i težinu infekcije imajući u vidu podatke o lokalno prisutnoj prevalenciji pojedinih rezistentnih sojeva bakterija.

Duži niz godina cefalosporini III. generacije smatrani su zlatnim standardom u empirijskoj terapiji brojnih infektivnih stanja u cirozi (7-9). Učinkoviti su protiv *Enterobacteriaceae* i ne-enterokoknih streptokoka uz prihvativ profil nuspojava. Najnovija istraživanja pokazuju povišenu prevalenciju (33-78 %) infekcija uzrokovanih višestruko rezistentnim bakterijama, poglavito stečenih u bolničkom okruženju (10). Bakterijske infekcije uzročnicima iz opće populacije, no nedavnim kontaktom s bolničkim sustavom (dnevna bolnica, mali kirurški zahvat, dijaliza, intravenska terapija...) također pokazuju visoke razine rezistencije. Prognoza tih infekcija i pristup liječenju stoga su identični infekcijama stečenima tijekom bolničkog liječenja.

Ranu de-eskalaciju na prigodnu liniju antibiotske terapije trebalo bi učiniti odmah nakon uvida u nalaz mikrobiološkog izolata i nalaza testa antibiotske osjetljivosti.

## EMPIRIJSKA ANTIBIOTSKA TERAPIJA INFEKCIJA IZ OPĆE POPULACIJE

Cefalosporini III. generacije preporučena su empirijska terapija u općoj populaciji stečenog SBP-a. Amoksicilin s klavulonskom kiselinom i ciprofloksacin podjednako su učinkoviti. Oralni kinoloni su također dobra opcija u bolesnika s nekomplikiranim SBP (podrazumijeva nepostojanje ileusa, gastrointestinalnog krvarenja, septičkog šoka, II-IV. stupnja encefalopatije, serumskog kreatinina  $\geq 3 \text{ mg/dl}$ ), osim u bolesnika koji su na dugoročnoj profilaktičkoj terapiji norflok-sacinom. Do 30 % gram-negativnih bakterija (GNB), poglavito u bolesnika na profilaksinofloksacinom, razvija rezistenciju na kinolone. Budući da postoji križna preosjetljivost između kinolona i trimetoprim-sulfometaksazola (TMX) (70 %), TMX nije primje-

rena zamjena kinolonima u bolesnika s cirozom jetre. Prisutnost bakterijske rezistencije na cefalosporine je niska, čak i u bolesnika liječenih norfloksacinom.

Empirijska terapija urinarnih infekcija iz populacije u bolesnika s cirozom uključuje cefalosporine III. generacije, amoksicilin s klavulonskom kiselinom, kinolone ili TMX. Nekomplicirane infekcije mogu se liječiti peroralno. Kinoloni nisu preporučljivi u liječenju bolesnika koji su primali dugotrajnu profilaksu norfloksacinom ili u zajednicama s visokom prevalencijom kinolon-rezistentnih bakterija. Urinarne infekcije sa sepsom potrebno je empirijski liječiti cefotaksimom ili ceftriaxonom ili amoksicilinom s klavulonskom kiselinom. Empirijska terapija u populaciji stečenih pneumonija bolesnika s cirozom jetre ne razlikuje se od preporuka za liječenje drugih skupina bolesnika. Terapijom je potrebno obuhvatiti tipične i atipične uzročnike. Preporuča se primijeniti jedan(e) od navedenih antibiotika: amoksicilin+klavulonsku kiselinu s makrolidom (klaritromicin ili azitromicin) ili levofloksacin ili moksifloksacinom, ili kombinaciju cefalosporina III. generacije s makrolidom (3). Kombinacija amoksicilina s klavulonskom kiselinom s kloksacilinom preporuča se u empirijskoj terapiji u općoj populaciji stečenog celulitisa (3,11). Minimalno trajanje terapije svih navedenih infekcija iznosi 5-8 dana.

### EMPIRIJSKA TERAPIJA BOLNIČKIH INFKECIJA I INFKECIJA POVEZANIH SA ZDRAVSTVENOM INTERVENCIJOM

Od velike je važnosti kod odabira empirijskog antibiotika primijeniti saznanja o lokalnoj prevalenciji rezistentnih uzročnika (7-9). Uzročnici izolirani u bolničkim epizodama SBP ili spontanoj bakterijemiji često su rezistentni na  $\beta$ -laktame (uglavnom *Enterobacteriaceae* s  $\beta$ -laktamazama proširenog spektra; ESBL od engl. *Extended Spectrum Beta Lactamase*). Empirijska terapija temeljena na cefalosporinima neuspješna je u 26-41 % bolesnika (12,13). U područjima s niskom prevalencijom multirezistentnih uzročnika preporuča se empirijska terapija piperacilina s tazobaktamom. U područjima s visokom prevalencijom ESBL sojeva *Enterobacteriaceae* karbapenemi ili tigeciklin trebali bi biti prvi izbor u empirijskoj terapiji SBP i spontane bakterijemije s glikopeptidima ili bez njih, odnosno linezolida (ovisno o prevalenciji MRSA, VSE odnosno VRE). Oralni nitrofurantoin ili fosfomicin primjenjuje se u nekompliciranim urinarnim infekcijama, a piperacilin s tazobaktamom odnosno karbapenemi u kombinaciji s glikopeptidima u liječenju bolničkih urinarnih infekcija sa sepsom. Za empirijsko liječenje pneumonija preporuča se empirijska terapija piperacilina s tazobaktamom ili meropenema (odnosno cefta-

zidima) u kombinaciji s ciprofloksacinom uz dodatak glikopeptida odnosno linezolida (ovisno o prevalenciji MRSA, VSE odnosno VRE, u slučaju pneumonije povezane s respiratorom, ranije dugotrajne antibiotiske terapije ili kolonizacije nosa s MRSA). Empirijsko liječenje bolnički stečenog celulitisa uključuje primjenu piperacilina s tazobaktatom u kombinaciji s klindamicinom odnosno meropenema (odnosno ceftazidima) u kombinaciji s kloksacilinom ili glikopeptida (ovisno o prevalenciji MRSA, VSE) (3,11).

### PRIMJENA ALBUMINA

Bakterijske infekcije mogu pogoršati hemodinamski status bolesnika s cirozom i ascitesom te inducirati akutno bubrežno zatajenje. Bolesnici s povиšenom razinom bilirubina ( $>68 \mu\text{mol/L}$ ) ili kreatinina ( $>88 \mu\text{mol/L}$ ) pod povećanim su rizikom (33-57 %) razvoja hepatorenalnog sindroma (HRS). Stoga se u profilaksi i liječenju navedenog stanja primjenjuje albumin u arbitračnoj dozi od 1,5 mg/kg tjelesne težine kod dijagnoze, a u nastavku 1 g/kg na 3. dan. Ne preporuča se zamjena albumina drugim plazma-ekspanderima (3).

### LIJEČENJE TEŠKE SEPSE I SEPTIČKOG ŠOKA

Rano postavljanje dijagnoze i započinjanje intravenske antibiotiske terapije imperativ su u liječenju sepsa ili septičkog šoka (6). Primjenom antibiotika širokog spektra potrebno je započeti unutar prvog sata od postavljanja dijagnoze. Empirijskom antibiotskom terapijom potrebno je obuhvatiti sve vjerovatne uzročnike infekcije (6). De-eskalacija na najprikladniji antibiotik trebala bi se provesti odmah po prispijeću antibiograma.

Nadoknada volumena humanim albuminima povezana je sa smanjenjem smrtnosti kod bolesnika oboljelih od teške sepsa i septičkog šoka. Za podrobiju usporedbu uloge primjene albumina odnosno plazma-ekspandera u bolesnika s cirozom potrebne su randomizirane, kontrolirane studije (6,13). Noradrenalin i dopamin smatraju se prvom, a vazopresin drugom linijom vazopresorne terapije. U bolesnika s cirozom jetre češće je prisutna hiporeaktivnost na vazopresorne i inotropne lijekove. Sva ostala suportivna terapija uključuje podjednake postupke koji se primjenjuju i u općoj populaciji.

## PREVENCIJA INFEKCIJA U CIROZI

Antibiotička profilaksa treba se ograničiti na bolesnike s visokim rizikom za razvoj bakterijskih infekcija. Selektivnim pristupom minimalizira se rizik razvoja antibiotičke rezistencije. Trenutne indikacije za antibiotičku profilaksu u cirozi su: krvarenje iz gastrointestinalog trakta, primarna profilaksa u bolesnika s niskom koncentracijom proteina u ascitesu i sekundarna profilaksa.

Bolesnici s cirozom i epizodom **krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta** predisponirani su za razvoj SBP i ostalih infekcija za vrijeme ili neposredno nakon epizode krvarenja. Približno 20 % bolesnika ima znakove infekcije nakon prijma, a 50 % razvije u prvim danima hospitalizacije (15). Profilaksa se započinje što ranije (idealno prije endoskopije), a vrijeme trajanja je 7 dana (16). Norfloxacin *per os* (400 mg/12h) prvi je izbor. Zbog opaženog povećanja učestalosti infekcija gram-pozitivnim kokima i kinolon rezistentnim gram-negativnim bakterijama, bolesnicima s težim komplikacijama ciroze potrebno je primijeniti cefalosporine III. generacije (ceftriaxon iv 1g/dan/7 dana). Primjenom antibiotičke profilakse četverostruko se smanjuje učestalost infektivnih komplikacija, rizik ponovnih epizoda krvarenja i povećava preživljjenje (17).

Bolesnici s **niskom razine proteinom u ascitesu** (10-15 g/L) pod povećanim su rizikom razvoja SBP (20 %/godina). U profilaksi SBP preporuča se norfloxacin (400 mg/dan) dugotrajno za bolesnike s prisutnom: niskom razine proteinom u ascitesu i uznapredovalom bolesti jetre (skor Child Pugh ≥9 i bilirubin u serumu ≥3 mg/dl) ili oštećenom funkcijom bubrega (kreatinin ≥1,2 mg/dl, ureja ≥25 mg/dl ili natrij ≤130 mEq/L) (18).

Bolesnici koji su se oporavili od prethodne epizode SBP pod povećanim su rizikom za opetovanu epizodu (70 % tijekom 1 godine). Primjena norfloxacina 400 mg/dan dugotrajno učinkovita je prevencija rekuren-cije SBP (**sekundarna profilaksa**) (19).

## INFEKCIJE U BOLESNIKA S TRANSPLANTACIJOM JETRE

Transplantacija jetre je metoda liječenja bolesnika s akutnim ili kroničnim zatajenjem jetre (ciroza jetre s komplikacijama). Prethodne godine obilježene su sve boljim preživljnjem bolesnika (jednogodišnje preživljjenje >85 %). Poboljšani rezultati povezuju se s mnoštvom faktora: konzervativna primjena imunosupresiva, ranije otkrivanje i liječenje infekcija, naprednije kirurške tehnike.

Usprkos tome 63 % uzroka smrti nakon transplantacije jetre odnosi se na ne-jetrene uzroke, od toga 25 % na komplikacije infekcija. Od iznimne je važnosti za uspjeh transplantacijskog liječenja kontinuirano provođenje preventivnih mjeru: procjene čimbenika rizika razvoja infekcija, praćenje lokalne antimikrobne rezistencije, definiranje optimalne antimikrobne profilakse te rano otkrivanje kliničkih znakova i liječenja infekcija (20).

## SPECIFIČNOSTI KLINIČKE PREZENTACIJE I DIJAGNOZE INFEKCIJE

U usporedbi s općom populacijom za ovu skupinu bolesnika vrijede neke specifičnosti. Pod utjecajem imunosupresije simptomi i znaci infekcije češće su slabije izraženi. Povišena temperatura može biti uzrokovana i neinfektivnim uzročnicima. Antimikrobna terapija u kombinaciji s imunosupresivima može imati toksične učinke. Spektar uzročnika i tip infekcije su široki, a napredovanje ubrzano. Tipovi infekcija se značajnim dijelom razlikuju prema vremenu nakon transplantacije (prvih mjesec dana, od prvog do šestog mjeseca i nakon šestog mjeseca) i razini imunosupresije.

## VRSTA UZROČNIKA

Najčešći uzročnici infekcija su bakterije (48 %), a rjeđe gljive (22 %) i virusi (12 %). Gotovo 2/3 bolesnika nakon transplantacije jetre liječi se radi neke od infekcija uz 1-2,5 epizoda infekcija po bolesniku (21).

Post-transplantacijski izvori infekcija mogu biti povezani s postojanjem klinički prepoznatljive ili neprepoznate infekcije primatelja i/ili donora u trenutku transplantacije ili se može raditi o novostečenoj infekciji u primatelja nakon transplantacijskog postupka.

Latentne infekcije najčešće su uzrokovane: citomegalovirusom (CMV), Ebstein-Barrovim virusom (EBV), virusom herpesa simpleksa HSV), virusom varicela zoster (VZV), *Toxoplasma gondii*, *Strongiloides stercoralis* i *Trypanosoma cruzii*. Kao što je ranije spomenuto, potencijalni kandidati za transplantaciju jetre većinom su bolesnici s dekompenziranim cirozom jetre koji su pod povećanim rizikom infekcija. Klinički prepoznatljive infekcije uglavnom se odnose na uobičajene bakterijske, gljivične ili virusne infekcije ovisno o epidemiološkoj situaciji u pojedinoj populaciji.

Post-transplantacijski na rizik infekcije utječu: ukupna razina imunosupresije (obilježena dozom, tipom i du-

žinom trajanja imunosupresivnog liječenja), kirurški zahvat, prisutnost intravenskih i drenažnih katetera, nutritivni i metabolički status, prisutnost virusnih infekcija s imunomodulatornim učincima (CMV), funkcija presatka i težina osnovne bolesti (22,23).

## ČIMBENICI RIZIKA I STRATEGIJA PREVENCIJE INFEKCIJA

Strategija prevencije infekcija nakon transplantacije uključuje probir primatelja i donora za infekciju, primjenu profilakse i vakcinaciju (24).

Postupak predtransplantacijske reevaluacije temeljen je na anamnezi ranijih infekcija, nadzornim kultura-ma radi otkrivanja kolonizacije uvjetno patogenim mikroorganizmima i serološkim testovima za detekciju ranijih eksponicija virusnim infekcijama. Serološki se čini probir primatelja i donora na: CMV, EBV, HSV, VZV, sifilis, toksoplazmozu, virus hepatitis C (HCV), virus hepatitis B (HBV) i virus humane imunodeficijencije (HIV). Uzimaju se uzorci urinokultura, hemokultura (u slučaju febriliteta), radiogram srca i pluća te ultrazvuk abdomena, a u primatelja dodatno bris pazuha, prepona, nosa i ždrijela, tuberkulinski test ili esej temeljen na otkrivanju interferona (25).

Neke dokumentirane infekcije donora kao HIV i sepsa kontraindikacija su za transplantaciju. Ostale infekcije razmatraju se pojedinačno u kontekstu mogućnosti antimikrobne terapije, urgentnosti transplantacije ili opravdanosti primjene u pojedinačnih primatelja (npr. HBV ili HCV inficiranih donora kod primatelja s istovjetnom infekcijom). Transplantacija organa od donora s povišenom temperaturom, osipom, encefalitisom i neliječenim infektivnim sindromima je kontroverzna. Potrebno ju je isključivo razmatrati u visokourgentnim situacijama uz pristanak primatelja.

Dugotrajno hospitalizirani bolesnici s cirozom jetre poglavito ranije liječeni antibioticima češće su kolonizirani multiplo-rezistentnim mikroorganizmima. Najčešće se radi o jednom ili više mikroorganizama kao što su *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, meticilin-rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin-rezistentan *Enterococcus* (VRE), karabapenem rezistentna *Klebsiella pneumoniae* i flukonazol rezistentna *Candida species*. Navedeni mikroorganizmi su potencijalni patogeni u okolnostima imunosupresije, intravaskularnih katetera, endotrakealnih intubacija ili otvorenih kirurških rana. Iako mogu dovesti do infekcije, predtransplantacijske kolonizacije primatelja mikroorganizmima kao što su MRSA ili VRE nisu kontraindikacija za zahvat (25).

Kolonizacija VRE (uglavnom u probavnoj cijevi i bijljarnom traktu) nalazi se u 3-50 % primatelja jetre, a povezuje se s opetovanim operacijama i komorbiditetom te 4-14 puta višim mortalitetom (26-28). Ne postoje jasne preporuke o učinkovitoj antimikrobnoj terapiji za dekolonizaciju. Kolonizacija MRSA je u porastu. Profilaktički se primjenjuje mupirocin lokalno u sluznicu nosa uz preoperativno tuširanje antiseptikom (klorheksidin).

U postupku reevaluacije primatelja presatka potrebno je istražiti postojanje anatomske predispozicije za infekcije kao što su vezikoureteralni refluks, opstrukcija sinusa, bolesti srčanih zalistaka, intravaskularni ugrušci i protetički biomaterijali (vaskularni presatci, umjetni zglobovi, dijalizne fistule ili kateteri).

Aktivne infekcije bakterijama ili gljivama trebaju biti izlječene prije transplantacije ne samo zbog rizika post-transplantacijske sepsa već i pojave mikotičnih aneurizmi anastomotskih sutura. Optimalno vrijeme od sanacije infekcije do transplantacije, potrebno za smanjenje rizika od infekcije, nije definirano. Nekontrolirane bakterijske i/ili gljivične infekcije su apsolutna kontraindikacija za kirurški zahvat (29).

Incidenca tuberkuloze u primatelja solidnih organa viša je 20-74 puta u odnosu na opću populaciju (30). Uglavnom se radi o reaktivaciji latentne bolesti. Stoga se prije transplantacije savjetuje učiniti radiogram srca i pluća i tuberkulinski test ili esej temeljen na oslobođanju interferona. Ako se utvrdi recentna konverzija tuberkulinskog testa ili pozitivan nalaz esaja, kontakt s bolesnikom s tuberkulozom prije transplantacije ili se radi o donoru s neliječenom tuberkulozom potrebno je primijeniti profilaksu tuberkuloze u primatelja (31).

Uvođenjem imunosupresije bolesnici primaju i profilaksu CMV infekcije valganciklovirom tijekom 3 mjeseca. Navedeno je značajno smanjilo incidenciju CMV infekcije nakon transplantacije (32). Profilaksa CMV infekcije učinkovita je i za profilaksu HSV i VZV infekcije.

Primjenom trimetoprim-sulfometaksazola (TMX) post-transplantacijski se provodi profilaksa infekcije s *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocytogenes*, *Noncardia asteroides* i *Toxoplasma gondii* te mnogih urinarnih, respiratornih i probavnih infekcija. Profilaksa TMX 480 mg 3 x tjedno primjenjuje se tokom 3-12 mjeseci i virtualno je eliminirala *Pneumocystis pneumoniae*.

Incidenca gljivičnih infekcija nakon transplantacije iznosi 5-42 %. Uglavnom se radi o infekciji s *Candida* spp. (najčešće *Candida albicans*, ali u sve većem udjelu i *non-albicans*) (33). Incidenca kandidemije među bo-

lesnicima s transplantatom iznosi 2-8 %, a sveukupna smrtnost 77 % (34,35). Prema smjernicama Američkog društva za infektivne bolesti iz 2009. godine u bolesnika s povišenim rizikom za invazivne gljivične infekcije preporuča se 7-14 dana nakon operacije primijeniti flukonazol ili liposolubilni amfotericin B (36). Pod povišenim rizikom podrazumijevaju se bolesnici s jednim ili više rizičnih faktora: preoperacijsko zatajanje bubrežne funkcije, fulminantno zatajanje jetre, produženo bolničko liječenje, primjena antibiotika širokog spektra, ranja gljivična infekcija, primjena većih količina krvnih derivata, totalna parenteralna prehrana, rana retransplantacija ili druge reoperacije i koledoko-jejuno anastomoza (37). Meta-analizom uvođenje antifungalne profilakse flukonazolom nije smanjilo smrtnost (RR 0,90, 95 % CI 0,57-1,44), ali je značajno smanjilo incidenciju invazivnih gljivičnih infekcija (RR 0,28 95 % CI 0,13-0,57) (38,39). Druga najčešća gljivična infekcija u bolesnika s transplantatom je *Aspergillus* spp. Kolonizacija s *Aspergillus* spp. nije kontraindikacija za transplantaciju, ali zahtijeva isključenje aktivne infekcije. Incidencija invazivne aspergiloze nakon transplantacije je 1-9,2 %. Najčešći rizični faktori su bubrežna insuficijencija, retransplantacija, CMV infekcija, ranja kolonizacija i akutno zatajanje jetre (40). Uglavnom se radi o infekciji pluća s *Aspergillus fumigatus*, a rjeđe ostalim uzročnicima (*Aspergillus niger, flavus i terreus*). S obzirom na nisku senzitivnost kulture u dijagnostici se preporuča učiniti galaktomananski test. Profilaksa amfotericinom B tijekom 4 tjedna preporuča se samo u visoko rizičnih bolesnika, a prvu liniju liječenja invazivne aspergiloze čini vorikonazol (41).

U svrhu profilakse univerzalno se provodi vakcinacija primatelja za HBV, pneumokoknu infekciju i infekciju virusom gripe. Bolesnici s transplantacijom jetre post-transplantacijski ne smiju primati žive vакcine.

## INFEKCIJE PREMA VREMENU NAKON TRANSPLANTACIJE

**Infekcije u prvih mjesec dana** nakon transplantacije jetre slične su onima u općoj populaciji nakon kirurškog zahvata. Dominantno se radi o bakterijskim infekcijama bolničkih izvora (stentovi, kateteri, strana tijela, nekrotično tkivo, produžena endotrahealna intubacija...) (22). Dva glavna mjesta infekcije su trbušna šupljina i pluća sa sklonošću bakterijemijama (42).

Incidenca infekcija kirurških rana i intraabdominalnih infekcija je u odnosu na ostale transplantacije solidnih organa viša (27-74 %). One mogu uzrokovati značajni porast smrtnosti (43, 44). Najčešće su infekcije rane uzrokovane uzročnicima podrijetlom iz probavnih cijevi ili kože.

Intraabdominalne infekcije češće su uzrokovane višestrukim i multiplo-rezistentnim organizmima. Faktori povezani s kirurškim zahvatom su: dužina zahvata >12 sati, reoperacija, Roux-en-Y koledoko-jejunalna anastomoza, ranje multiple abdominalne operacije, CMV infekcija. Intrahepataltalni apsesi česti su u bolesnika s trombozom arterije hepatike, a kolangitis T drenažom bilijarnog stabla. Pri odabiru profilaktičkog antibiotika potrebno je voditi računa o lokalnoj epidemiološkoj situaciji. Ako nije dokumentirana kolonizacija multiplo-rezistentnim mikroorganizmima uglavnom se postoperacijski primjenjuje profilaksa antibiotikom koji pokriva floru crijeva i žučnog stabla (anaerobi i enterokoki). U KB Merkur provodi se profilaksa piperacilina s tazobaktamom. S obzirom da profilaksa ne može u cijelosti isključiti razvoj infekcija provodi se uzimanje nadzornih ciljanih uzoraka iz drenažnih katetera, nazogastričnih sondi, urinarnih katetera, aspirata traheje,... a intraoperacijski uzimaju kulture žučnih puteva i trbušne šupljine (45).

Iako se sepsa može pojaviti u bilo kojem vremenu nakon transplantacije, najčešća je u prvom mjesecu. Incidencija iznosi 24-59 %, a mortalitet 24-36 % (46, 47). Najčešće se radi o bakterijemijama induciranimi kateterom gram-pozitivnim uzročnicima, iako su i gram-negativni u porastu (48). Najčešće mjesto primarne infekcije tada su abdominalni organi, rjeđe se radi o uzrocima povezanim s pneumonijama ili urinarnim infekcijama. Multiplo-rezistentni sojevi *Acinetobacter baumanii* prisutni su u 62,5 %, *Stentotrophomonas maltophilia* 54,2 %, a *Pseudomonas* spp. 51,5 % izolata (48). Predtransplantacijski nepovoljno na rizik sepse utječu: encefalopatija, dugotrajni boravak u jedinicama intenzivnog liječenja, mehanička ventilacija, ranja sepsa, bubrežna insuficijencija, šećerna bolest, potreba za urgentnom transplantacijom jetre. Intraoperacijski faktori su dužina trajanja zahvata i potreba za nadoknadom krvnih derivata, a post-transplantacijski intraabdominalne infekcije, reoperacije, produžena potreba za intravaskularnim kateterima, akutno odbacivanje i bubrežna insuficijencija (49). Liječenje sepse treba biti usmjereni k otklanjanju predisponirajućih čimbenika i ciljanoj antimikrobnoj terapiji.

U ranom postoperacijskom vremenu česte su infekcije s *Clostridium difficile*. Predispoziciji za infekciju do- prinose imunosupresija, želučana protekcijska inhibitorima protonske pumpe, učestala primjena antibiotika, crijevna krvarenja i biljarne komplikacije (50).

Infekcije nakon **prvog do šestog mjeseca** od transplantacije obilježene su učincima visoke razine imunosupresije i uglavnom ih čine oportunističke infekcije. Najčešći uzročnik je CMV. U ovom vremenu moguće su infekcije i VZV, EBV, respiratornim sincijskim virusom (RSV), humanim herpes viru-

som 6 (HHV6), adenovirusom i virusom gripe. Iako su najčešće infekcije gljivama uzrokovane *Candida* spp. moguće su i infekcije s *Aspergillus* spp. (15-20%). Infekcija s *Mycobacterium tuberculosis* češća je nego u općoj populaciji (incidencija 0,3-15%). Proširena infekcija povezuje se s visokim mortalitetom (29%) (30).

Nakon **6 mjeseci** od transplantacije razina imunosupresije je niža i učestalost infekcija manja. Incidencija infekcija iznosi 5,7-31 %. Rizični faktori su hepatiko-jejunalna anastomoza, anti-HBc pozitivni donori, bakterijske i virusne infekcije u ranom razdoblju nakon transplantacije, akutna odbacivanja i kronična disfunkcija presatka (51). Tipovi infekcije istovjetni su općoj populaciji uz nešto višu incidenciju.

#### ANALIZA UČESTALOSTI BAKTERIJSKIH I GLJIVIČNIH IZOLATA BOLESNIKA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE U KB MERKUR

Od 1998. godine u KB Merkur provedeno je više od 900 transplantacija jetre kadaveričnih davatelja organa. Retrospektivnom studijom analizirani su rezultati mikrobiološke analize izolata: urina, hemokultura, bilijarnih drenova, ostalih abdominalnih drenova, aspirata traheje ili bronhoalveolarnih lavata, vrhova centralnih venskih katetera, rana, želučanog sadržaja, prezervacijske otopine, ascitesa, torakalnih drenova i stolice u 187 bolesnika s transplantatom u vremenu neposredno nakon transplantacije do zaključno 6. mjeseca nakon zahvata (analizirano razdoblje 01. 01. 2008. do 30. 09. 2010. godine). Od ukupno 621 izolata, u 316 (50,8%) izolirane su gram-negativne bakterije, u 201 (32,4%) gram-pozitivne bakterije, u 99 (16%) gljive, a samo 5 (0,8%) izolata stolice su bile pozitivne na toksin *Clostridium difficile*. Među gram negativnim bakterijama najčešće su bili izolirani: *Acinetobacter baumanii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*, a među gram-pozitivnim bakterijama- *Enterococcus (faecium i faecalis)* i *Staphylococcus aureus*. Među gram-negativnim izolatima rezistencija je utvrđena u 42,2 odnosno 64,2% u gram-pozitivnih izolata. Od gljiva izolirane su samo *Candida albicans* (74,7% gljivičnih izolata) i *Candida non albicans*.

Raščlanjujući prema mediju u kojem su utvrđeni pozitivni izolati, pozitivan nalaz utvrđen je u: želučanom sadržaju 146 (23,5%), aspiratu traheje i bronhoalveolarnom lavatu 103 (16,6%), bilijarnom drenu 73 (11,8%), ostalim abdominalnim drenovima 65 (10,5%), kirurškim ranama 54 (8,7%), urinu 52 (8,4%), hemokulturama 46 (7,4%), vrhovima centralnih venskih katetera 35 (5,6%), prezervacijskoj otopini 17 (2,7%),

ascitesu 14 (2,2%), torakalnom drenu 11 (1,8%) i stolicu 5 (0,8%).

Rasčlanjujući prema pojedinoj godini u kojoj su uzorci analizirani, vidljiv je porast broja gram-negativnih, a smanjenje broja gram-pozitivnih izolata tokom godina. Postotak gljivičnih izolata tijekom istog razdoblja nije se bitnije mijenjao. Zanimljivo je da je broj izolata stolice pozitivnih na toksin *Clostridium difficile* vrlo mali usprkos učestaloj primjeni antibiotika u ispitivanoj populaciji (tablica 1).

**Tablica 1.**  
*Učestalost gram-negativnih, gram-pozitivnih, Clostridium difficile i gljivičnih infekcija bolesnika s transplantacijom jetre u KB Merkur u razdoblju 2008.-2010. godina.*

Godina	Gram-negativni uzročnici %	Gram-pozitivni uzročnici %	<i>Clostridium difficile</i> %	Gljive %
2008.	47,3	35,9	-	14,5
2009.	44	37,3	-	18,1
2010.	61,3	22,6	0,8	15,6

#### ZAKLJUČAK

Infekcije u bolesnika s cirozom jetre, kandidata za transplantaciju jetre i primatelja organa učestali su i značajan problem. Velikim dijelom infekcije su povezane s povećanim rizikom smrtnosti. Prepoznavanje rizičnih faktora, ranih znakova infekcije, primjena profilakse, empirijskog i ciljanog liječenja od velike su važnosti za uspjeh liječenja.

#### LITERATURA

1. Fernandez J, Navasa M, Gomez J i sur. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002; 35: 140-8.
2. Arvanti V, D'Amico G, Fede G i sur. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. Gastroenterology 2010; 139: 1246-56.
3. Jalan R, Fernandez J, Wiest R i sur. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013 J Hepatol 2014; 60: 1310-24.
4. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G i sur. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. J Hepatol 2009; 51: 465-82.
5. Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia. A comparison between patients with and without liver dysfunction. Intensive Care Med 2006; 32: 1344-51.

6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i sur. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637.
7. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M i sur. Diagnosis treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; 32: 142-53.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
9. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.
10. Bert F, Andreu M, Durand F i sur. Nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis: comparative microbiology and therapeutic implications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 10-15.
11. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF i sur. Practice guidelines for diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406.
12. Angeloni S, Leboffe C, Parente A i sur. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2757-62.
13. Yakar T, Guclu M, Srin E i sur. A recent evaluation of empirical cephalosporins treatment and antibiotic resistance of changing bacterial profiles in spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2009; 55: 1149-54.
14. Finfer S, Bellomo R, Boyce N i sur. SAFE Study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-56.
15. Tandon G, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 26-42.
16. de Franchis R, Baveno V. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-8.
17. Bernard B, Grange JD, Khac HEN i sur. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-61.
18. Fernandez J, Navasa N, Planas R i sur. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-24.
19. Gines P, Rimola A, Planas R i sur. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double blind placebo controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-24.
20. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post Liver Transplant: Results of the NIDDK Long Term Follow-up Study. *Am J Transpl* 2010; 10: 1420-27.
21. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Seasonal pattern of early mortality and infectious complications in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 884-9.
22. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-14.
23. Paya CV, Wiesner RH, Hermans PE i sur. Risk factors for cytomegalovirus and severe bacterial infections following liver transplantation: a prospective multivariate time-dependent analysis of 101 consecutive cases. *J Hepatol* 1993; 18: 185-95.
24. Avery RK. Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 353-6.
25. Avery RK. Recipient screening prior solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1513-19.
26. Russell DL, Flood A, Zaroda TE i sur. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transpl* 2008; 8: 1737-43.
27. Mc Neil SA, Malani PN, Chenoweth CE i sur. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 195-203.
28. Gerhart M, Martin J, Rudich S i sur. Consequences of vancomycin-resistant Enterococcus in liver transplant recipients: a matched control study. *Clin Transpl* 2005; 19: 711-16.
29. Sun HY, Cacciarelli, Singh N. Impact of the pretransplant infections on clinical outcomes of the liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010; 16: 222-8.
30. Singh N, Peterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1266-77.
31. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 581-7.
32. Paya C, Humar A, Dominguez E i sur. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ recipients. *Am J Transpl* 2004; 4: 611-20.
33. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA i sur. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003; 75: 2023-9.
34. Moreno A, Cervera C, Gavalada J i sur. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transpl* 2007; 7: 2579-86.
35. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 113-34.
36. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D i sur. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35.
37. Collins LA, Samore MH, Roberts MS i sur. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994; 170: 644-52.

38. Playford EG, Webster AC, Sorell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD004291.
39. Cruciani M, Mengoli C, Malena M i sur. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systemic view and meta-analysis. Liver Transpl 2006; 12: 850-8.
40. Singh N, Husain S. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. Am J Transpl 2009; 9(Suppl. 4): S180-S191.
41. Sing N, Pruitt TL, Huston S i sur. Invasive aspergillosis in the recipients of liver retransplantation. Liver Transpl 2006; 12: 1205-09.
42. Singh N, Wegener MM, Obman A i sur. Bacteremia in liver transplant recipients: shift toward gram-negative bacteria as a predominant pathogens. Liver Transpl 2004; 10: 844-9.
43. San Juan R, Aguado JM, Lumbreiras C i sur. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from RESITRA study group. Am J Transplant 2007; 7: 964-71.
44. Asensio A, Ramos A, Cuervas-Mons A i sur. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. Liver Transpl 2008; 14: 799-805.
45. Garcia Prado ME, Matia EC, Ciuro FP i sur. Surgical site infection in liver transplant recipients: impact of the type of perioperative prophylaxis. Transplantation 2008; 85: 1849-54.
46. Singh N, Paterson DL, Gayowski T i sur. Predicting bacteremia and bacteraemic mortality in liver transplant recipients. Liver Transpl 2000; 6: 54-61.
47. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE i sur. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. Am J Transpl 2009; 9: 835-43.
48. Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M i sur. Etiological agents of bacteremia in the early period after liver transplantation. Transpl Proc 2007; 39: 2816-21.
49. Shi SH, Kong HS, Xu J i sur. Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteraemic pathogens in liver transplant recipients. Transpl Infect Dis 2009; 11: 405-12.
50. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C i sur. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. Liver Transpl 2010; 16: 393-401.
51. Albright JB, Bonatti H, Mendez J i sur. Early and late Clostridium difficile – associated colitis following liver transplantation. Transpl Int 2007; 20: 856-66.

## S U M M A R Y

## INFECTIONS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND LIVER TRANSPLANTATION

T. FILIPEC KANIŽAJ<sup>1,2</sup>, I. KOŠUTA<sup>1</sup> and G. CAVRIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Merkur University Hospital, Clinical Department of Internal Medicine and

<sup>2</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Altered immune response is a feature of both liver cirrhosis and liver transplantation. Both populations are at an increased risk of bacterial infections, often with atypical clinical presentation. Classic features of the inflammatory response are often absent or altered. In advanced liver disease, bacterial infections are the leading cause of morbidity and mortality, and the risk of fatal outcome due to sepsis is twice as high as in the general population. Patient survival after liver transplantation continues to improve owing to enhanced surgical techniques and development of modern immunosuppressive protocols. A broad spectrum of often atypical bacterial infections are emerging as important posttransplantation complications. Timely diagnosis and therapeutic intervention is necessary for favorable outcome.

**Key words:** infection, liver cirrhosis, liver transplantation



# INFEKCIJE U DIJALIZI I TRANSPLANTACIJI BUBREGA

MIRJANA STANIĆ<sup>1</sup>, KARLO MIHOVILOVIĆ<sup>1</sup> I MLADEN KNOTEK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju i

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Nadomještanjem bubrežne funkcije u Hrvatskoj se liječi gotovo 4500 bolesnika. Česte infekcije u populaciji liječenoj dijalizom i transplantacijom bubrega jedan su od najčešći uzrok moribiditeta i mortaliteta tih bolesnika. U bolesnika liječenih dijalizom infekcije su uobičajeno vezane uz dijalizni pristup (najčešće dijalizni centralni venski, ili peritonejski kateter). U bolesnika s transplantiranim bubregom infekcije se najčešće javljaju u ranom poslijеoperativnom razdoblju. Prevencija, rano prepoznavanje i adekvatno liječenje infekcija u toj populaciji ključni su za bolje preživljjenje ovih bolesnika s kojima se sve češće susreću i liječnici drugih specijalnosti.

**Ključne riječi:** infekcije, dijaliza, transplantacija bubrega

**Adresa za dopisivanje:** Mladen Knotek, dr. med.

Klinička bolnica Merkur

Zajčeva 19

10 000 Zagreb, Hrvatska

E-pošta: mknotek@mef.hr

Faks: 01 2431 123

Kronična bubrežna bolest zbog svoje velike učestalosti, povezanosti s povećanim morbiditetom i mortalitetom i velikim troškovima liječenja bolesnika jedan je od najznačajnijih zdravstvenih i zdravstveno-ekonomskih problema u razvijenim zemljama, osobito u fazi nadomještanja bubrežne funkcije. Nekim od oblika bubrežnog nadomjesnog liječenja (hemodializom, peritonejskom dijalizom ili transplantacijom bubrega) liječi se u Hrvatskoj, prema podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije, oko 4400 bolesnika (1). Oko 1500 bolesnika ima funkcionirajući bubrežni presadak. Usprkos mogućnosti nadomještanja bubrežne funkcije, dugoročno preživljjenje bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću znatno je kraće u odnosu na opću populaciju. Prema podacima nacionalnih ili međunarodnih registara vodeći uzrok smrtnosti u populaciji kojoj se nadomješta bubrežna funkcija su krvožilne bolesti, infekcije i malignomi (2).

## INFEKCIJE U BOLESNIKA NA DIJALIZI

Dva temeljna modaliteta dijalize su hemodializa i peritonejska dijaliza. Općenito, preživljjenje bolesnika tijekom prvih nekoliko godina liječenja dijalizom

podjednako je u oba modaliteta (3). Slična je i stopa infekcija. Povećani rizik od infekcije u bolesnika na dijalizi proizlazi iz disgregulacije imunološkog sustava u uremiji, dijaliznog pristupa, prostora, uređaja, pribora i osoblja koje obavlja dijalizu te demografskih čimbenika i komorbiditeta bolesnika (sl.1) (4).

### Infekcije u bolesnika na dijalizi



Sl. 1. Patogenetski i epidemiološki čimbenici vezani uz infekcije na dijalizi (adaptirano prema ref. 4 i 5)

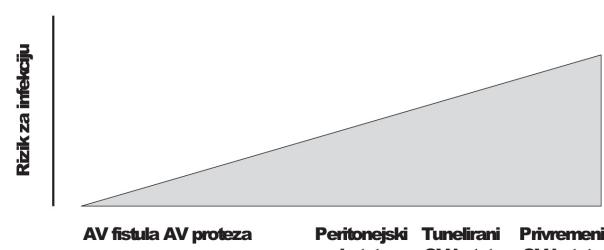
## DISREGULACIJA IMUNOLOŠKOG SUSTAVA U UREMIJSKOM SINDROMU

Uremijski sindrom je karakteriziran disregulacijom imunološkog sustava. Iako je uremijski sindrom stanje trajne sistemske upale, povezan je istodobno s poremećajem urođene i stečene imunosti (5). Poremećaj urođene imunosti manifestira se smanjenom aktivnošću monocita i neutrofila, povišenom razinom prouparalnih i protuupalnih citokina i povećanom aktivacijom komplementa. Poremećaj stečene imunosti u uremiji ogleda se u smanjenoj aktivaciji T limfocita, povećanom odnosu Th1/Th2 limfocita, smanjenom broju B limfocita i smanjenom odgovoru na vakcinaciju. Disregulacija imunološkog sustava i smanjeni odgovor na cijepljenje su osobito važni zbog povećane opasnosti od virusnih infekcija, uključujući influencu, kao i bakterijskih respiratornih infekcija u bolesnika na dijalizi. Iako se odgovor na cijepljenje protiv influence, pneumokoka i hepatititisa B očekuje u 60-80 % cijepljenih bolesnika s uremijom (što je manje nego u općoj populaciji), redovita vakcinacija je potrebna i preporuča se (6,7).

### TIP DIJALIZE (PRISTUP ZA DIJALIZU)

Modaliteti dijalize (hemodializa i peritonejska dijaliza) imaju bitno različitu epidemiologiju infekcija, koja prije svega proizlazi iz različitog pristupa za dijalizu (4,8). U bolesnika na hemodializi pristup za dijalizu sastoji se od arteriovene fistule, arteriovene proteze (presatka) ili privremenog odnosno trajnog dijaliznog katetera, dok se u bolesnika na peritonejskoj dijalizi kao dijalizni pristup koristi peritonejski kateter. Općeniti relativni rizik od infekcije uz pojedini dijalizni pristup prikazan je na sl. 2. Brojna istraživanja pokazala su prednost fistule pred ostalim dijaliznim pristupima u preživljenu bolesnika liječenih hemodializom.

#### Pristup za dijalizu



Sl. 2. Relativna učestalost infekcija s obzirom na dijalizni pristup (adaptirano prema ref.8).

U većini istraživanja centralni venski dijalizni kateter je neovisni čimbenik rizika za lošiji ishod bolesnika na dijalizi (8). Jedan od razloga je i relativno velika učestalost infekcija povezanih s kateterom. Infekcije povezane s dijaliznim pristupom mogu se javiti u obliku bakterijemije povezane s kateterom, ili kao infekcije izlazišta odnosno tunela, prilikom korištenja trajnih, tuneliranih dijaliznih katetera. Učestalost infekcija povezanih sa središnjim venskim dijaliznim kateterom je jako varijabilna i značajnim dijelom ovisi o centru za dijalizu. Prema nedavnim rezultatima analize velikog broja bolesnika liječenih hemodializom u Sjedinjenim Američkim Državama incidencija bakterijemija povezanih s kateterom u prvoj godini dijalize bila je oko 25 %, što je znatno više u odnosu na učestalost bakterijemije u bolesnika s fistulom ili presatkom, koja je iznosila manje od 10 % (9). Najčešći uzročnici bakterijemije povezane sa središnjim venskim dijaliznim kateterom su gram-pozitivne bakterije (koagulaza-negativni stafilokok, *S. aureus*, enterokok) (4,8,9). Na žalost, učestalost gram-negativnih infekcija se povećava. Osobito su opasne infekcije intrahospitalnim multirezistentnim uzročnicima. Komplikacije bakterijemije mogu biti razvoj teške sepsu/septičnog šoka, endokarditis, metastatske infekcije (arthritis, osteomijelitis) i smrtni ishod (15-25 %) (10).

Principi liječenja infekcija povezanih s dijaliznim pristupom sastoje se od promptne identifikacije uzročnika i, čekajući mikrobiološke rezultate, od empirijske primjene antibiotika (11,12). Iznimno je važno da svaki dijalizni centar vodi evidenciju o uzročnicima infekcija povezanih s dijaliznim pristupom u tom centru, kao i o osjetljivosti najčešćih uzročnika na antimikrobne lijekove, radi odgovarajućeg empirijskog započinjanja antimikrobnog liječenja. Kod bakterijemije povezane s kateterom, nakon uzimanja uzorka za hemokulturu (iz središnjeg venskog katetera, ili iz periferne krvi u slučaju vađenja središnjeg venskog katetera) započinjemo empirijsko liječenje vankomicinom, cefazolinom, ili ceftazidimom u trajanju od 10 do 14 dana (ako se radi o nekomplikiranoj infekciji uzrokovanoj koagulaza-negativnim stafilokokom) (10). U slučaju bakterijemije uzrokowane *S. aureus* ili enterokokom liječenje traje 2-3 tjedna (10). Ako dođe do razvoja infektivnih komplikacija (npr. arthritis, endokarditis) antibiotsko liječenje se produžuje na 6-8 tjedana (11,12). Ako je infekcija uzrokvana uzročnicima *S. aureus* ili *P. aeruginosa*, gljivama, komplikiranim metastatskim infekcijama, ili se radi o infekciji tunela praćenoj vrućicom potrebno je kateter odmah odstraniti. I u slučaju infekcije drugim uzročnicima, ako simptomi infekcije traju dulje od 48 do 72h, usprkos odgovarajućem antibiotskom liječenju, potrebno je odstraniti kateter (11,12). Prilikom liječenja sepsu uzrokovane kateterom za hemodializu preporučljivo je zatvaranje katetera otopinom koja sadrži antibiotik

(13). Učestalost infekcija povezanih s pristupom za dijalizu može se smanjiti primjenom antimikrobnih masti u području izlazišta katetera (npr. povidon jodid, mupirocin) (14). Također se preporuča eradicacija kliničnoštva *S. aureus* intranasalnim mupirocinom. Zatvaranje katetera otopinom citrata, taurolidinom, ili povremeno zatvaranje etanolom također smanjuje rizik od bakterijemije povezane s kateterom za hemodializu (15). Pandan bakterijemiji vezanoj uz dijalizni pristup u bolesnika na hemodializi je peritonitis u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom. Prema smjernicama Međunarodnog društva za peritonejsku dijalizu stopa peritonitisa trebala bi biti do 0,67 epizoda po godini pod rizikom (16,17). Osim peritonitisa relativno je česta pojавa infekcije izlazišta katetera i potkožnog tunela peritonejskog katetera. U bolesnika na peritonejskoj dijalizi rijetka, no iznimno opasna komplikacija je razvoj gljivičnog peritonitisa, najčešće uzrokovanog kandidom. U oko 20 % slučajeva ne uspije se dokazati etiologija peritonitisa (sterilni peritonitis). Peritonitis danas rijetko uzrokuje sepsu ili smrtni ishod, no povezan je s promjenama transportnih karakteristika peritoneuma i pojmom priraslica, što može dovesti do gubitka mogućnosti liječenja peritonejskom dijalizom. Bolesnik treba biti educiran da se pri prvom znaku peritonitisa (često je to samo zamućeni peritonejski dijalizat) neodložno javi u nadležni dijalizni centar, ili da sam primijeni intraperitonejski antibiotik (najčešće cefazolin ili vankomicin) prije javljanja u dijalizni centar (16,17). Dijagnoza peritonitisa postavlja se pošto se u uzorku dijalizata odredi povećani broj leukocita, uz ili bez pozitivnog nalaza mikrobiološke analize dijalizata (16). Liječenje peritonitisa u bolesnika na peritonejskoj dijalizi počiva na istim principima koji su maloprije navedeni uz infekcije povezane s pristupom za hemodializu, uz razliku da se antibiotik uglavnom primjenjuje intraperitonejski (osim u slučaju odstranjivanja peritonejskog katetera, kada se primjenjuje intravenski) (16). Antimikrobno liječenje bakterijskog peritonitisa traje 2 do 3 tjedna. Pravodobno dijagnosticirani i odgovarajuće liječeni peritonitis nije rizik za dugoročni ishod liječenja bolesnika peritonejskom dijalizom ili naknadnom transplantacijom bubrega (18).

#### PROSTOR, UREĐAJI, PRIBOR I OTOPINE ZA DIJALIZU

U većini centara za hemodializu dijaliza se obavlja u dvije ili tri smjene, u dvorani za dijalizu u kojoj se istodobno dijalizira više bolesnika. Istodobna prisutnost većeg broja bolesnika te smjenski rad (dijaliza više bolesnika na istom uređaju u različitim smjenama), kao i kretanje osoblja između pacijenata, potencijalno olakšavaju prijenos infekcije. U bolesnika na hemodializi

osobito je važna mogućnost prenošenja infekcije virusom hepatitisa B i C te HIV-a. Za dijaliziranje bolesnika inficiranih navedenim virusima nužno je osigurati posebne uređaje, odvojiti dijalizno mjesto i osigurati zasebni pribor i zasebnu medicinsku sestruru, kako ne bi došlo do kontaktne infekcije (19). Nužno je poštovati načela asepsije. Bolesnici na hemodializi cijepi se protiv virusa hepatitisa B (6). Voda za hemodializu, dobivena postupkom reverzne osmoze, također može biti izvor infekcije. Zbog toga se svi dijelovi optoka dijalizne vode, uređaja za pripremu vode i uređaja za dijalizu redovito dezinficiraju i mikrobiološki testiraju. Iako se vodom za dijalizu bakterijska infekcija ne može prenijeti na bolesnika, u krvotok može prodrijeti endotoksin raspadnutih bakterija s posljedičnim pirogenim reakcijama.

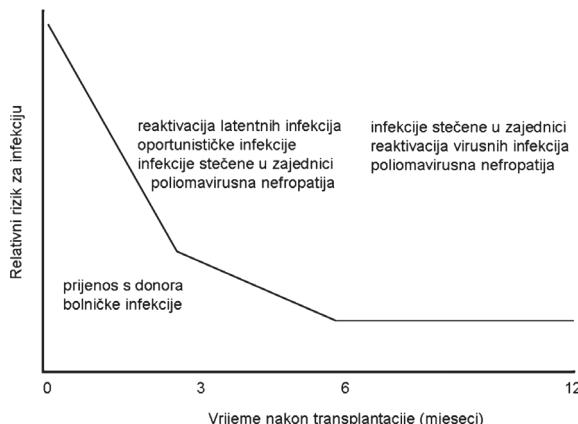
#### DEMOGRAFSKA OBILJEŽJA, KOMORBIDITET BOLESNIKA NA DIJALIZI I RIZIK OD INFEKCIJE

Bolesnici starije, a u nekim istraživanjima i mlađe dobi, značajno su podložniji infekcijama na dijalizi. Rizik od infekcija povećava se u bolesnika sa šećernom bolešću te u bolesnika koji su u stanju malnutricije. Zbog toga je liječenje pridruženih stanja i optimizacija doze dijalize jedan od važnih čimbenika za smanjenje rizika od infekcija u bolesnika na dijalizi (4,8).

#### INFEKCIJE U BOLESNIKA S PRESAĐENIM BUBREGOM

Transplantacija bubrega je optimalna metoda nadomjesnog bubrežnog liječenja koja dovodi do kvalitetnijeg i duljeg preživljjenja bolesnika u odnosu na liječenje dijalizom. Ipak, bez obzira na uspjeh transplantacijske medicine, preživljjenje transplantiranih bolesnika još uvijek nije istovjetno preživljjenju njihovih zdravih vršnjaka. Infekcija je prvi ili drugi po redu uzrok smrti u bolesnika s presađenim bubregom (2,20,21). Koristan izvor smjernica za pristup infekciji u bolesnika s transplantiranim organom su Smjernice Američkog transplantacijskog društva iz 2009. god., objavljene u *American Journal of Transplantation* 2009. god. (broj 9, supplement 4), koje su slobodno dostupne na internetskim stranicama časopisa. Povećani rizik za perioperacijsku infekciju posljedica je samog uremijskog sindroma u trenutku transplantacije i komorbiditeta bolesnika, uz dodatno povećanje tog rizika samim kirurškim zahvatom i uzimanjem imunosupresivnih lijekova. Infekcije u transplantiranih bolesnika posljedica su prijenosa s donora (22), egzacerbacije neprepoznate ili od ranije poznate infekcije prima-

telja te razvoja novonastale infekcije primatelja (23). Potonji uzrok je najčešći (24). Infekcije u bolesnika s transplantiranim solidnim organom imaju određene epidemiološke karakteristike, koje su povezane s vremenom proteklim od transplantacije (sl. 3) (23).



Unutar perioperativnog razdoblja (prvi mjesec nakon transplantacije) najčešće su infekcije vezane uz sam kirurški postupak (infekcije rane, perirenalne kolekcije, središnji venski kateteri, respiratorni infekti vezani uz respirator i aspiraciju, *C. difficile*). S obzirom na boravak u bolnici, koji u nekim slučajevima može biti produljeni, osobita su opasnost infekcije uzrokovane multirezistentnim bolničkim mikroorganizmima (MRSA, *P. aeruginosa*, *A. baumanii*, *K. pneumoniae*). U tom ranom razdoblju moguće su i infekcije koje su podrijetlom od donora, no to je rijetko. Također, rijetko dolazi i do reaktivacije mikroorganizama kojima je koloniziran primatelj (npr. aspergilus). U sljedećem razdoblju od nekoliko mjeseci, koje je karakterizirano još uvijek jakom imunosupresijom i u kojem može doći do pojave epizode akutnog odbacivanja do u 20 % primatelja (kada se imunosupresija dodatno intenzivira), može doći do razvoja oportunističkih infekcija (npr. pneumonija *P. jirovecii*) ili reaktivacije latentnih virusa (npr. citomegalovirus, poliomavirus, parvovirus B19). U današnju rutinsku profilaksu bolesti uzrokovane nekim od ovih virusa nakon transplantacije (npr. citomegalovirus, herpes simpleks i herpes zoster), kao i pneumonija uzrokovana *P. jirovecii* su na sreću postale rijetke. U profilaktičke svrhe primjenjuju se u transplantiranih bolesnika valganciklovir (profilaksa CMV, HS i HZV) 3-6 mj. (25,26), sulfometoksazol s trimetoprimom (prevencija mokraćnih infekcija i pneumonije *P. jirovecii*) 6-12 mj. (27) i flukonazol (ili neki slični antimikotik za prevenciju gljivičnih infekcija) tijekom 6-12 mj. nakon transplantacije (28). U prvih nekoliko mjeseci nakon transplantacije vrlo česte su i druge infekcije, kao što su mokraćne, respiratorne, crijevne.(23).

U KB Merkur provedena je analiza učestalosti infekcija u prva tri mjeseca nakon transplantacije, u bolesnika s presađenim bubregom (s istodobno presađenim drugim organom ili bez toga) (Stanić M. i sur., neobjavljeni rezultati). Barem jednu epizodu simptomatske infekcije imalo je 80% bolesnika. Kao što se može i očekivati, rizik za infekciju ovisio je i o imunosupresivnom liječenju, tako da su bolesnici kojima su steroidi ukidani rano poslije transplantacije imali prosječno manji broj epizoda infekcija nego oni kojima su steroidi zadržani u imunosupresiji održavanja. Osim steroida u imunosupresiji, postojala je i značajna razlika u broju infekcija po bolesniku ovisno o vrsti transplantacije. Infekcije su npr. bile češće u bolesnika sa simultanom transplantacijom bubrega i gušterače, u usporedbi s pacijentima kojima je transplantiran bubreg ili bubreg i jetra. Učestalost infekcija bila je manja u skupini pacijenata koji su primili presadak od živog davatelja.

## UZROČNICI I NAJČEŠĆA SIJELA INFEKCIJA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

U našem istraživanju najčešće izolirani uzročnici infekcija bile su gram-negativne bakterije, od kojih su najčešće bile *P. aeruginosa* i *E. coli*. Od gram-pozitivnih bakterija, prevladavali su *E. faecalis* i koagulaza-negativni stafilocok. Bakterije su činile oko 83 % svih uzročnika. Virusi su činili 5 % svih izoliranih uzročnika, dok su gljivične infekcije bile prisutne u oko 12 % izolata. Najčešća lokalizacija infekta u naših pacijenata bio je mokraćni sustav, što je u skladu i s iskustvima drugih centara (29).

S prolaskom vremena nakon transplantacije, obično nakon više od šest mjeseci od transplantacije, bolesnik ima stabilnu, relativno blagu imunosupresiju i u tom razdoblju učestalost infekcija je manja, a najčešće srećemo uobičajene infekcije uzrokovane uzročnicima iz zajednice (npr. mokraćne infekcije, respiratorne virusne ili bakterijske infekcije). Međutim, i u tom razdoblju, osobito uz liječenje epizode akutnog odbacivanja, može doći i do razvoja oportunističkih odnosno reaktivacije latentnih infekcija. Primatelji bubrega moraju biti svjesni svoje trajno povećane podložnosti infekcijama, čak i kada je proteklo više godina od transplantacije (30).

## OPĆI PRISTUP INFEKCIJAMA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

Smanjenje mortaliteta uzrokovanih infekcijama i učestalosti i težine akutnog odbacivanja suvremenim

imunosupresivnim protokolima dva su ključna razloga za poboljšanje ishoda transplantacije u posljednjih 25 godina. Međutim, učestalost je infekcija i gubitka presatka povezanog s infekcijom ponovno u porastu posljednjih nekoliko godina, što se povezuje sa sve starijom dobi primatelja i jačim induksijskim imunosupresivnim protokolima (8,21).

U pristupu infekciji u bolesnika s transplantiranim bubregom ključno je rano uočavanje simptoma i znakova infekcije, lociranje sijela infekta, izolacija uzročnika i adekvatna antimikrobna terapija, uz smanjivanje ukupne razine imunosupresije. Ovisno o sijelu infekta, izolacija uzročnika postiže se kultiviranjem krvi, urina, uzorka kolekcije, brisa rane, bronhoalveolarnog lavata. Pri sumnji na reaktivaciju CMV ili EBV, ili infekciju drugim virusima, potrebno je odrediti DNA odnosno RNA virusa u krvi. Serološko praćenje aktivnosti virusnih i drugih infekcija detekcijom protutijela u transplantiranim bolesniku nije pouzdano zbog imunosuprimiranosti bolesnika (21). Ne čekajući mikrobiološki nalaz započinje se s empirijskom antimikrobnom terapijom. U slučaju vjerovatne bakterijske infekcije započet će moći liječenje antibioticima širokog spektra, uz pokriće gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, a nakon prispjeća nalaza kulture i antibiograma izbor lijeka će se prilagoditi nalazu. Intenzivnije početno empirijsko liječenje širokim antimikrobnim spektrom s naknadnim sužavanjem spektra antimikrobne terapije nakon prispjeća mikrobioloških nalaza je bolji pristup, nego slabija inicijalna terapija uz intenziviranje prema težini, odnosno progresiji kliničke slike (31). Odgoda snažne antimikrobne terapije može pogoršati ishod bolesnika. U slučaju infekcije uzrokovane CMV ili herpes simpleks odnosno zoster virusom primijenit će moći (val)ganciklovir odnosno aciklovir (31). Zbog imunokompromitiranosti transplantiranih bolesnika važno je provesti antimikrobno liječenje u duljem trajanju nego je to slučaj u imunokompetentnih bolesnika. Npr. uobičajeno trajanje antimikrobnog liječenja mokraćne infekcije transplantiranog bolesnika je tri tjedna. Zbog relativne rijetkosti ovih bolesnika važno je njihove infekcije, osobito one ozbiljne, liječiti ili u transplantacijskom centru ili u bliskoj suradnji s transplantacijskim centrom. Pacijenti s transplantiranim organom trebaju pak biti dobro educirani o važnosti i prepoznavanju infekcije i o potrebi hitnog javljanja bilo u transplantacijski centar, bilo u nadležnu bolnicu nakon pojave prvih znakova infekta.

## POLIOMAVIRUSNA (BK VIRUSNA) NEFROPATIJA

BK virusna nefropatija (BKVN) je u novije vrijeme postala jedna od najznačajnijih infektivnih komplikaci-

ja u bolesnika s transplantiranim bubregom, i jedan od češćih uzroka gubitka presađenog bubrega. BK virus pripada skupini poliomavirusa, zajedno s JC i Simian virusom 40 (SV-40) (32,33). Put prijenosa BK virusa još uvijek nije potpuno jasan, no mogao bi uključivati prijenos preko sline, fecesa te transplacentno (34,35). Poznato je da virus lantentno prebiva u zdravih osoba te ga se može izolirati iz perifernih leukocita, stanica uroepitela, glandularnih epitelnih stanica prostate te pločastih epitelnih stanica cerviksa (36,37). BK virus je također nađen u urinu u 7 % zdravih odraslih osoba, ali nikada u plazmi (38). U imunokompromitiranih osoba BK virus najčešće uzrokuje ove kliničke entitete: BKVN, stenu uretera te hemoragijski cistitis. Poznata je i uloga BK virusa u nastanku vaskulopatija, retinitisa, encefalitisa, infekcija dišnih putova te možebitna uloga u nastanku malignih bolesti (39,40).

Prema različitim istraživanjima, BKVN se javlja u oko 1-10 % primatelja nakon transplantacije bubrega, obično u prvoj godini nakon transplantacije (41). Bolesnici se najčešće prezentiraju postupnim gubitkom bubrežne funkcije. Nastanak BKVN je povezan s uzimanjem takrolimusa, mikofenolat-mofetila, anti-timocitnog imunoglobulina te brojem pulsnih doza steroida primijenjenih u liječenju epizoda akutnog odbacivanja (42,43). Studije ukazuju da je važnija kumulativna doza imunosupresije, nego upotreba specifičnog imunosupresiva (42,44).

BK virusna infekcija napreduje tijekom nekoliko faza. Najprije se može detektirati BK virus u urinu, potom u plazmi, a najkasnije u bubregu, uzrokujući BKVN(41,45). Virurija i viremija mogu biti dijagnosticirani i mjesecima prije nego se uoči porast serumskog kreatinina. Probir na BK virus uključuje detekciju viralnog DNA u krvi, i/ili u urinu te stanica s inkluzijama (*decoy* stanice - BK virusom inficirane stanice) u urinu (41). Rjeđe se koristi vizualizacija BK virusa u stanicama u urinu elektronskim mikroskopom (takožvani 'haufeni') (46). Smjernice preporučuju upotrebu citologije urina, detekcijom *decoy* stanica, detekciju BK virusne DNA ili VP-1 mRNA PCR-om u urinu kao metodu probira. Positivan rezultat trebao bi biti potvrđen PCR-om BK virusne DNA u krvi (41). Rezultati našeg transplantacijskog centra ukazuju na 100-postotnu senzitivnost, 84-postotnu specifičnost te 100-postotnu negativnu prediktivnu vrijednost *decoy* stanica u sedimentu urina za dijagnostiku BKVN(47). Slične rezultate nedavno su objavili i drugi autori (48,49). Dijagnoza BKVN postavlja se patohistološkom analizom bioptata bubrega. Za kliničku praksu važno je razlikovati BKVN i akutno odbacivanje što omogućuje imunohistokemijsko bojanje preparata tkiva bubrega dobivenog biopsijom na virusne antigene. BK virus najčešće najprije invadira tubularne stanice u bubrežnoj meduli te su promjene u bubregu

često fokalne naravi. Zbog toga što su promjene fokalne često se biopsijom bubrega mogu dobiti lažno negativni rezultati posebno u ranom tijeku bolesti (41).

Temelj liječenja BKVN je smanjenje ukupne razine imunosupresije (50,51). Leflunomid (52,53), cidofovir (54,55), intravenski imunoglobulin (56,57) i ciprofloxacin se koriste u liječenju, odnosno u prevenciji BKVN (ciprofloxacin) (58-61), usprkos slaboj ili nedovoljno dokazanoj učinkovitosti (tablica 1).

**Tablica 1.**  
*Liječenje BK virusne nefropatije.*

Liječenje	Nuspojave	Učinkovitost	Reference
Smanjenje imunosupresije	akutno odbacivanje	dokazana	(50,51)
Cidofovir	uveitis, potencijalna nefrotoksičnost	dvojbena	(54,55)
Leflunomid	trombocitopenija, hemolitička anemija, trombotska mikroangiopatija	dvojbena	(52,53)
Intravenski imunoglobulin	paradoksalno povišenje količine virusa	dvojbena	(56,57)
Fluorokinolon*	produljenje QT intervala, tendinitis	dvojbena	(58-60)

(prilagođeno prema Vincent i sur., 1996.)

Redoviti probir BK virusa u krvi i/ili urinu u kombinaciji s preemptivnim smanjenjem doze imunosupresije, u slučaju pozitivnog nalaza jedini je za sada učinkovit način sprječavanja nastanka, a smanjenje imunosupresije jedini uspješan način liječenja BKVN (41).

Populacija bolesnika liječenih dijalizom ili transplantacijom bubrega u Hrvatskoj je sve veća i s njima dolazi u kontakt sve veći krug liječnika. Infekcije su važan uzrok pobola i smrtnosti tih bolesnika. Važno je upamtiti da zbog imunosupresivnih lijekova i anergije simptomi infekcije mogu u bolesnika s transplantatom biti prikriveni, što nas može zavarati u pogledu ozbiljnosti infekcije. Prevencija infekcija je u ovoj skupini bolesnika ključna. Zbog velike opasnosti infekcija u bolesnika na dijalizi i nakon transplantacije bubrega, kod svake sumnje na infekciju potreban je žurni adekvatni dijagnostički postupak i agresivno liječenje.

#### L I T E R A T U R A

1. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije za 2011. god. <http://www.hndt.org/registar-forward.htm>. Prijestupljeno 10. kolovoza 2013.
2. Castledine C, Steenkamp R, Feest T, Tomson CR. UK Renal Registry 13th Annual Report (December 2010): Chapter 6: survival and causes of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2009: national and centre-specific analyses. Nephron Clin Pract 2011; 119 Suppl 2:c107-34.
3. Cala S. Peritoneal dialysis in Croatia. Perit Dial Int 2007; 27: 238-44.
4. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1487-93.
5. Kato S, Chmielewski M, Honda H i sur. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1526-33.
6. Wong PN, Fung TT, Mak SK i sur. Hepatitis B virus infection in dialysis patients. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20 (1): 1641-51.
7. Bond TC, Spaulding AC, Krisher J, McClellan W. Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. Am J Kidney Dis 2012; 60: 959-65.
8. Aslam N, Bernardini J, Fried L, Burr R, Piraino B. Comparison of infectious complications between incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1226-33.
9. Xue H, Ix JH, Wang W i sur. Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications. Am J Kidney Dis 2013; 61: 123-30.
10. Fitzgibbons LN, Puls DL, Mackay K, Forrest GN. Management of gram-positive coccal bacteremia and hemodialysis. Am J Kidney Dis 2011; 57: 624-40.
11. Vanholder R, Canaud B, Fluck R i sur. Catheter-related blood stream infections (CRBSI): a European view. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1753-6.
12. Tordoir J, Canaud B, Haage P i sur. EBPG on Vascular Access. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 Suppl 2:ii88-117.: ii88-117.
13. Broom JK, Krishnasamy R, Hawley CM, Playford EG, Johnson DW. A randomised controlled trial of Heparin versus EthAnol Lock TherapY for the prevention of Catheter Associated infection in Haemodialysis patients - the HEALTHY-CATH trial. BMC Nephrol 2012; 13:146.
14. Battistella M, Bhola C, Lok CE. Long-term follow-up of the Hemodialysis Infection Prevention with Polysporin Ointment (HIPPO) Study: a quality improvement report. Am J Kidney Dis 2011; 57: 432-41.
15. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gaftier-Gvili A, Leibovici L, Gaftier U, Paul M. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Clin Infect Dis 2008; 47: 83-93.
16. Li PK, Szeto CC, Piraino B i sur. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. Perit Dial Int 2010; 30: 393-423.
17. Piraino B, Bernardini J, Brown E i sur. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. Perit Dial Int 2011; 31: 614-30.
18. Klaric D, Knotek M. Long-term effects of peritonitis on peritoneal dialysis outcomes. Int Urol Nephrol 2013; 45: 519-25.

19. Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. Centers for Disease Control, 2001. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5005a1.htm>, pristupljeno 10-8-2013.
20. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1545-9.
21. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 20;357: 2601-14.
22. Seem DL, Lee I, Umscheid CA, Kuehnert MJ. Excerpt From PHS Guideline for Reducing HIV, HBV and HCV Transmission Through Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 1953-62.
23. Fishman JA. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 3-6.
24. Fischer SA, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 7-18.
25. Zuckerman R, Wald A. Herpes simplex virus infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 104-7.
26. Humar A, Snydman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 78-86.
27. Martin SI, Fishman JA. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 227-33.
28. Pappas PG, Silveira FP. Candida in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 173-9.
29. Rice JC, Safdar N. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 267-72.
30. Avery RK, Michaels MG. Strategies for safe living following solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 252-7.
31. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM i sur. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333-60.
32. Seehafer J, Salmi A, Scraba DG, Colter JS. A comparative study of BK and polyoma viruses. *Virology* 1975; 66: 192-205.
33. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971;1: 1253-7.
34. Jeffers LK, Madden V, Webster-Cyriaque J. BK virus has tropism for human salivary gland cells in vitro: implications for transmission. *Virology* 2009; 394: 183-93.
35. Vanchiere JA, Abudayyeh S, Copeland CM, Lu LB, Graham DY, Butel JS. Polyomavirus shedding in the stool of healthy adults. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2388-91.
36. Comar M, Bonifacio D, Zanconati F i sur. High prevalence of BK polyomavirus sequences in human papillomavirus-16-positive precancerous cervical lesions. *J Med Virol* 2011; 83: 1770-6.
37. Delbue S, Tremolada S, Elia F i sur. Lymphotropic polyomavirus is detected in peripheral blood from immunocompromised and healthy subjects. *J Clin Virol* 2010; 47: 156-60.
38. Egli A, Infant I, Dumoulin A i sur. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009; 199: 837-46.
39. Hedquist BG, Bratt G, Hammarin AL i sur. Identification of BK virus in a patient with acquired immune deficiency syndrome and bilateral atypical retinitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 129-32.
40. Petrogiannis-Haliotis T, Sakoulas G, Kirby J i sur. BK-related polyomavirus vasculopathy in a renal-transplant recipient. *N Engl J Med* 2001; 345: 1250-5.
41. Balba GP, Javaid B, Timpone JG, Jr. BK polyomavirus infection in the renal transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 271-83.
42. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J i sur. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1190-6.
43. Renner FC, Dietrich H, Bulut N i sur. The risk of polyomavirus-associated graft nephropathy is increased by a combined suppression of CD8 and CD4 cell-dependent immune effects. *Transplant Proc* 2013; 45: 1608-10.
44. Barri YM, Ahmad I, Ketel BL i sur. Polyoma viral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy. *Clin Transplant* 2001; 15: 240-6.
45. Theodoropoulos N, Wang E, Penugonda S i sur. BK virus replication and nephropathy after alemtuzumab-induced kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 197-206.
46. Singh HK, Andreoni KA, Madden V i sur. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 416-27.
47. Vidas Z, Misic M, Pacic A, Jurenec F, Knotek M, Karandum-Skelin I. The value of urinary decoy cells finding in patients with kidney transplantation. *Coll Antropol* 2010; 34: 153-7.
48. Nickeleit V, True K, Detwiler R, Kozlowski T, Singh H. Risk assessment for polyomavirus nephropathy using urine cytology and the detection of decoy cells: cheap and efficient. *Transplantation* 2012; 94: e42-e44.
49. Chakera A, Dyar OJ, Hughes E, Bennett S, Hughes D, Roberts IS. Detection of polyomavirus BK reactivation after renal transplantation using an intensive decoy cell surveillance program is cost-effective. *Transplantation* 2011; 92: 1018-23.
50. Almeras C, Foulongne V, Garrigue V i sur. Does reduction in immunosuppression in viremic patients prevent BK virus nephropathy in de novo renal transplant recipients? A prospective study. *Transplantation* 2008; 85: 1099-104.
51. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC i sur. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2145-51.
52. Williams JW, Javaid B, Kadambi PV i sur. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 1157-8.

53. Faguer S, Hirsch HH, Kamar N i sur. Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 2007; 20: 962-9.
54. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E i sur. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1997-2004.
55. Kuypers DR, Bammens B, Claes K, Evenepoel P, Lerut E, Vanrenterghem Y. A single-centre study of adjuvant cidofovir therapy for BK virus interstitial nephritis (BKVIN) in renal allograft recipients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 417-9.
56. Sener A, House AA, Jevnikar AM i sur. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation* 2006; 81: 117-20.
57. Maggiore U, Medici MC, Vaglio A, Buzio C. Increased viral load after intravenous immunoglobulin therapy for BK virus-associated nephropathy. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 470-2.
58. Cekmen MB, Bakirdoven S, Sayan M, Yilmaz A. BK virus nephropathy developing after renal transplantation and its treatment with ciprofloxacin: a case report. *Transplant Proc* 2012; 44: 3044-7.
59. Halim MA, Al-Otaibi T, El-Kholy O i sur. Active management of post-renal transplantation BK virus nephropathy: preliminary report. *Transplant Proc* 2009; 41: 2850-2.
60. Gabardi S, Waikar SS, Martin S i sur. Evaluation of fluoroquinolones for the prevention of BK viremia after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1298-304.
61. Koukoulaki M, Apostolou T, Hadjiconstantinou V, Drakopoulos S. Impact of prophylactic administration of ciprofloxacin on BK polyoma virus replication. *Transpl Infect Dis* 2008; 10: 449-51.

## SUMMARY

### INFECTION IN DIALYSIS AND AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

M. STANIĆ<sup>1</sup>, K. MIHOVILOVIĆ<sup>1</sup> and M. KNOTEK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Merkur University Hospital, Clinical Department of Medicine, Renal Division and*

<sup>2</sup>*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

Almost 4500 patients are being treated with renal replacement therapies in Croatia. Infections are frequent in the population treated with dialysis and kidney transplantation, being one of the most common causes of morbidity and mortality in these patients. In dialysis patients, infections are usually related to dialysis access (usually central venous dialysis catheter or peritoneal catheter). In kidney transplant recipients, infections are most common in the early postoperative period. Prevention, early recognition, as well as appropriate treatment of infection are all crucial for better survival of these patients, with ever more other medical specialties being involved in their management.

**Key words:** infection, dialysis, kidney transplantation

# LIJEČENJE SEPSE U NEUTROPENIČNIH BOLESNIKA

VIKTOR ZATEZALO i NJETOČKA GREDELJ ŠIMEC

<sup>1</sup>Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za hematologiju, Zagreb, Hrvatska

Febrilna neutropenija je česta i potencijalno fatalna komplikacija intenzivne citostatske terapije zbog čega je glavni uzrok nerelapsnog mortaliteta hematoloških pacijenata. Važnu skupinu pacijenata čine oni koji su zbog osnovne bolesti ili ranijih linija liječenja pod rizikom za infekcije specifičnim uzročnicima. Kako se u većine pacijenata s febrilnom neutropenijom može postaviti dijagnoza sepse, dijagnostičke i terapijske postupke treba primjenjivati kao da je pacijent u sepsi. Bitno je prepoznati visokorizične pacijente jer se incidencija sepse u neutropeničnih pacijenata može znatno smanjiti adekvatnom antimikrobnom profilaksom i granulocitnim faktorima rasta. Ako dođe do sepse, vrlo je važno što ranije započeti liječenje prema ustanovljenim smjernicama, ali uvijek uzimajući u obzir i individualne karakteristike svakog pacijenta kao i mikrobiološku situaciju, čime se može znatno smanjiti mortalitet i morbiditet ovih pacijenata.

*Ključne riječi:* febrilna neutropenija, sepsa

**Adresa za dopisivanje:** Viktor Zatezalo, dr. med.  
 Zavod za hematologiju  
 Klinika za unutarnje bolesti  
 Klinička bolnica Merkur  
 Zajčeva 19  
 10 000 Zagreb, Hrvatska  
 Tel: +385 1 22 53 222;  
 E-pošta: viktor.zatezalo@gmail.com

## UVOD

Febrilna neutropenija je učestala i potencijalno fatalna komplikacija intenzivne citotoksične terapije. Glavni je uzročnik nerelapsnog mortaliteta onkoloških pacijenata. Kako je rizik za razvoj sepse kod neutropeničnih bolesnika visok i kako se zbog prirode bolesti i načina liječenja često ne može brzo i jednostavno odrediti radi li se kod febrilnog bolesnika u neutropeniji o sepsi ili ne, kao i s obzirom na činjenicu da se u preko devedeset posto pacijenata s febrilnom neutropenijom može postaviti dijagnoza sepse, dijagnostički i terapijski pristup bolesnicima s febrilnom neutropenijom i sepsom kod neutropeničnih bolesnika međusobno se bitno ne razlikuju. Jednostavnije rečeno, svim bolesnicima koji imaju febrilnu neutropeniju inicijalno treba pristupiti kao da se radi o sepsi. Promptnom primjenom antibiotske terapije potrebno je prekinuti progresiju do septičkog šoka i moguće smrti. Postoje brojni faktori rizika za nastanak teških infekcija i sepse kod neutropeničnih bolesnika. Kada se govori o neutrope-

ničnim bolesnicima treba imati u vidu bolesnike koji su neutropenični zbog same prirode bolesti, kao i one koji imaju dovoljan broj neutrofila, ali kod kojih neutrofili nemaju zadovoljavajuću funkciju. Hematološki i onkološki bolesnici, kao i bolesnici za vrijeme ili nakon kemoterapije često uz neutropeniju imaju i brojne druge faktore rizika za razvoj sepse. Zato ne čudi da ova skupina, često značajno imunokompromitiranih bolesnika, ne može pokrenuti odgovarajući upalni odgovor, što s jedne strane povećava rizik za progresiju sepse do stanja septičkog šoka, a s druge strane dovodi i do izostanka klasičnih simptoma sepse. Stoga vrućica, koja je glavni, a često i jedini znak infekcije u ovih pacijenata, u nekim slučajevima može izostati. Zbog svega navedenog, neutropenični se bolesnici sa sepsom izdvajaju kao posebna skupina septičnih bolesnika kod kojih se uz osnovne principe dijagnostike i liječenja sepse treba primijeniti i neke od dodatnih dijagnostičkih metoda te ponekad drugačiji, odnosno agresivniji pristup liječenju.

## DEFINICIJA

Postoje različite definicije febriliteta i neutropenije pa samim time i febrilne neutropenije i sepse kod neutropeničnih bolesnika.

Definicija vrućice se godinama mijenjala. Carl Wunderlich je 1868. godine definirao prosječnu tjelesnu temperaturu od  $37^{\circ}\text{C}$  s gornjom granicom normale  $38^{\circ}\text{C}$  (1). Kasnije studije (2) dokazale su da je prosječna tjelesna temperatura  $36,8^{\circ}\text{C}$ , a gornja granica normale  $38,2^{\circ}\text{C}$ . Zbog gore navedenoga većina autora danas se slaže da je vrućica u neutropeničnih pacijenata definirana temperaturom od  $38,3^{\circ}\text{C}$  i više (3-8). Važno je napomenuti da je vrućica često jedini znak infekcije u tih pacijenata (9).

Iako je u različitim dijagnostičkim i terapijskim smjernicama febrilne neutropenije i sepse kod neutropeničnih bolesnika neutropenija različito definirana, opće je prihvaćeno da rizik od infekcija raste s padom vrijednosti neutrofila ispod  $1,0 \times 10^9/\text{L}$ , te da je znatno veći kad je vrijednost neutrofila ispod  $0,5 \times 10^9/\text{L}$ . Rizik od teških infekcija je najveći kada su apsolutne vrijednosti neutrofila ispod  $0,1 \times 10^9/\text{L}$  (5).

Prema smjernicama Hrvatske kooperativne skupine za hematološke bolesti (KroHem) febrilna neutropenija je definirana febrilitetom  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  u jednom mjerenu ili  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  u dva mjerena s barem jednim satom razmaka između mjerena te neutrofilima  $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$  ili neutrofilima  $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$  uz očekivani daljnji pad na  $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$  u sljedećih 48 h (10).

## RIZIK

Poznato je da nisu svi neutropenični pacijenti pod jednakim rizikom za razvoj sepse. Glavni rizični faktori za razvoj febrilne neutropenije nakon citotoksične terapije su trajanje i dubina neutropenije.

Apsolutni broj neutrofila ispod  $0,5 \times 10^9/\text{L}$  je visok rizik, a vrijednosti ispod  $0,1 \times 10^9/\text{L}$  iznimno visok rizik za razvoj sepse. Vjerljivost infekcije također korelira s trajanjem neutropenije, tako da će svi pacijenti s trajanjem neutropenije dužim od tri tjedna i neutrofilima ispod  $0,1 \times 10^9/\text{L}$  razviti infekciju (5, 11).

Invazivni dijagnostički postupci, kao i postavljanje katetera, dovodi do oštećenja integriteta kože i sluznice i povećavaju rizik za infekciju. To posebno treba imati u vidu kod bolesnika koji imaju centralni venski kateter (CVK) radi primjene intenzivne kemoterapije nakon koje će uslijediti faza dugotrajne i duboke neutropenije. Jednako tako i određeni citostatici, posebno kad se

primjenjuju u visokim dozama, dovode do značajnog oštećenja sluznice, ponajprije probavnog trakta, što također pridonosi povećanju rizika.

Neke hematološke bolesti povećavaju rizik za sepsu zbog same svoje prirode. Najčešće se radi o smanjenom broju i nefunkcionalnosti neutrofila. Smatra se da su bolesnici s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) prije početka liječenja, oni kod kojih je bolest refraktorna na liječenje ili su u relapsu, skupina bolesnika koja je zbog prirode svoje bolesti u najvećem riziku za razvoj teških infekcija i sepse. Poznato je da kod bolesnika s AML dolazi do poremećaja mobilnosti i fagocitoze polimorfonukleara, no da je ipak glavni predisponirajući faktor za infekcije sama neutropenija, bilo da je ona posljedica prirode same bolesti ili intenzivne kemoterapije (12). Bolesnici koji boluju od kronične limfocitne leukemije (KLL) u povećanom riziku su za infekcije zbog neutropenije koja nastaje zato što je normalna hematopoeza potisnuta bujanjem malignog klena limfocita, ali često i zbog hipogamaglobulinemije i autoimunih fenomena koji su česta posljedica bolesti.

Splenektomija i funkcionalna asplenija dovode do nemogućnosti brze prezentacije antiga i produkcije opsonizirajućih protutijela zbog čega je povećana susceptibilnost na infekcije inkapsuliranim bakterijama kojima do sada domaćin nije bio izložen. Najčešći uzročnici su *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* zbog čega se preporuča imunizacija u ovih pacijenata.

Određeni lijekovi povećavaju rizik od infekcije specifičnim mikroorganizmima. Kortikosteroidi, koji se često primjenjuju kao dio kemoterapijskog protokola ili kao monoterapija, značajno pridonose riziku za infekcije jer dovode do promjena u distribuciji i funkciji neutrofila, monocita i limfocita. Poznato je da povećavaju rizik za gljivične infekcije, naročito kod neutropeničnih bolesnika kad se primaju u dozi od  $0,3 \text{ mg/kg}$  tijekom više od 3 tjedna (13). Stupanj rizika za bakterijske infekcije kod bolesnika koji uz citostatike primaju i kortikosteroide nije jednostavno odrediti, ali je sigurno prisutan. S druge strane, kortikosteroidi su jaki antipiretici, zbog čega bolesnici koji primaju kortikosteroide, naročito ako se radi o višim dozama, nisu febrilni uz prisustvo značajne infekcije ili sepse. Fludarabin je citostatik s izraženom limfotoksičnosti, ponajprije djelujući na CD4+ limfocite što dovodi do podložnosti infekcije listerijom, *Pneumocystis jirovecii* (P. jiroveci) pneumoniji, infekciji mikobakterijama, oportunističkim gljivama i virusima. Kombinacija fludarabina i kortikosteroida dovodi do dugotrajne uniformne depresije CD4+ stanica koja je izraženija nego ona koja nastaje ako se svaki od tih lijekova uzima zasebno. Alemtuzumab, anti CD52 protutijelo, dovodi

do teške neutropenije u 40 % neliječenih i do 78 % ranije liječenih fludarabinom. Medijan CD4+ stanica četiri tjedna od terapije je  $0/\mu\text{L}$ , a oporavak limfopenije traje i do godinu dana. Bolesnici liječeni alemtuzumabom su pod većim rizikom od pneumonije izazvane *P. jirovecii* i reaktivacije citomegalovirusa (CMV) (8).

Posebni postupci, kao što je transplantacija matičnih hematopoetskih stanica, nose povećan rizik za razvoj sepse u fazi neutropenije.

Nakon postupka transplantacije autolognih matičnih hematopoetskih stanica i većina infekcija nastaje u razdoblju neutropenije, a zatim u fazi oporavka staničnog imuniteta. Za razliku od transplantacije autolognih matičnih stanica, bolesnici liječeni transplantacijom alogeničnih matičnih hematopoetskih stanica su u značajno većem riziku za razvoj infekcija. Kod ove skupine bolesnika rizik za infekciju različitim uzročnicima ovisi o fazi liječenja. U razdoblju prije „engraftmenta“ (vrijeme prihvatanja transplantata) glavni poremećaji imunološke obrane su neutropenija i oštećenje mukokutane granice što ponajprije dovodi do povećanog rizika za bakterijske infekcije. Nakon „engraftmenta“ bolesnici su podvrgnuti dugotrajnoj primjeni imunosupresiva što dovodi do disfunkcije fagocita te je najveći rizik od infekcije oportunističkim virusima, gljivama i atipičnim bakterijama. Kasno posttransplantacijsko razdoblje karakterizirano je defektom stanično posredovanog i humorarnog imuniteta te poremećaja retikuloendoteljnog sustava uzrokovanih kroničnom bolesti presatka protiv domaćina (GVHD, od engl. *Graft Versus Host Disease*). Transplantacija od nesrodnog davatelja povezana je s većim rizikom od GVHD-a i T staničnom deplecijom što značajno pridonosi povećanju rizika od infektivnih komplikacija (8, 14).

Drugi prepoznati rizici su starija životna dob, ranije linije kemoterapije, poremećaji bubrežne i jetrene funkcije, kardiovaskularne bolesti, snižene bazalne vrijednosti leukocita i hemoglobina više od 85 % planirane doze terapije (7,8,15,16).

Za formalnu stratifikaciju rizika može se koristiti neki od sustava bodovanja kao što je skor MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) (17). To je težinska ljestvica u kojoj se boduje opterećenje bolešću prema procjeni kliničara (0 bodova za blage, 3 za umjerene i 5 za teške simptome), krvni tlak (5 bodova za odsutnost hipotenzije), aktivnost kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) (4 boda, ako je pacijent bez KOPB-a), anamneza ranije gljivične infekcije (4 boda za odsustvo ranije mikoze u anamnezi), hidracija (odsutnost dehidracije nosi 3 boda), status pacijenta pri početku simptoma (3 boda, ako je izvanbolnički pacijent) i životna dob (2 boda za mlađe od 60 godina). Pacijenti sa zbrojem bodova  $<21$  pre-

ma MASCC-u su visoko rizični i morali bi se hospitalizirati, dok oni sa 21 ili više bodova potencijalni su kandidati za liječenje izvan hospitalnih uvjeta ili rani otpust iz bolnice (6, 16-18).

## UZROČNICI

Inicijalne infekcije u neutropeničnoj vrućici su ponajprije bakterijske, a većinu izolata čine gram-pozitivne bakterije. Uzrok porasta broja gram-pozitivnih infekcija je u sve češćem korištenju centralnog venskog katetera i drugih stranih tijela, intenzivnjim protokolima liječenja koji dovode do znatnog mukoza (te korištenja profilakse koja cilja ponajprije na gram-negativne bakterije) (19). Najčešći gram-pozitivni uzročnici su koagulaza negativni stafilokoki, *Staphylococcus aureus*, streptokoki grupe viridans i enterokoki, dok su *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp i *Pseudomonas aeruginosa* najučestaliji gram-negativni uzročnici. Kod bolesnika s dugotrajnjom neutropenijom mogu se javiti infekcije uzrokovane *Candida* spp dok se *Aspergillus* spp javlja u dubokim i dugotrajnim neutropenijama (8). Iako su sepse izazvane gljivama rijetke, kod neutropeničnih bolesnika treba uzeti u obzir i ove uzročnike.

Uzročnici koji izazvaju sepse kod bolesnika nakon transplantacije autolognih matičnih hematopoetskih stanica ne razlikuju se od uzročnika kod drugih neutropeničnih bolesnika.

Kod bolesnika nakon transplantacije alogeničnih matičnih hematopoetskih stanica u ranom razdoblju, prije „engraftmenta“ (0-30. dan), i nakon autologne transplantacije najčešći uzročnici su bakterijski i *Candida* spp te ako potraje faza neutropenije i *Aspergillus* spp. U ranom razdoblju nakon „engraftmenta“ (30-100 dan) dominirajući patogeni su CMV, *P. jirovecii* i *Aspergillus* spp. U kasnom razdoblju nakon „engraftmenta“ najveći je rizik od infekcije virusima i inkapsuliranim bakterijama te tuberkulozom (8,14).

U splenektomiranih bolesnika i u onih s funkcionalnom asplenijom najčešći su uzročnici inkapsulirane bakterije od kojih *S. pneumoniae* čini preko 50 % svih infektivnih uzročnika dok su česte infekcije *N. meningitidis* i *H. influenzae*. Babesia, plazmodiji i *Ehrlichia* spp mogu uzrokovati teške infekcije zbog uloge slezene u odstranjenu tih mikroorganizama (8,20).

Kad razmišljamo o uzročnicima treba znati je li bolesnik koloniziran od ranije zbog čega se kod visoko rizičnih pacijenata mogu uzeti nadzorni brisevi, potrebno je poznavati anamnestičke podatke o ranijim infekcijama (koji su dostupni jer se obično radi o pa-

cijentima s više prethodnih terapija) te uzeti u obzir lokalnu mikrobiološku situaciju.

Dijagnostički postupak započinje pažljivim kompletnim pregledom pacijenta uključujući i meningitičke znakove, pregled kože i pregiba, usne šupljine, ždrijela, anusa, mjesta insercije CVK i mjesta eventualnih prethodnih invazivnih zahvata. Potrebno je odrediti kompletну i diferencijalnu krvnu sliku, biokemijske pokazatelje, reaktante upale, kvalitativnu analizu urina te učiniti rendgenogram srca i pluća. Inicijalna mikrobiološka obrada podrazumijeva uzimanje dva seta hemokultura te po jedan iz svakog lumena katetera, ako je prisutan, urinokulturu, sputum ako pacijent kašљe te briseve suspektnih mjesta, a u slučaju proljeva potrebno je stolicu bakteriološki i virusološki obraditi te na toksin *Clostridium difficile* (10).

## LIJEČENJE

U preko 90 % slučajeva febrilne neutropenije može se postaviti dijagnoza sepse prema međunarodnoj konferencijskoj definiciji sepse iz 2001. g., ako se izuzme broj leukocita kao dijagnostički kriterij (3). Zbog navedenog, pacijentu s febrilnom neutropenijom treba se pristupiti kao da je u sepsi (4). Samo je u malog broja pojedinačno odabranih bolesnika s febrilnom neutropenijom niskog rizika, nakon inicijalne obrade i početka liječenja, moguće provesti liječenje izvan bolnice (6, 17).

Iako postoje različite smjernice koje definiraju koji se pacijenti smatraju visoko rizičnim, većina se slaže da su to oni s očekivanom trajanjem neutropenije dužim od sedam dana, značajnim komorbiditetima, značajnim mukozitisom te MASCC <21 (4, 6, 17, 21-24).

Postoje različite smjernice za liječenje febrilne neutropenije, ali uvijek treba uzeti u obzir rizike vezane za bolesnika, ranije infekcije, eventualnu kolonizaciju bakterijama kao i lokalnu mikrobiološku situaciju, te svemu navedenom prilagoditi liječenje. Na izbor inicijalne terapije također važan utjecaj ima rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija. Febrilnu neutropeniju bi trebalo smatrati hitnim stanjem i započeti empirijsku antibiotsku terapiju baktericidnim antibiotikom širokog spektra unutar sat vremena od prijma u bolnicu, odnosno odmah nakon uzimanja uzorka za mikrobiološku obradu. Također je važno korigirati elektrolitski disbalans i osigurati dovoljan unos tekućine (4-6,8,24). Premda su danas gram-pozitivne infekcije česte, zbog virulentnosti gram-negativnih uzročnika i rizika od septičkog šoka, neophodno je ordinirati antibiotik širokog spektra s očekivanim djelovanjem na moguće gram-negativne organizme (25).

Terapija prvog izbora je monoterapija beta laktamskim antibiotikom s djelovanjem na *Pseudomonas aeruginosa* kao što su piperacilin-tazobaktam, te cefepim, meropenem, imipenem-cilastatin i ceftazidim. Kombinirana terapija nije preporučena osim ako se pacijent prezentira kliničkom slikom septičkog šoka pri prijmu. Empirijska terapija antibioticima koji djeluju na gram-pozitivne mikroorganizme, kao što je vankomicin, ne preporuča se kod svih bolesnika jer nije dokazan bolji ishod u onih koji su inicijalno liječeni ovim antibioticima, a terapija doprinosi toksičnosti (26). Kod hemodinamski nestabilnih pacijenata i kod onih s prisutnim rizičnim čimbenicima za gram-pozitivnu infekciju, kao što je prisutan CVK, infekcija kože i mukozitis te mukozitis gradusa III ili više, opravданo je započeti s kombiniranom empirijskom terapijom koja uključuje i antibiotik koji djeluje na ove organizme, u prvom redu vankomicin. Ako je izoliran gram pozitivni uzročnik, a još nije pristigao nalaz antibiograma također je potrebno započeti terapiju vankomicinom. U slučaju mikrobiološkog dokaza drugog uzročnika empirijska terapija vankomicinom se može prekinuti. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom vankomicin se u prvoj liniji može zamijeniti linezolidom odnosno teikoplaninom. Ako je došlo do dobrog kliničkog odgovora, a nije izoliran uzročnik sepse, preporuča se nastaviti započetom empirijskom antibiotskom terapijom do oporavka hematopoeze odnosno porasta broja neutrofila iznad  $0,5 \times 10^9/L$ , odnosno minimalno tijekom 10 dana (6,8,10).

Ako se izolira uzročnik, terapiju je potrebno prilagoditi osjetljivosti izolata. U hemodinamski stabilnih bolesnika kod kojih nije izoliran uzročnik, nakon 3 dana empirijske antibiotske terapije preporučeno je revidirati terapiju i procijeniti postoji li mogući izvor infekcije. Postoje oprečna mišljenja o potrebi promjene terapije ako nije došlo do promjene mikrobiološkog nalaza ili pogoršanja stanja pacijenta, jer je dokzano da je potrebno 2 do 7 dana da pacijent koji je primio odgovarajući antibiotik postane afebrilan. Prema smjernicama KroHem-a, ako je pacijent nakon tri do pet dana i dalje febrilan potrebno je zamijeniti antibiotik. Ako je pacijent febrilan duže od najviše sedam dana nakon započete empirijske terapije, a nije pronađen potencijalni izvor infekcije, potrebno je razmislići o uvođenju antifungika s djelovanjem na plijesni. U slučaju mikrobiološkog dokaza uzročnika sepse preporuča se nastaviti antibiotsku terapiju kroz barem deset dana i sve dok pacijent ne postane afebrilan i dok ne dođe do porasta neutrofila  $>0,5 \times 10^9/L$ . Ako je bolesnik febrilan i nakon prestanka neutropenije valja razmislići i o neinfektivnim uzročima vrućice (vrućica uzrokovana lijekovima, vrućica povezana s tumorom) te virusnim infekcijama (10).

## PROFILAKSA

Preventivne mjere zaštite od infekcije u neutropeničnih bolesnika podrazumijevaju profilaktičko korištenje antibiotika, antifungika i antivirusnih lijekova s djelovanjem na najčešće uzročnike te primjenu faktora rasta granulocita (G-CSF). Iako neke infekcije, kao npr. virusom herpesa simpleksa (HSV), rijetko dovođe do sistemske bolesti, one su važan predisponirajući faktor za bakterijske i fungalne superinfekcije.

Antibotska profilaksa se preporuča pacijentima u kojih je očekivano trajanje neutropenije duže od sedam dana. Lijekovi prvog izbora su fluorokinoloni od kojih su najviše ispitani ciprofloksacin i levofloksacin. Imaju podjednaki učinak na incidenciju febriliteta u neutropeniji, iako je levofloksacin pokazao bolju aktivnost prema streptokokima grupe viridans. U pacijentata niskog rizika, u kojih se očekuje trajanje neutropenije manje od sedam dana, ne preporuča se rutinsko korištenje antibotske profilakse. U ovoj skupini bolesnika zabilježen je veći postotak kolonizacije rezistentnim mikroorganizmima, ali bez smanjenja mortaliteta uzrokovanoj infekcijama. Pacijenti s akutnom limfoblastičnom leukemijom, liječeni alogeničnom transplantacijom ili alemtuzumabom su pod visokim rizikom za razvoj infekcije *P. jirovecii* i trebali bi profilaktički primati trimetoprim/sulfametoksazol (6, 8).

Profilaksa antifungalnim lijekovima preporuča se jedino visokorizičnim pacijentima u kojih se očekuje trajanje neutropenije duže od sedam dana ili imaju prisutan neki drugi faktor rizika za invazivnu mikozu kao što je primjena inducijske kemoterapije kod bolesnika s AML, dugotrajna kortikosteroidna terapija i liječenje lijekovima koji izazivaju T staničnu imunosupresiju. U profilaksi kandidijaze koristi se flukonazol, dok u onih pod rizikom za invazivnu mikozu uzrokovanoj pljesnima poput *Aspergillus* spp preporuča se posakonazol. Tijekom inducijske terapije i intenzivne konsolidacije akutne mijeloične leukemije profilaktički se koristi posakonazol s obzirom da je dokazano da znatno smanjuje rizik od invazivne mikoze, a samim tim i mortalitet. Tijekom manje intenzivne terapije ili standardne konsolidacije dovoljna je profilaktička primjena flukonazola. U fazi oporavka od autologne transplantacije uz potporu GCS-F-om koristi se flukonazol. Tijekom alogenične transplantacije, prije „engraftmenta“, potrebna je profilaksa flukonazolom, a u visoko rizičnih, primjerice pri transplantaciji od ne-srodnog davatelja, posakonazolom. Dokazana je znatno manja smrtnost pacijenata, uzrokovana mikozama, liječenih alogeničnom transplantacijom u onih koji su primali antifungalnu profilaksu flukonazolom do barem 75 dana od transplantacije, a u slučaju razvoja bolesti presatka protiv primatelja (GVHD, od engl. *Graft Versus Host Disease*) posakonazolom do 112 dana ili

rezolucije GVHD-a. Važno je napomenuti da lijekovi s aktivnosti protiv pljesni mogu suprimirati rane biljege fungalne infekcije poput serumskog galaktomana što može dovesti do prekasne dijagnoze i povećati smrtnost (6,8,27).

Poremećaji celularnog imunog odgovora, posebice u dugotrajanju supresiji T-limfocita, dovode do znatnog rizika za viralne infekcije, dok je važnost dubine i trajanja neutropenije manje izražena. Većina virusnih infekcija su reaktivacija latentne infekcije. U liječenju akutne mijeloične leukemije tijekom inducijske terapije i intenzivne konsolidacije gotovo sve virusne infekcije su reaktivacija HSV-a. Profilaksom se smanjuje incidencija i težina orofaringealne HSV infekcije, ali nije dokazano skraćenje febriliteta u neutropeniji, broj bakterijskih superinfekcija niti smanjenje potrebe za antibiotskom terapijom. Tijekom autologne transplantacije potrebna je profilaksa infekcije virusom varičela zoster (VZV) i HSV infekcije tijekom minimalno 30 dana od dana transplantacije, a prema različitim smjernicama i do godinu dana. U pacijenata liječenih alogeničnom transplantacijom bez profilakse vjerojatnost reaktivacije HSV-a je 80 % (gotovo isključivo u fazi aplazije koštane srži), VZV-a 20-50 % (obično nakon 3-6 mjeseci od transplantacije), Epstein Barrova virusa (EBV) 2-20 % (6 mjeseci nakon transplantacije) i CMV-a 45-86 %. Profilaksa antivirusnim lijekovima u fazi prije „engraftmenta“ dovodi do smanjenja reaktivacije HSV-a i CMV-a, ali bez znatnog utjecaja na mortalitet, dok je u fazi nakon „engraftmenta“ povezana i sa znatnim smanjenjem mortaliteta i incidencije svih događaja vezanih s virusima. Lijekovi koji dovode do deplecije limfocita kao što su inhibitori proteasoma ili alemtuzumab povezani su sa značajnim rizikom reaktivacije VZV-a i potrebna je profilaksa aciklovirom tijekom liječenja do oporavka limfocita (6,8,28,29).

Vjerojatnost razvoja febrilne neutropenije je često ograničavajući faktor u mnogim kemoterapijskim protokolima. Rizik je proporcionalan intenzitetu terapije te prema smjernicama američkih i europskih društava pacijenti s vjerojatnošću razvoja febrilne neutropenije većom od 20 % imaju dokazanu korist od profilaktičke primjene faktora rasta. Važno je napomenuti da je zbog mnogih faktora koji utječu na vjerojatnost febrilne neutropenije (kao što su dijagnoza, primijenjeni kemoterapijski protokol, prethodno citostatsko liječenje, dob bolesnika itd.) potrebna i dobra procjena kliničara kod kojih pacijenata treba provesti profilaksu faktorima rasta. Ako se radi o kurativnoj terapiji ili terapiji kojoj je cilj produžiti preživljjenje, a redukcija doze može utjecati na preživljjenje, indicirana je primjena GCS-F-a kako bi se nastavilo liječenje istim protokolom. Neki od najčešće korištenih protokola povezanih s visokim rizikom su BEACOPP, ICE± R, DHAP, HyperCVAD± R, dok su primjerice CHOP±R

i EPOCH povezani s umjerenim rizikom. Ako je pacijent razvio febrilnu neutropenu u tijeku liječenja u idućim se ciklusima preporuča profilaktičko korištenje GCS-F-a, a ako ponovno dođe do febrilne neutropene, potrebno je razmisliti o smanjenju intenziteta terapije (30-32).

## ZAKLJUČAK

Pristup bolesnicima s febrilnom neutropenijom mora biti istovjetan pristupu bolesnicima sa sepsom jer je ta dva stanja teško razlikovati i jer je velika vjerojatnost da bolesnik s febrilnom neutropenijom ima i sepsu. Sepsa kod neutropeničnih bolesnika ima visok mortalitet te zahtijeva pravodobno i agresivno liječenje. Ranije epizode febrilne neutropene i sepsе kod neutropeničnih bolesnika su često ograničavajući faktor u intenzitetu terapije što može značajno utjecati na ishod liječenja osnovne bolesti. S druge strane je vrlo važno prepoznavanje stupnja rizika pacijenata, jer se incidencija sepsе kod neutropeničnih bolesnika može znatno smanjiti adekvatnom profilaktičkom primjenom antimikrobnih lijekova i faktora rasta. U kliničkoj procjeni uvijek je važno razmotriti individualne faktore svakog pacijenta i lokalnu mikrobiološku situaciju te rezistenciju mikroorganizama.

## LITERATURA

- Wunderlich CA, Seguin E. Medical thermometry and human temperature. New York: William Wood & Co, 1871.
- Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992; 268: 1578-80.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC i sur. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
- Penack O, Buchheidt D, Christopeit M i sur. Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Oncol* 2011; 22: 1019-29.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP i sur. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA i sur. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
- Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk Models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005; 10: 427-37.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2014. <http://www.nccn.org>. Datum pristupa informaciji 04.02.2015.
- Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical Presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135: 715-19.
- Duraković N, Bilić E, Vrhovac R. Postupnik kod neutropenijske vrućice. *Bilten Krohema* 2011; 3: 27-29.
- Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in hematological malignancies. *J Postgrad Med* 2005; 51 (Supl 1): S42-8.
- Kinnunen U. Blood culture findings during neutropenia in adult patients with acute myeloid leukaemia, the influence of the phase of the disease, chemotherapy and the blood culture systems (dissertacija). Oulu: Medicinski fakultet, 2010, str. 27.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP i sur. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21.
- Afessa B, Azoulay E. Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient. *Crit Care Clin* 2010; 26: 133-50.
- Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J i sur. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 1917-27.
- Lyman GH, Morrison VA, Dale DC i sur. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 2069-76.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB i sur. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.
- Klastersky J, Paesmans M, Georgala A i sur. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4129-34.
- Rolston KV, Yadegarynia D, Kontoyannis DP, Raad II, Ho DH. The spectrum of Gram-positive bloodstream infections in patients with hematologic malignancies, and the in vitro activity of various quinolones against Gram-positive bacteria isolated from cancer patients. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 223-30.
- Spelman D, Buttery J, Daley A i sur. Australasian Society for Infectious Diseases. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Intern Med J* 2008; 38: 349- 56.
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ i sur. Antimicrobial prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.

22. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-22.
23. Scott S. Identification of cancer patients at high risk of febrile neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59 (15 Suppl 4): S16-9.
24. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): 252-6.
25. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl 4): 240-5.
26. Bez navedenih autora. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis* 1991; 163: 951-8.
27. Slavin MA, Heath CH, Thrusky KA i sur. Antifungal prophylaxis in adult stem cell transplantation and haematological malignancy. *Intern Med J* 2008; 38: 468-76.
28. Yahav D, Gaftor-Gvili A, Muchtar E i sur. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 3131-48.
29. Sandherr M, Einsele H, Hebart H i sur. Infectious Diseases Working Party, German Society for Hematology and Oncology. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006; 17: 1051-9.
30. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA i sur. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8-32.
31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid growth factors. Version 2.2014. <http://www.nccn.org> (pristupljeno 04.02.2015).
32. Dekker A, Bulley S, Beyene J, Dupuis LL, Doyle JJ, Sung L. Meta-analysis of randomized controlled trials of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5207-15.

## S U M M A R Y

### TREATMENT OF SEPSIS IN NEUTROPENIC PATIENTS

V. ZATEZALO and NJ. GREDELJ ŠIMEC

<sup>1</sup>*Merkur University Hospital, Clinical Department of Internal Medicine,  
Department of Hematology, Zagreb, Croatia*

Febrile neutropenia is a common and potentially fatal complication of intense cytotoxic therapy, which makes it the main cause of non-relapse mortality in patients with hematologic malignancies. Some of the patients are at risk of specific infections due to underlying disease or previous treatment regimens. Considering that most febrile neutropenic patients can be diagnosed with sepsis, diagnosis and treatment should be treated as septic. It is important to recognize patients at high risk since the incidence of sepsis in neutropenic patients can be significantly reduced using antimicrobial prophylaxis and granulocyte growth factors. Once sepsis occurs, prompt treatment according to guidelines, individualized based on the specific problems of each patient, and microbiological situation can significantly reduce mortality and morbidity.

**Key words:** febrile neutropenia, sepsis



## SEPSA KOD KIRURŠKOG BOLESNIKA

DENIS GUŠTIN

<sup>1</sup>*Klinička bolnica Merkur, Služba za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska*

Velike epidemiološke studije upućuju na veliku učestalost sepse u općoj populaciji. Usprkos napretku kirurgije, kirurški pacijenti sa sepsom čine gotovo trećinu svih slučajeva sepse. Sepsa je vodeći uzrok pobola i smrtnosti među kirurškim bolesnicima, a intrabdominalne infekcije glavno su izvorište sepse. Prema mišljenju nekih autora, sepsa u kirurškim pacijenata razlikuje se od one u ne-kirurškim zbog modulacije imunološke funkcije koja se javlja kao posljedica kirurškog zahvata i primijenjene anestezije te bi stoga te dvije skupine trebalo pratiti odvojeno. U liječenju sepse ključnu ulogu imaju rano prepoznavanje sepse, brza dijagnostika i agresivno liječenje koje uključuje i izbor intervencije s najmanjim fiziološkim inzultom s ciljem kontrole izvora infekcije. Značajan naglasak treba staviti i na prevenciju sepse koja se provodi u svim dijelovima perioperacijskog razdoblja. Liječenje kirurškog septičnog bolesnika je kompleksno i zahtjeva multidisciplinarni pristup.

**Ključne riječi:** sepsa, kirurški bolesnici

**Adresa za dopisivanje:** Denis Guštin, prim., dr. med.

Služba za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Klinička bolnica Merkur  
Zajčeva 19  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: +385 1 2431 065; +385 99 4888 207  
E-pošta: denis.gustin@zg.t-com.hr

### UČESTALOST I DEFINICIJA SEPSE U KIRURŠKIH BOLESNIKA

Velike epidemiološke studije upućuju na veliku učestalost sepse u općoj populaciji (1,2). Usprkos napretku kirurgije, kirurški pacijenti sa sepsom čine gotovo trećinu svih slučajeva sepse u SAD (3). Prema mišljenju nekih autora sepsa u kirurškim pacijenata razlikuje se od one u ne-kirurškim zbog modulacije imunološke funkcije koja se javlja kao posljedica kirurškog zahvata i primijenjene anestezije te bi stoga te dvije skupine trebalo pratiti odvojeno (4).

U radu Moorea i sur. u populaciji od 363 897 općih kirurških pacijenata učestalost sepse (sepsa, teška sepsa i septički šok) iznosila je ukupno 3,9 %, dok je učestalost plućne embolije bila 0,3 %, a srčanog infarkta 0,2 %. U istom istraživanju smrtnost od septičkog šoka iznosila je 33,7 % (apsolutni broj 2012 pacijenata), a srčanog infarkta 32,07 % (193 pacijenta) iz čega proizlazi da je od sepse umrlo 10 puta više pacijenata (5). Učestalost sepse među pacijentima jedinice intenziv-

nog liječenja (JIL) opće kirurgije iznosila je 5,1 %, a sepsa je bila vodeći uzrok pobola i smrtnosti među kirurškim bolesnicima prema istraživanju objavljenom 2011. god. (4).

Prva definicija sepse, sindroma sistemnog upalnog odgovora (SIRS, od engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) i sindroma višeorganske disfunkcije (MODS, od engl. *Multiorgan Dysfunction Syndrome*) objavljena je 1992. (6), a poboljšana definicija 2001. god. (7). Iako je posljednja definicija široko prihvaćena, ona ne definira posebno kiruršku sepsu (4).

SIRS je odgovor na različite kliničke inzulte, a manifestira se prisutnošću dvaju ili više sljedećih stanja:

1. temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  ili  $<36^{\circ}\text{C}$ ,
2. srčana frekvencija  $>90/\text{min}$ ,
3. frekvencija disanja  $>20/\text{min}$  ili  $\text{PaCO}_2 <4,27 \text{ kPa}$  i
4. broj leukocita ( $L$ )  $>12 \times 10^9/\text{L}$  ili  $<4 \times 10^9/\text{L}$  ili prisutnost nezrelih oblika leukocita ( $>10\%$ ) (6).

*Kirurška sepsa* se definira kao SIRS+infekcija koja zahtijeva kiruršku intervenciju radi kontrole izvora infekcije ili SIRS + infekcija unutar 14 dana od velikog kirurškog zahvata. Veliki kirurški zahvat se definira kao bilo koji zahvat koji zahtijeva opću anesteziju tijekom  $>1$  h. *Teška sepsa* se definira kao SIRS + infekcija+ akutna disfunkcija organa. Tipovi *akutne disfunkcije organa* se definiraju na sljedeći način:

1. neurološka: GCS (od engl. *Glasgow Coma Scale*) skor  $<13$  u vrijeme postavljanja dijagnoze sepsa ili snižavanje GCS skora  $<13$  tijekom prvih 24 h;
2. plućna:  $\text{PO}_2/\text{FiO}_2$  omjer  $<250$  ( $<200$  ako su pluća primarno mjesto infekcije) i plućni okluzivni kapilarni tlak (PCWP od engl. *Pulmonary Capillary Wedge Pressure*) (ako je dostupan) ne ukazuje u prilog opterećenja tekućinom;
3. bubrežna (jedno od sljedećeg): izlučivanje urina  $<0,5$  mL/kg tijekom  $\geq 1$  h usprkos adekvatnoj nadoknadi volumena ili povećanje serumskog kreatinina  $\geq 44,2$   $\mu\text{mol}/\text{L}$  u odnosu na početnu vrijednost (mjereno unutar 24 h od početka liječenja sepsa). Adekvatna nadoknada volumena definira se kao intravenska infuzija tekućine od minimalno 20 mL/kg idealne tjelesne težine ili centralni venski tlak (CVT)  $\geq 8$  mm Hg ili PCWP  $\geq 12$  mm Hg
4. koagulacijska (jedno od sljedećeg): INR (od engl. *International Normalized Ratio*)  $>1,5$ , broj trombocita  $<80\ 000$  ili  $\geq 50\%$  sniženje broja trombocita u odnosu na broj trombocita 24 h prije početka liječenja sepsa ili unutar 24 h od početka liječenja sepsa u odsutnosti kronične jetrene bolesti;
5. hipoperfuzija: razina laktata  $>4$  mmol/L (4).

*Septički šok* se definira kao SIRS + infekcija + akutna srčana disfunkcija. Akutna srčana disfunkcija definira se na sljedeći način (moraju biti prisutna oba kriterija):

1. primjenjeno je intravensko opterećenje tekućinom (izotonična kristaloidna otopina)  $\geq 20$  mL/kg idealne tjelesne težine ili CVT  $\geq 8$  mm Hg ili PCWP  $\geq 12$  mm Hg;
2. potreba za vazopresorima da bi se povećao srednji arterijski tlak (MAP, od engl. *Mean Arterial Pressure*)  $\geq 65$  mm Hg (4).

Do uvođenja rutinske tromboprofilakse i rane mobilizacije jedna od najopasnijih komplikacija bila je fatalna plućna embolija koja je uz neželjene srčane događaje bila odgovorna za povećani pobol i smrtnost nakon kirurškog zahvata. Povećanjem razine svijesti,

odgovarajućom edukacijom i raznim perioperacijskim postupcima danas se postiglo značajno smanjenje pojave ovih događaja. S druge strane, incidencija sepsa i septičkog šoka kod kirurškog bolesnika je i dalje visoka usprkos postojanju nacionalnih smjernica za prevenciju i liječenje infekcije kruške rane, aseptičan rad u operacijskoj dvorani kao i protokola liječenja bolesnika u JIL-u (5).

Kirurški bolesnik ima visoki potencijal za razvoj sepsa zbog činjenice da osim čimbenika od strane bolesnika (pridružene bolesti), rizik infekcije se povećava i zbog izvođenja raznih invazivnih postupaka u operacijskoj dvorani i JIL-u (kirurški zahvat, endotrahealna intubacija i provođenje dišne potpore, postavljanje invazivnih linija u krvne žile, kateterizacija mokraćnog mjeđuhrama itd.).

*Infekcija kirurške rane* može se klasificirati na sljedeći način:

1. površinska incizijska infekcija - javlja se unutar 30 dana od operacije, zahvaća samo kožu i potkožno tkivo na mjestu incizije;
2. duboka incizijska infekcija - javlja se unutar 30 dana od operacije odnosno do 1 godine, ako se radilo o postavljanju implantata, a zahvaća i duboko incidirano tkivo
3. infekcija organa i/ili međuorganskih prostora - javlja se unutar 30 dana od operacije odnosno do 1 godine uz implantat, a zahvaća organe ili međuorganske prostore koji su bili izloženi operaciji (8,9).

Prema kriterijima Centra za kontrolu bolesti i prevenciju SAD-a (engl. *Center for Disease Control and Prevention*) infekcija kirurške rane se definira kao znakovi upale u tom području koji se javljaju unutar 30 dana od kirurškog zahvata ili unutar 90 dana u slučaju implantacije prostetičkog materijala (10). Infekcija kirurške rane je najčešća nozokomijalna infekcija (odgovorna je za 38 % nozokomijalnih infekcija), a prosječno se javlja u oko 2-5 % pacijenata koji su bili podvrgnuti kirurškom postupku (10). Rizik za razvoj infekcije ovisi i vrsti kirurškog zahvata. Tako možemo razlikovati:

1. čisti kirurški zahvat - zahvat u kojemu nema upale, ne dolazi do otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog trakta, tehnika ostaje aseptična do kraja postupka. Učestalost infekcija je do 1,5 %;
2. čisti - kontaminirani zahvat - dolazi do otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog

- trakta bez značajnog istjecanja njihova sadržaja, a učestalost infekcija je manja od 10 %;
3. kontaminirani zahvat - dolazi do veće kontaminacije zbog otvaranja biliarnog, probavnog ili genitourinarnog sustava ili je došlo do izmjene aseptičkog postupka zbog tehničke potrebe ili pogreške. Učestalost infekcija u tom slučaju je 13-20 %;
  4. „prljavi“ zahvat - postoji perforacija probavne cijevi ili apses. U takvim okolnostima učestalost infekcija kirurške rane može doseći do 40 % (8-10).

Drugi rizični čimbenici za nastanak infekcije kirurške rane su prisutni komorbiditeti naročito kardiovaskularnog i respiratornog sustava, maligna bolest, jetrena bolest, šećerna bolest, prethodna nedavna operacija, primjena kortikosteroida, viša životna dob, pušenje, pothranjenost kao i pretilost uz prisutnu malnutriciju, masivna transfuzija, prethodno zračenje kirurškog područja i brijanje britvicom područja operativnog polja (8,11).

U istraživanju koje je obuhvatilo više od 360 000 općih kirurških pacijenata prisutnost bilo kojeg komorbiditeta povećao je izglede za razvoj sepse i septičkog šoka 6 puta. Rizični faktori za smrtnost bili su: dob pacijentata viša od 60 godina, potreba za emergentnim kirurškim zahvatom i prisutnost bilo kojeg komorbiditeta. Kirurški zahvati, najčešće povezani s razvojem sepse i septičkog šoka, bili su: resekcija debelog crijeva, resekcija tankog crijeva, ugradnja arterijske premosnice, eksploracija trbuha i resekcija gušterice (5). U istraživanju kojim je bilo obuhvaćeno 4 514 pacijenata - glavno izvorište sepse bio je trbuš (63 %), a u 67 % slučajeva to je zahtjevalo emergentnu operaciju radi kontrole izvora infekcije (4). Visoka učestalost sepse, najčešćeg ishodišta u trbušu i vezano uz povećanu smrtnost nađena je i u drugim provedenim istraživanjima (12-14). Također je pokazano da je 39,5 % kirurških pacijenata koji su doživjeli srčani arest imalo preoperativno sepsu (15).

## LIJEČENJE SEPSE

Da bi se moglo započeti liječenje, potrebno je na vrijeme prepoznati i postaviti dijagnozu sepse, teške sepse i septičkog šoka. Postavljanje ispravne dijagnoze sepse kod kirurškog bolesnika je često otežano činjenicom da kirurški zahvat stvara manji ili veći SIRS. Oštećena tkiva su signal (DAMP, od engl. *Danger Associated Molecular Patterns*) za produkciju raznih citokina i ostalih medijatora upale koji u najtežem obliku mogu dovesti do MODS-a, višeorganskog zatajenja (MOF - od engl. *Multiple Organ Failure*) pa i smrtnog ishoda.

Isti patogenetski put vidimo i kod sepse, teške sepse i septičkog šoka osim činjenice da početni signal započinje od nekog mikroorganizma (PAMP – od engl. *Pathogen Associated Molecular Patterns*) (16). Time se objašnjavaju relapsi SIRS-a i sepse osobito kod komplikiranih poslijeooperacijskih abdominalnih infekcija gdje imamo prisustvo kolekcija, hematoma i nekrotičnog tkiva. Otežavajući faktori su sediran i paraliziran bolesnik nakon velike operacije koji već može biti na potpori vazopresorima zbog SIRS-a zbog operacije i gdje je već započeta antibakterijska profilaksa sa široko-spektralnim antibiotikom (16-18). Evaluacija kirurškog pacijenta sa sepsom zahtjeva pažnju i zbog toga što se npr. pacijent sa septičkim žarištem koji zahtjeva kiruršku kontrolu infekcije (kao što je gangrena crijeva), razlikuje od pacijenta koji ima postoperativnu sepsu zbog pneumonije. Međutim, svi ti pacijenti imaju i zajedničke rizike u perioperacijskom razdoblju kao što su koagulopatija i sklonost krvarenju, intravaskularni pomak tekućine, hipotenzija povezana s vazo-dilatatornim djelovanjem anestetika, sekundarnom infekcijom, potreba za intubacijom i mehaničkom ventilacijom i postojanjem rizika za transport. Infekcija kod kirurškog bolesnika može biti polimikrobna i multifokalna. Osim izvora povezanog s operacijom (dehiscencija crijevnih anastomoza, curenje žuči, peritonitis, intraabdominalni apses), infekcija može biti i nepovezana sa samim zahvatom te se tako može razviti akalkulozni kolecistitis, nekrotizirajući pankreatitis i mezenterijska tromboza (4).

Za rano i brzo postavljanje dijagnoze od iznimne je važnosti razumijevanje kirurškog postupka kako bi se ispravno interpretirale nastale komplikacije. Osim nadzora kirurške rane, važno je praćenje mjesta postavljanja svih invazivnih linija kao i protokolirano provođenje potpora vitalnih organa. Dijagnostika ovisi o težini stanja bolesnika. Najčešća pretraga je ultrazvuk uz krevet bolesnika, a ako stanje dopušta mogu se primijeniti i druge slikovne dijagnostičke pretrage (19).

Inicijalno liječenje sepse treba započeti čim se sepsa prepozna i ne treba čekati sa započinjanjem liječenja dok se bolesnik premjesti u jedinicu intenzivnog liječenja. Treba osigurati adekvatni venski pristup koji će omogućiti nadoknadu volumena kristaloidima sa ciljem postizanja CVT-a 8-12 mm Hg, MAP-a  $\geq$  65 mm Hg, izlučivanja urina  $\geq$  0,5 mL/kg/h i  $\text{SpO}_2$  u gornjoj šupljoj veni  $\geq$  70 % ili pak miješane venske  $\text{SpO}_2$   $\geq$  65 %. Također je cilj i normalizirati vrijednost laktata, a sve mjere - cilj je ostvariti unutar 6 h od započinjanja liječenja. Kada stanje pacijenta zahtjeva veću količinu kristaloida, u terapiju se mogu dodati i albumini (20).

Odmah se uzimaju izolati za mikrobiološku analizu, prije započinjanja antimikrobne terapije, no to ne

smije odgoditi njenu primjenu. Stoga bi antibiotike u slučaju teške sepse i septičkog šoka trebalo primijeniti unutar 1 h od prepoznavanja ovih stanja. Također bi bilo potrebno kontrolirati izvor sepse ili ga razriješiti, no po mogućnosti izabrati opciju koja će biti najmanji fiziološki udar na organizam. Ako je prisutna hipotenzija (MAP <65 mm Hg) i pored adekvatne nadoknade volumena, u terapiju se uvodi vazopresor (prema smjernicama za sada je prvi izbor noradrenalin kojemu se može dodati adrenalin ili ga dati umjesto noradrenalina). U slučaju prisutnih znakova srčane disfunkcije i znakova hipoperfuzije, u terapiju se može dodati dobutamin. Kada znakovi šoka i dalje perzistiraju, smjernice upućuju na primjenu hidrokortizona u dozi 200 mg/dan (20).

Početnu empirijsku terapiju širokospektralnim antibiotikom treba dnevno reevaluirati te učiniti de-escalaciju i zamjenu antibiotikom užeg spektra ako to situacija dozvoljava. Liječenje kritičnih kirurških bolesnika često zahtijeva ranu potporu vitalnih organa kao što su dišna potpora, bubrežna nadomjesna terapija, a jedan od vitalnih aspekata liječenja je i nutricija (20).

U slučajevima teške sepse i septičkog šoka intraabdominalnog ishodišta, kada bi bilo potrebno radi kontrole izvora infekcije učiniti kirurški zahvat, u novije vrijeme primjenjuje se koncept „laparotomije s kontroliranom štetom“, tzv. „*damage control laparotomy*“. Koncept se prvi puta počeo primjenjivati kod pacijenata s teškom traumom uz prisutnu koagulopatiju, acidozu i hipotermiju. Mnogi pacijenti sa septičkim šokom prezentiraju se na sličan način. Takvi pacijenti su hemodinamski nestabilni i nisu optimalni kandidati za odlazak u operacijsku dvoranu kako bi se učinila definitivna operacija. Kod njih je prioritet inicijalna stabilizacija, osiguranje dišnog puta, postavljanje centralne venske i arterijske linije, nadoknada volumena, primjena antibiotika širokog spektra i vazopresora. Unutar 6 h, nakon inicijalne stabilizacije, pacijent se odvozi u operacijsku dvoranu radi emergentne laparotomije i pokušaja zbrinjavanja, odnosno kontrole izvora infekcije. Kirurg bi tu kontrolu trebao uspostaviti rano tijekom operacije, a ako je pacijent i dalje nestabilan uz značajna fiziološka odstupanja, operacija se mora skratiti, abdomen se zatvara sredstvom za privremeno zatvaranje i pacijent se vraća natrag u jedinicu intenzivnog liječenja. Tijekom sljedeća 24-48 h, nakon što se stanje pacijenta popravi, planira se definitivno kirurško zbrinjavanje. Potrebno je pratiti i intrabdominalni tlak (IAT) s ciljem detekcije intraabdominalne hipertenzije (IAT >12 mm Hg) i abdominalnog kompartment sindroma (IAT >20 mm Hg i novonastala organska disfunkcija) (21, 22).

Značajan naglasak treba staviti i na prevenciju sepse koja se provodi u svim dijelovima perioperacijskog

razdoblja. Najvažnije mjere prevencije u prijeoperacijskom razdoblju uključuju nutricijsku optimalizaciju bolesnika, adekvatnu antibiotsku profilaksu, tuširanje i brijanje operacijskog polja neposredno prije samog zahvata (11, 23). Intraoperacijsko ponašanje osoblja u dvorani je propisano nizom protokola, a u cilju smanjenja infekcije, gdje god je moguće, koristi se jednoratni materijal. U neposrednom poslijeprocedurnom razdoblju važan je sterilan rad s operacijskom ranom kao i sa svim invazivnim linijama koje postoje kod bolesnika (vaskularni kateteri, urinarni kateter, prevencija pneumonije bolesnika na mehaničkoj ventilaciji) kao i prevencija dekubitusa (11).

ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) prototol koji se inicijalno odnosio na bolesnike podvrgnute operacijama debelog crijeva u pogledu postupaka s kirurškim bolesnikom u perioperacijskom razdoblju, sada se koristi i kod drugih kirurških specijalnosti. Ovaj protokol sa svojim multimodalnim pristupom mijenja paradigmu perioperacijske skrbi uzimajući u obzir tretman boli, uzimanje tekućine, ranu mobilizaciju, stimulaciju peristaltike, a sve sa ciljem smanjenja komplikacija i bržeg oporavka nakon operacije (24, 25).

## ZAKLJUČAK

Kirurška infekcija i sepsa su glavni uzrok pobola i smrtnosti kod kruških bolesnika te značajno povećavaju troškove liječenja. Liječenje je kompleksno i zahtijeva multidisciplinarni pristup. Rano prepoznavanje pogoršanja bolesnika i odgovarajuće liječenje jedino je učinkovito u smanjenju incidencije sepse u čemu nam pomažu i smjernice za liječenje sepse (20, 26).

## LITERATURA

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303-10.
2. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. Crit Care Med 2007; 35: 1244-50.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348: 1546-54.
4. Moore LJ, McKinley BA, Turner KL i sur. The epidemiology of sepsis in general surgery patients. J Trauma 2011; 70: 672-80.

5. Moore LJ, Moore FA, Todd SR, Jones SL, Turner KL, Bass BL. Sepsis in general surgery: the 2005- 2007 national surgical quality improvement program perspective. *Arch Surg* 2010; 145: 695-700.
6. Anonimno. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC i sur. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definition conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-8.
8. Francetić I, Sardelić S, Bukovski-Simonoski S i sur. Smjernice o antimikrobnoj profilaksi u kirurgiji. *Lijec Vjesn* 2010; 132: 203-17.
9. Anonimno. Surgical site infection.  
Dostupno na URL adresi: [http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/surgical\\_care/surgical\\_site\\_infections\\_134,144/](http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/surgical_care/surgical_site_infections_134,144/). Datum pristupa informaciji 05. rujna 2015.
10. Anderson DJ, Sexton DJ. Epidemiology of surgical site infection in adults. 2015. Dostupno na URL adresi: [http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-surgical-site-infection-in-adults?source=search\\_result&search=surgical+site+infection&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-surgical-site-infection-in-adults?source=search_result&search=surgical+site+infection&selectedTitle=1~150). Datum pristupa informaciji 05. rujna 2015.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Surgical site infection: prevention and treatment of surgical site infection. 2008.god, posljednja revizija rujan 2014. Dostupno na URL adresi: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg74>. Datum pristupa informaciji 05. rujna 2015.
12. Heeney A, Hand F, Bates J, Mc Cormack O, Mealy K. Surgical mortality - an analysis of all deaths within a general surgical department. *Surgeon* 2014; 12: 121-8.
13. Ramanathan R, Leavell P, Stockslager G, Mays C, Harvey D, Duane TM. Validity of International Classification of Diseases, ninth revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) screening for sepsis in surgical mortalities. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 513-16.
14. Ramanathan R, Leavell P, Wolfe LG, Duane TM. Agency for Healthcare Research and Quality patient safety indicators and mortality in surgical patients. *Am Surg* 2014; 80: 801-4.
15. Kazuare HS, Roman SA, Rosenthal RA, Sosa JA. Cardiac arrest among surgical patients: an analysis of incidence, patient characteristics, and outcomes in ACS - NSQIP. *JAMA Surg* 2013; 148: 14-21.
16. Ward P. New approaches to the study of sepsis. *EMBO Mol Med* 2012; 4:1234-43.
17. Moore LJ, Moore FA. Early diagnosis and evidence-based care of surgical sepsis. *J Intensive Care Med* 2013; 28: 107-17.
18. Boehm O, Baumgarten G, Hoeft A. Epidemiology of the high-risk population: perioperative risk and mortality after surgery. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 322-7.
19. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S i sur. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg* 2014; 9: 22.
20. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i sur. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580- 637.
21. Moore LJ, Moore FA. Epidemiology of sepsis in surgical patients. *Surg Clin N Am* 2012; 92: 1425-43.
22. Gestring M. Abdominal compartment syndrome. 2015.g. Dostupno na URL adresi: [http://www.uptodate.com/contents/abdominal-compartment-syndrome?source=search\\_result&search=abdominal+compartment+syndrome&selectedTitle=1~46](http://www.uptodate.com/contents/abdominal-compartment-syndrome?source=search_result&search=abdominal+compartment+syndrome&selectedTitle=1~46). Datum pristupa informaciji 05. rujna 2015.
23. Varandhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010; 29: 434-40.
24. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W i sur. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: enhances recovery after surgery (ERAS (®)) Society recommendations. *World J Surg* 2013; 37: 259- 84.
25. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: time to change practice? *Can Urol Assoc J* 2011; 5: 342-8.
26. Levy MM; Rhodes A, Philips GS i sur. Surviving sepsis campaign: association between performance metrics and outcomes in 7,5-year study. *Crit Care Med* 2015; 43: 3-12.

## S U M M A R Y

### SEPSIS IN SURGICAL PATIENT

D. GUŠTIN

*Merkur University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb, Croatia*

Epidemiological studies indicate a large incidence of sepsis in the general population. Despite advances in surgery, surgical patients with sepsis make almost one-third of all cases of sepsis. Sepsis is the leading cause of morbidity and mortality among surgical patients, with intra-abdominal infection as the main source of sepsis. According to some authors, sepsis in surgical patients is different from those in non-surgical patients because of the immune function modulation that occurs as a result of surgery and anesthesia applied; therefore, these two groups should be monitored separately. In the treatment of sepsis, the key steps are early recognition of sepsis, rapid diagnosis, and aggressive treatment that includes the choice of intervention with the least physiological insult to control the sources of infection. Emphasis should be placed on the prevention of sepsis throughout the perioperative period. In surgical septic patients, treatment is complex and requires a multidisciplinary approach.

**Key words:** sepsis, surgical patients

## AKUTNI RESPIRACIJSKI DISTRESNI SINDROM I DRUGI RESPIRACIJSKI POREMEĆAJI U SEPSI

MATEA BOGDANOVIĆ DVORŠČAK, TAMARA LUPIS, MIRTA ADANIĆ i  
JADRANKA PAVIČIĆ ŠARIĆ

*Klinička bolnica Merkur, Odjel za anesteziju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska*

Akutni respiracijski distresni sindrom (ARDS) se uobičajeno razvija u bolesnika s prisutnim rizičnim čimbenicima (npr. sepsa, pneumonija, akutni pankreatitis, politrauma, višestruke transfuzije krvi i krvnih pripravaka i sl.) koji aktiviraju sustavni upalni odgovor. Sepsa je jedan od najčešćih čimbenika koji može dovesti do razvoja ARDS-a. ARDS povezan sa sepsom pokazuje sporiji oporavak plućne funkcije uz manju uspješnost odvajanja bolesnika od strojne ventilacije. Vrlo je važno uz sve ostale mjere liječenja sepse obratiti posebnu pozornost optimalizaciji strojne respiracijske potpore u skladu s trenutnim stanjem pluća. Svake je godine dostupno sve više podataka o mogućnostima liječenja bolesnika s ARDS-om uz pomoć posebno prilagođenih načina strojne ventilacije pri čemu važnu ulogu imaju: izbor optimalnog poštelnog modaliteta, primjena potpomognute ventilacije i adekvatno podešavanje pozitivnog tlaka na kraju izdaha (engl. *positive end-expiratory pressure - PEEP*). Međutim, što iz ovih eksperimentalnih i kliničkih podataka možemo prenijeti u svakodnevnu kliničku praksu? U ovom članku izneseni su načini adekvatne prilagodbe poštene ventilacije kao mjere s dokazanim učinkom na smanjenje mortaliteta ove skupine bolesnika ako se sustavno i dosljedno primjenjuje.

**Ključne riječi:** sepsa, ARDS (akutni respiracijski distresni sindrom), poštana ventilacija, PEEP (pozitivni tlak na kraju izdaha)

**Adresa za dopisivanje:** Matea Bogdanović Dvorščak, dr. med.  
Odjel za anesteziju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Klinička bolnica Merkur  
Zajčeva 19  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: mateabd@gmail.com

### UVOD

Akutni respiracijski distresni sindrom (ARDS) i drugi respiracijski poremećaji mogu nastupiti kod velikog broja bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Prema dostupnoj literaturi ARDS povezan sa sepsom pokazuje veću težinu bolesti, sporiji oporavak plućne funkcije uz manju uspješnost odvajanja od strojne ventilacije, manju uspješnost ekstubacije te višu stopu smrtnosti u odnosu na druge etiološke čimbenike ARDS-a (1). Stoga je neobično važno uz sve ostale mjere liječenja sepse posebnu pozornost obratiti optimalnom podešavanju ventilatora u skladu s aktualnim stanjem pluća. Detaljno su prikazani principi i raspoloživi modaliteti strojne respiracijske potpore kod bolesnika s ARDS-om.

### ARDS Povijest i definicija

Još od 1. svjetskog rata datiraju prvi opisi ranjenika s ozljedama izvan prsnog koša, teškim upalama gušterice, masivnom transfuzijom, sepsom i drugim teškim stanjima koji su nakon pritajenog razdoblja od nekoliko sati ili dana razvili difuzne plućne infiltrate i teško zatajanje disanja.

Termin respiracijski distresni sindrom odraslih (engl. *Adult Respiratory Distress Syndrome - ARDS*) prvi je upotrijebio Ashbaugh gotovo pedeset godina kasnije (1967. godine) pri opisu 12 bolesnika s takvim stanjem.

Jasna definicija sindroma postavljena je 1994. godine na Američko-Europskoj konsenzus konferenciji (*American-European Consensus Conference - AECC*) o ARDS-u. S obzirom da se ARDS javlja u odraslih i djece koristi se jedinstveni naziv akutni respiracijski distresni sindrom (engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS*). ARDS je definiran kao najteži oblik akutne plućne ozljede karakteriziran obostranim plućnim infiltratima i teškom hipoksemijom u odsutnosti kardiogenog edema mjerenoj plućnim arterijskim kateterom (2). Ova definicija ARDS-a pokazala je neke nedostatke, kako u svakodnevnom kliničkom tako i u istraživačkom radu, kao što su manjak jasnog određivanja akutnog početka i problem isključivanja kardiogenog plućnog edema.

Na kongresu Europskog društva za intenzivnu medicinu (*European Society of Intensive Care Medicine - ESI-CM*) održanog u Berlinu 2011. godine postavljena je nova definicija ARDS-a (3). Konsenzusom stručnjaka i provedenom empirijskom multicentričnom procjenom 4457 bolesnika nastala je završna definicija ARDS-a. Sličnost između AECC i Berlinske definicije ARDS-a sastoji se u tome da obje uključuju predisponirajući rizični čimbenik, hipoksemiju i obostrane infiltrate na radiografskoj slici pluća.

Razlike se očituju u preciznijem određivanju početka nastanka ARDS-a i predviđljivosti mortaliteta prema Berlinskoj definiciji:

1. Definiran je pojam akutnog početka koji podrazumijeva nastanak ARDS-a unutar tjedan dana od djelovanja štetnog uzročnog čimbenika.
2. ARDS se dijeli prema težini hipoksemije na blagi, umjereni i teški oblik. Hipoksemiju izražavamo kao omjer parcijalnog arterijskog tlaka kisika ( $\text{PaO}_2$ ) i udjela kisika u udahnutoj smjesi ( $\text{FiO}_2$ ); omjer  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Blagi ARDS odgovara akutnoj plućnoj ozljedi (engl. *Acute Lung Injury - ALI*) prema AECC klasifikaciji uz omjer  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  od 201 do 300 mm Hg. Kod umjerenog oblika  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  omjer iznosio je 101 do 200 mm Hg, a kod teškog ARDS-a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  100 mm Hg ili manje.
3. Potrebna je razina pozitivnog tlaka na kraju izdaha (engl. *positive end expiratory pressure - PEEP*) ili kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima (engl. *continuous positive airway pressure - CPAP*) u vrijednosti od 5 ili više cm  $\text{H}_2\text{O}$ .
4. Kardiogeni plućni edem potrebno je isključiti samo ako nema etiološkog faktora za ARDS (kliničkim pregledom i/ili ehosonografijom srca). Potvrda odsutnosti kardiogenog edema pluća mjerenoj plućnim arterijskim kateterom nije potrebna.

Navedeno je u skladu s revidiranim smjernicama „*Surviving sepsis campaign*“ (SSC) (4).

5. Najbolji prognostički pokazatelj duljine trajanja mehaničke ventilacije i mortaliteta je omjer  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Među preživjelim bolesnicima s blagim oblikom ARDS-a prosječno trajanje mehaničke ventilacije iznosi 5 dana, kod umjerenog oblika 7 dana, a kod bolesnika s teškim ARDS-om 9 dana. Mortalitet blagog, umjerenog i teškog ARDS-a je 27 %, 32 % i 45 % (3).

## Epidemiologija

Nedovoljan je broj reprezentativnih epidemioloških studija o učestalosti ALI i ARDS-a. Razlozi tome su mnogostruki: različito dizajnirana istraživanja, nedostatak uniformnosti kliničkih kriterija u postavljanju dijagnoze, različite etiološke varijacije, dob bolesnika i ispitivane rizične skupine (sepsa, trauma, aspiracija, pankreatitis, kirurški zahvati, itd.) kao i nedovoljno prepoznati klinički entitet. Objavljeni podatci istraživanja incidencije prije postavljanja AECC konsenzusa pokazuju širok raspon vrijednosti te ostavljaju brojna pitanja i nedoumice u interpretaciji rezultata (5).

Potaknuti novim AECC kriterijima, istraživanje provedeno u 23 jedinice intenzivnog liječenja u Škotskoj navodi incidenciju ARDS-a od 16 oboljelih/100 000 godišnje s mortalitetom od 53,1 %. Od ukupno 367 slučajeva ARDS-a 40,8 % bilo je povezano sa sepsom i udjelom mortaliteta od 61 % (6). Podatci incidencije ARDS-a u Švedskoj, Danskoj i Islandu su nešto niži - 13,5/100 000 godišnje, dok je za ALI 17,9/100 000 godišnje (7). U Australiji je prospektivnim istraživanjem zabilježena godišnja incidencija ALI od 34 i ARDS-a od 28 slučajeva /100 000 stanovnika, dok je stopa mortaliteta u 28 dana za ALI bila 28 %, a za ARDS 34 %. Najčešći je uzročnik ALI i ARDS-a u skupini izravne ozljede pluća bila pneumonija, a od neizravnih uzroka - sepsa (8). Velika prospektivna kohortna studija u SAD-u obuhvatila je 20 bolnica u registru "ARDS network" i pokazala godišnju incidenciju ALI od 22 do 64 /100 000 godišnje, dok je ARDS povezan sa sepsom u rasponu od 45 do 63/100 000 godišnje (9).

Prema istraživanju ALIVE u 10 europskih zemalja i 78 jedinica intenzivne njegi ALI se pojavljuje u 7,1 % od 6522 prijmovi, od čega čak više od polovice bolesnika razvija ARDS (10). Stopa mortaliteta bolesnika s ARDS-om je čak dvostruko veća (60 %) nego kod ALI skupine (30 %), a slične podatke pokazuju i istraživanje u Francuskoj sa 73 % u skupini (11).

Najnovija francuska studija usporedila je kriterije za ALI i ARDS prema Berlinskoj definiciji i definiciji

AECC na 40 bolesnika s opeklinama u dvogodišnjem razdoblju. Rezultati ukazuju da Berlinska definicija olakšava pravodobno prepoznavanje i točnije procjenjuje težinu ARDS-a. Istaknuta je i statistički značajna razlika u stopama mortaliteta prema skupinama od ALI do teškog ARDS-a za razliku od AECC (12). Berlinskom klasifikacijom retrospektivno je evaluirano i 876 vojnika nastradalih od opeklina u Iraku i Afganistanu s prevalencijom ARDS-a od 32,6 % u strojno ventiliranih bolesnika i jednakom stopom mortaliteta (32,6 %), dok je prevalencija za cijelu kohortu 16,5 %. Prediktori za razvoj srednjeg ili teškog stupnja ARDS-a bili su inhalacijska ozljeda, pneumonija i transfuzija svježe smrznute plazme (13).

Iako su u potvrđivanju dijagnoze ALI i ARDS-a postavljeni standardi, još uvijek ostaje problem s nekim dijelovima kriterija kao što je npr. interpretacija radiografske slike pluća koja može biti varijabilna kod očitanja različitih rendgenologa. Stoga, epidemiološki podatci i dalje za sada mogu procjenom incidencije давati okvirnu sliku u procjeni kvalitete i napretka liječenja, usprkos čemu stope smrtnosti i dalje ostaju visoke.

## PATOGENEZA

Alveokapilarna jedinica sastavljena je od alveolarnog epitelia i mikrovaskularnog endotela. U ARDS-u plućnog podrijetla (npr. pneumonija, aspiracija) proces primarno zahvaća alveolarni epitel, dok je kod ARDS-a potaknutog sistemskim zbivanjem (npr. sepsa, pankreatitis) primarno zahvaćen mikrovaskularni endotel. Bez obzira na primarno mjesto nastanka razvija se nespecifična upala plućnog tkiva s difuznim oštećenjem alveokapilarne membrane i poremećajem izmjene plinova. Ključni događaj nastanka i razvoja ARDS-a je stvaranje proupatnih medijatora koji dovode do alveolarnog i intersticijskog edema, reduciranih klirensa alveolarne tekućine, poremećaja stvaranja surfaktanta i posljedične fibroze pluća koja prema novim spoznajama može početi već nakon 24 sata.

Trajno povišeni upalni medijatori (većinom neutrofilnog podrijetla) podržavaju upalni proces u plućima s posljedicom privremenog ili trajnog gubitkavelikog dijela uredno ventiliranog plućnog tkiva. Otpuštanje upalnih medijatora iz oštećenog plućnog tkiva potiče i podržava sustavni upalni odgovor (engl. *systemic inflammatory response syndrome* - SIRS) koji može započeti proces višeorganske disfunkcije (engl. *multiple organ dysfunction syndrome* - MODS) i višeorganskog zatajenja (engl. *multiple organ failure* - MOF) (14).

## KLINIČKA SLIKA

Glavno obilježje je hipoksemija refraktorna na primjenu povećanog udjela kisika u udahnutoj smjesi (uz PEEP ili CPAP  $\geq 5\text{ cm H}_2\text{O}$ ), praćena razvojem obostranih plućnih infiltrata (najčešće unutar 48 h od početka simptoma). U početku uz tahipneju može biti prisutna respiracijska alkaloza, a s progresijom bolesti dolazi do razvoja hiperkapnije i respiracijske acidoze.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

1. Kardiogeni plućni edem isključujemo temeljem različite kliničke slike, patološkog ultrasonografskog nalaza uz povišeni moždani natriuretski peptid (engl. *brain natriuretic peptide* - BNP). U sepsi istodobno mogu biti prisutna oba entiteta - septička kardiomiotopatija s kardijalnim popuštanjem i ARDS.
2. Pneumonija neovisno o etiologiji (bakterijska, virusna, aspiracijska, itd.) može potaknuti razvoj ARDS-a.

## LIJEĆENJE ARDS-A POVEZANOG SA SEPSOM

Sepsu je potrebno liječiti u skladu s recentnim smjernicama (4), a zatajenje disanja strojnom respiracijskom potporom.

U plućima se istodobno nalaze različite i nejednoliko raspoređene regije:

- zdravog plućnog tkiva - u teškom obliku ARDS-a količina zdravog plućnog tkiva može iznositi 200 do 500 g, što odgovara plućima djeteta od pet godina (engl. *baby lung*) (15)
- djelomično ili potpuno kolabiranog atelektatičnog plućnog tkiva sa smanjenim ventilacijsko-perfuzijskim omjerom ( $\downarrow \text{V}/\text{Q}$  ili  $\text{V}/\text{Q} = 0$ ) na koje možemo utjecati adekvatnim postavkama strojne ventilacije. Zbog utjecaja gravitacije pri položaju bolesnika na leđima, ova je regija najzastupljenija u dorzalnim i bazalnim područjima pluća
- konsolidiranog tkiva bez izmjene plinova (intrapulmonalni mimotok, engl. *shunt*). Ove regije izgubljene su za izmjenu plinova između krvi i alveola sve dok se upalni proces ne smanji.

Cilj liječenja ARDS-a je smanjiti životno ugrožavajuću hipoksemiju na prihvatljivu razinu, pri čemu je

iznimno važno sprječiti jatrogenu ozljedu pluća povezanu sa strojnom ventilacijom (engl. *ventilation associated lung injury* - VALI) i/ili ozljedu pluća izazvanu strojnom ventilacijom (engl. *ventilation induced lung injury* - VILI).

Navedeno se može postići provođenjem koncepta poštne respiracijske potpore na sljedeći način:

- A. sprječiti kolabiranje otvorenih alveola (atelektraumu) te izbjegći cikličko otvaranje i zatvaranje alveola koje pogoduje nastanku sila trenja (engl. *shear forces*) s posljedičnim dalnjim stvaranjem upalnih medijatora;
- B. otvoriti i održati otvorenim kolabirana atelektatična područja (engl. *open lung concept*), a istodobno izbjegći volutraumu (smanjiti volumen udisa, engl. *tidal volume* - Vt), barotraumu (smanjiti transpulmonalni tlak) i štetnost izazvanu visokim FiO<sub>2</sub>, a koja dovodi do stvaranja slobodnih kisikovih radikala i supresije protuupalnih medijatora. Sigurnim se smatra FiO<sub>2</sub> od 0,6 i niži (16).

Istodobno je potrebno provoditi mjere sprečavanja nastanka pneumonije povezane sa strojnom ventilacijom (engl. *ventilation associated pneumonia* - VAP) s obzirom da VAP sama po sebi doprinosi produljenju trajanja strojne ventilacije i dodatno povećava mortalitet (4).

Osnovne postavke poštne respiracijske potpore (17):

1. Namjestiti PEEP 2 cmH<sub>2</sub>O iznad donje infleksijske točke (engl. *lower inflection point* - LIP) na krivulji tlak-volumen (engl. *pressure-volume curve* - PV curve). Na inspiratornom kraku PV krivulje donja infleksijska točka pluća je razina tlaka na kojoj su otvorene sve alveole koje je bilo moguće otvoriti. Namještavanje vrijednosti PEEP-a 2 cmH<sub>2</sub>O iznad LIP-a održat će alveole otvorenima na kraju izdaha. Time se sprječava atelektrauma;
2. Ograničiti Vt na 6 mL/kg idealne tjelesne težine;
3. Ograničiti tlak platoa (Pplat) na 30 cm H<sub>2</sub>O (kod smanjene popustljivosti pluća potreban je viši Pplat za postizanje istog volumena udisaja)(15);
4. Ako je Pplat veći od 30 cm H<sub>2</sub>O, potrebno je postupno smanjiti Vt na 4 mL/kg;
5. Tolerira se permisivna hiperkapnija uz parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi (PaCO<sub>2</sub>) <9kPa te pH >7,2. Navedeno je dozvoljeno u uvjetima kada nije povećan intrakranijski tlak (engl.

*intra cranial pressure* - ICP). Ako je pH arterijske krvi manji od 7,2 preporuča se koristiti bikarbonat u svrhu korekcije pH;

6. FiO<sub>2</sub> treba biti što je moguće niži (FiO<sub>2</sub> ≤0,6) uz održavanje prihvatljive zasićenosti periferne krvi kisikom (SpO<sub>2</sub>) 88–95 % ili parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi (PaO<sub>2</sub>) 60–80 mm Hg (8–10.6 kPa).

Poštivanje preporuka od 2. do 6. smanjuje vjerojatnost nastanka volutraume, barotraume i štetnost izazvanu visokim udjelom kisika u udahnutoj smjesi.

## NAČINI PRILAGOĐIVANJA PEEP-A

Osnovni preuvjet poštne ventilacije je adekvatno prilagođivanje PEEP-a čime se sprječava kolabiranje otvorenih alveola, odnosno cikličko otvaranje i zatvaranje alveola.

Uobičajeni je način prilagođivanja PEEP-a prema vrijednostima koje se mogu očitati u tablici PEEP - FiO<sub>2</sub> (tablica 1)(14,18).

Prednost ove metode je jednostavnost, brzina izvedbe i izbjegavanje upotrebe mišićnih relaksansa. Nedostatak metode jest zanemaren individualni pristup stupnju težine ARDS-a.

Tablica 1.

Prilagođivanje PEEP-a prema tablici PEEP - FiO<sub>2</sub>

FiO <sub>2</sub>	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
PEEP	5	5–8	8–10	10	10–14	14	14–18	18–24

Legenda: FiO<sub>2</sub> : udio kisika u udahnutoj smjesi; PEEP: pozitivni tlak na kraju izdaha (izražen u cm H<sub>2</sub>O ili mbar)

Za većinu bolesnika s umjerenim i za sve bolesnike s teškim oblikom ARDS-a (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤200 mm Hg) preporuča se individualno prilagođivanje vrijednosti PEEP-a i ostalih parametara ventilacije (14). Adekvatno prilagođivanje PEEP-a moguće je pomoći:

- A. krivulje tlak-volumen uz korištenje postupka sporog udaha konstantnim niskim protokom (5–6 L/min) (engl. *low-flow PV loop*);
- B. izračuna infleksijskih točaka formulom za statičku popustljivost pluća (engl. *static compliance* - Cstat (22). Razlikujemo donju (engl. *lower inflection point* - LIP) i gornju infleksijsku točku (engl. *upper inflection point* - UIP).

### A - Određivanje PEEP-a korištenjem postupka sporog udaha konstantnim niskim protokom

Sve donedavno ova tehnika nije bila dostupna za širu kliničku primjenu nego je korištena za eksperimentalne modele i male kliničke pokuse jer se LIP često ne može lako otkriti na PV krivulji bolesnika s ARDS-om (19,20). Osnovni preduvjet za ovu tehniku određivanja PEEP-a jest adekvatan aparat za strojnu ventilaciju s tehničkom mogućnošću izvođenja ovog postupka (21). Prednosti metode su individualna podešavanja UIP i LIP, jednostavnost, brzina i ponovljivost postupka. Nedostatci su moguća hemodinamska nestabilnost tijekom postupka, potreba za invazivnim mjerjenjem arterijskog tlaka i potrebna mišićna relaksacija bolesnika ili duboka sedacija (neophodna je odsutnost spontanog disanja tijekom izvođenja postupka). Postupak i točan redoslijed izvođenja naveden je u tablici 2.

**Tablica 2.**

Određivanje PEEP-a korištenjem postupka sporog udaha konstantnim niskim protokom (engl. low-flow PV loop). (prilagođeno prema ref. 21).

Izvođenje:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. odabir tipke → <i>Special procedure</i></li> <li>2. odabir tipke → <i>Low-Flow P-V loop</i></li> </ol>
3. odabir tipke → Procedure	<ol style="list-style-type: none"> <li>A. Prije početka podešiti alarne, sedirati, p.p. relaksirati bolesnika, aspirirati sekret iz dišnih putova, provjeriti da nema gubitaka („cuff“ tubusa); <math>\text{FiO}_2</math> 1.0</li> <li>B. Potrebno je uskladiti <math>P_{start}</math>, <math>P_{limit}</math>, <math>Flow</math> i <math>V_{limit}</math>. Prihvatljive početne vrijednosti: <math>P_{start} = 3 \text{ mbar}</math> <math>P_{limit} = 45 - 60 \text{ mbar}</math> <math>Flow = 6 \text{ L/min}</math> <math>V_{limit} = 1.3 - 1.8 \text{ L}</math></li> </ol>
4. odabir tipke → Start: insp + eksp	<ol style="list-style-type: none"> <li>A. postupak sporog udaha konstantnim niskim protokom (5–6 L/min) traje 60 s</li> <li>B. u slučaju hemodinamske nestabilnosti prekida se odabirom tipke “abort”</li> <li>C. ako je potrebno postupak se može ponoviti nakon minute; preporučljivo s nižim <math>P_{limit}</math> i <math>V_{limit}</math></li> </ol>
5. odabir tipke → Analysis	<ol style="list-style-type: none"> <li>A. kurzor 1 postaviti na LIP</li> <li>B. kurzor 2 postaviti na UIP</li> <li>C. očitati izmjerene tlakove</li> </ol>
6. Namještanje parametara ventilacije	<ol style="list-style-type: none"> <li>A. izabrati modalitet ventilacije s mogućnošću spontanih /asistiranih udaha (npr. BIPAP + PSV)</li> <li>B. <math>\text{PEEP} = 2 \text{ cm H}_2\text{O} &gt; \text{LIP}</math></li> <li>C. <math>P_{high} = 2 \text{ cm H}_2\text{O} &lt; \text{UIP}</math></li> <li>D. <math>PS = P_{high} - \text{PEEP}</math></li> <li>E. <math>\text{FiO}_2</math> prema <math>\text{PaO}_2</math> ili <math>\text{SpO}_2</math></li> <li>F. frekvencija prema <math>\text{PaCO}_2</math> (<math>&lt; 35/\text{min}</math>)</li> </ol>

Legenda:  $\text{FiO}_2$ : udio kisika u udahnutoj smjesi; PEEP: pozitivni tlak na kraju izdaha; „low-flow PV loop“: krivulja tlak-volumen postignuta sporim udahom konstantnim ni-

skim protokom (5–6 L/min);  $P_{start}$ : početni tlak;  $P_{limit}$ : najviši dopušteni tlak;  $Flow$ : protok;  $V_{limit}$ : najveći dozvoljeni volumen;  $P_{high}$ : gornji tlak kod zadanih udaha;  $PS$ : gornji tlak kod asistiranih udaha; BIPAP ventilacija na dvije razine pozitivnog tlaka u dišnim putovima;  $PSV$ : tlakom potpomognuta ventilacija.

Nakon izведенog postupka dobiveni parametri ventilacije se postave u odabranom modalitetu ventilacije. Preporuka je odabrati jedan od modaliteta ventilacije koji dozvoljavaju spontane, odnosno asistirane udahе (npr. BIPAP + PSV, ventilacija na dvije razine pozitivnog tlaka u dišnim putovima plus tlakom potpomognuta ventilacija, prema engl. „Biphasic Positive Airway Pressure“ – BIPAP i „Pressure Support Ventilation“ - PSV) čime se omogućuju aktivni pokreti diafragme i time poboljšana izmjena plinova (nakon razgradnje prethodno danog mišićnog relaksansa). PEEP se namjesti na vrijednost tlaka koja je 2 cm  $\text{H}_2\text{O}$  veća od očitanog LIP-a. Kod zadanih udaha vrijednost gornjeg tlaka (engl. *high pressure* -  $P_{high}$ ) se namjesti na vrijednost tlaka koja je 2 cm  $\text{H}_2\text{O}$  manja od očitanog UIP-a, a kod asistiranih udaha vrijednost gornjeg tlaka se izračuna kao razlika  $P_{high}$  i PEEP-a ( $PS = P_{high} - \text{PEEP}$ ). Time se postiže ventilacija u području najbolje popustljivosti pluća (engl. *compliance*) kod zadanih i asistiranih udaha, sprječava se kolabiranje otvorenih alveola, cikličko otvaranje i zatvaranje alveola s jedne strane te preveliko rastezanje pluća s druge strane. Postupak se izvodi s  $\text{FiO}_2$  od 1,0, a u dalnjem se tijeku smanjuje prema  $\text{SpO}_2$  88–95 % ili  $\text{PaO}_2$  60–80 mm Hg (8–10,6 kPa). Ciljne vrijednosti  $\text{FiO}_2$  su  $\leq 0,6$ . Frekvencija disanja se namjesti prema  $\text{PaCO}_2$ . Pri tome se tolerira permisivna hiperkapnija, a smanjivanjem broja zadanih udaha omogućuje se veći udio asistiranih udaha.

### B - Računanje infleksijskih točaka formulom za statičku popustljivost pluća

Ako na raspolaganju imamo aparat za strojnu ventilaciju bez tehničke mogućnosti izvođenja postupka „low-flow PV loop“ individualno podešavanje optimalnog PEEP-a i tlaka platoa (Pplato, engl. *plateau pressure* -  $P_{plat}$ ) moguće je pomoći matematičke formule za statičku popustljivost pluća (22). Statička popustljivost pluća je popustljivost za vrijeme razdoblja bez protoka plinova kao što je tijekom pauze na kraju udaha i izdaha (engl. *end-inspiratory and end-expiratory pause*). Izračunava se prema formuli  $C_{stat} = V_t/P_{plat} - \text{PEEP}$ . Pri tome  $P_{plat}$  predstavlja tlak u malim dišnim putovima i alveolama na kraju udaha (engl. *end-inspiratory pressure*). Mjerenje  $P_{plat}$ -a se izvodi korištenjem posebnog postupka „zadržanog udaha“ (engl. *inspiratory hold maneuver*) na aparatu za strojnu ventilaciju. Pri tome se kratkotrajno (manje od

0,5 sekunde) prekida protok plinova. Na taj se način poništava utjecaj otpora u dišnim putovima.

Važno je napomenuti da se tlak na kraju udaha može pouzdano odrediti isključivo tijekom volumenom kontrolirane ventilacije - VCV. Mjerenje tlaka na kraju udaha pri PCV moglo bi dovesti do lažno visokih vrijednosti tlaka zbog mogućeg ostatnog protoka izdahnutih plinova (iz alveola s velikom vremenskom konstantom koje se sporije prazne). Tijekom postupka vrijednost PEEP-a se postupno povišuje, a staticka popustljivost se izračunava za svaku vrijednost PEEP-a. Najbolji PEEP je onaj kod kojeg je postignuta najbolja Cstat. Istodobno najbolji PEEP je LIP.

U sljedećem dijelu postupka odabire se tlakom kontrolirana ventilacija - PCV. PEEP s najboljom statickom popustljivosti (Cstat) ostavlja se tijekom cijelog postupka, a gornji tlak (Pplato) se postupno smanjuje. Očitani dišni volumen (Vt) tijekom tlakom kontrolirane ventilacije unosi se u formulu i ponovno izračunava najbolja Cstat. Pplato s najboljom popustljivosti je UIP. Razlika između LIP i UIP odnosno PEEP-a i Pplato-a trebala bi iznositi najmanje 10 mbar-a.

Prednost ove metode je individualno određivanje navedenih parametara, a nedostatak je dugotrajnost postupka (20-tak minuta) i potreba za mišićnom relaksacijom ili dubokom sedacijom bolesnika (tijekom postupka izračunavanja potrebna je potpuna odsutnost spontanog disanja). Postupak i točan redoslijed izvođenja navedeni su u tablici 3.

Nakon izведенog postupka dobiveni parametri ventilacije se postave u odabranom modalitetu ventilacije. Preporuka je odabrati modalitet ventilacije koji dozvoljavaju spontane, odnosno asistirane udahе (npr. BIPAP + PSV) čime se omogućuju aktivni pokreti diafragme i time poboljšana izmjena plinova (nakon razgradnje prethodno danog mišićnog relaksansa).

Kod zadanih udaha vrijednost PEEP-a se namjesti na vrijednost s najboljom statickom popustljivosti (LIP) iz prvog dijela izračuna, a gornji tlak na vrijednost tlaka s najboljom statickom popustljivosti (UIP) iz drugog dijela izračuna. Kod asistiranih udaha vrijednost gornjeg tlaka izračuna se kao razlika tlaka platoa i PEEP-a (PS = Pplato - PEEP).

**Tablica 3.**

*Postupak računanja optimalnih tlakova ventilacije pomoću matematičke formule za staticku popustljivost pluća - Cstat).* (prilagođeno prema ref. 22).

<b>I. PREDUVJETI</b>  <b>II. RAČUNANJE LIP-a</b> <small>(na ventilatoru se podesi volumenom kontrolirana ventilacija - VCV)</small>  <i>Inspiratory hold maneuver</i>	<p>A. Prije početka podesiti alarme, sedirati ili relaksirati bolesnika, aspirirati sekret iz dišnih putova, provjeriti da nema gubitaka ventilacijskih plinova (provjeriti balončić tubusa); <math>\text{FiO}_2, 1,0</math></p> <p>B. tijekom postupka vrijednosti se očitavaju tek 5-10 udaha nakon promjene parametara</p> <p>A. VCV početne vrijednosti:  <math>V_t</math> 600 mL; frekvencija 12/min; I:E=1:2;  <math>T_{insp} = 1,6</math> s</p> <p>B. PEEP se povećava za vrijednost od 2 cm <math>\text{H}_2\text{O}</math> (0...2...4...6... *).</p> <p>C. Za svaku vrijednost PEEP-a potrebno očitati <math>P_{plato}</math> i izračunati Cstat.</p> <p>D. Odabir tipke → Insp. hold; zatim očitati <math>P_{plato}</math></p> <p>E. <math>C_{stat} = V_t / (P_{plato} - PEEP)</math></p> <p>F. LIP=PEEP s najboljim Cstat, a očitani <math>P_{plato}</math> (uz LIP) postaje početni tijekom daljnog izračuna</p>
	<p>* alternativno računanje se može početi od PEEP-a na kojem se bolesnik trenutno nalazi umanjenoz za 2 cm <math>\text{H}_2\text{O}</math> (npr. zadani PEEP je 10 mbar, a na početku računanja se namjesti na 8 mbar → ako je Cstat lošiji nego početni, daljni izračun se radi samo povećavanjem PEEP-a)</p> <p>** ako 2 do 3 vrijednosti PEEP-a imaju isti Cstat, preporuču se učiniti ABS arterijske krvi, pa podesiti PEEP s najboljim nalazom <math>\text{PaO}_2</math>,</p>
<b>III. RAČUNANJE UIP-a</b> <small>(na ventilatoru se namjesti tlakom kontrolirana ventilacija - PCV)</small>	<p>A. PCV početne vrijednosti:  <math>PEEP=LIP</math> (iz prethodnog izračuna);          frekvencija 12/min; I:E = 1:2; <math>T_{insp}=1,6</math> s</p> <p>B. <math>P_{plato}</math> se smanjuje za po 2 cm <math>\text{H}_2\text{O}</math></p> <p>C. Za svaku vrijednost <math>P_{plato}</math> treba očitati VT i izračunati Cstat.</p> <p>D. <math>Cstat = V_t / (P_{plato} - PEEP)</math></p> <p>E. Postupak ponavljati sve dok Cstat ne prestane rasti; razlika između PEEPa i gornjeg P mora biti <math>\geq 10</math> cm <math>\text{H}_2\text{O}</math></p> <p>F. <math>UIP = P_{plato}</math> s najboljim Cstat</p>
<b>IV. NAMJEŠTANJE PARAMETARA VENTILACIJE</b>	<p>A. izabrati modalitet ventilacije s mogućnošću spontanih/asistiranih udaha (npr. BIPAP+PSV)</p> <p>B. <math>PEEP = LIP</math></p> <p>C. <math>P_{high} = P_{plato} = UIP</math></p> <p>D. <math>PS = P_{plato} - PEEP</math></p> <p>E. <math>\text{FiO}_2</math> prema <math>\text{PaO}_2</math> ili <math>\text{SpO}_2</math></p> <p>F. frekvencija prema <math>\text{PaCO}_2</math> (<math>&lt; 35/\text{min}</math>)</p>

*Legenda:*  $\text{FiO}_2$ : udio kisika u udahnutoj smjesi; PEEP: pozitivni tlak na kraju izdaha; Cstat: staticka popustljivost pluća; VCV: volumenom kontrolirana ventilacija; PCV: tlakom kontrolirana ventilacija; *Inspiratory hold maneuver*: postupak „zadržanog udaha“ na ventilatoru; ABS: acidobazni status;  $V_t$ : volumen udaha; I:E - odnos udaha i izdaha;  $T_{insp}$ : vrijeme trajanja udaha;  $P_{plato}$ : tlak platoa;  $Phigh$ : gornji tlak kod zadanih udaha; PS: gornji tlak kod asistiranih udaha; BIPAP: ventilacija na dvije razine pozitivnog tlaka u dišnim putovima; PSV: tlakom potpomognuta ventilacija; LIP: donja infleksija točka; UIP: gornja infleksija točka.

Oba navedena načina određivanja PEEP-a dovode do otvaranja prethodno zatvorenih alveola (engl. RM - *recruitment maneuver*). Definitivno podešavanje parametara na očitane (A) ili izračunate vrijednosti (B) tlakova predstavlja optimalne parametre ventilacije za konkretnog bolesnika u trenutku mjerjenja. Ako uslijedi poboljšanje stanja bolesnika, prihvatljivo je empirijski postupno smanjivati izračunate parametre (prvo se smanjuje  $\text{FiO}_2$ , zatim frekvencija zadanih udihova, pa vrijednosti tlaka  $\text{P}_{\text{plat}}$ , a posljednja se smanjuje vrijednost PEEP-a). Ako se stanje bolesnika, odnosno ARDS pogoršava, namještanje PEEP-a i ostalih parametara treba ponoviti.

Svi ostali oblici RM imaju kratkotrajni učinak (oko 30 minuta) te se trebaju koristiti isključivo kao hitna terapijska mjera koja rješava životno ugrožavajuću hipoksemiju na prihvatljivu razinu, a pri tome osigura vrijeme za adekvatno usklađivanje parametara ventilacije (17,23). Mišićnu relaksaciju najčešće nije potrebno ponavljati nakon učinjenog mjerjenja (niti kod teškog ARDS-a), a ako je bolesnik mišićno relaksiran, nije poželjno održavati mišićnu relaksaciju dulje od 48 sati (4).

Važno je održati aktivne pokrete dijafragme uprkos strojnoj ventilaciji. Održanim aktivnim pokretima dijafragme dišni se volumen raspoređuje u ovisne dijelove pluća (straga i bazalno u položaju na leđima), što dovodi do poboljšane izmjene plinova. Stoga su prvi odabir spontani i/ili asistirani modaliteti ventilacije (npr. BIPAP, PSV, BIPAP+PSV, prilagođena potpomognuta ventilacija - ASV, kontinuirano pozitivni tlak u dišnim putevima - CPAP, ventilacija oslobađanjem tlaka dišnih puteva-APRV, itd).

Izvantelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation* - ECMO) i visokofrekventna ventilacija (engl. *high frequency ventilation* - ECM) rezervirani su za najteže oblike ARDS-a.

## ECMO

Prema smjernicama *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) (24) indikacija za započinjanje veno-venske ECMO-potpore (VV ECMO) u ARDS-u nastupa kada je predviđena smrtnost bolesnika 80 %.

Taj je uvjet ispunjen prisutnošću:

- refraktorne hipoksemije:  $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 < 80$  uz  $\text{FiO}_2 > 90\%$ ,
- refraktorna hiperkapnija:  $\text{PaCO}_2 > 80 \text{ mm Hg}$  uz visoke tlakove ventilacije ( $\text{P}_{\text{plat}} > 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ ),

- Murrayev indeks između 3 i 4 tijekom najmanje dva sata (Murrayevi parametri:  $\text{pO}_2/\text{FiO}_2$ , broj kvadrata zahvaćenih procesom na rendgenskoj slici pluća, popustljivost pluća i vrijednost tlaka na kraju izdaha) (24).

Ovim indikacijama prema preporuci Referentnog centra Ministarstva zdravlja za vantjelesnu oksigenaciju Republike Hrvatske dodan je i oksigenacijski indeks (OI)  $> 35$  ( $\text{OI} = \text{FiO}_2 \times \text{MAP}/\text{pO}_2 \text{stat}$ ). Ako se konvencionalnom poštendnom strojnom ventilacijom uz maksimalnu potporu bolesnik može oksigenirati ( $\text{SpO}_2 > 90\%$ ), moguća je odgoda ECMO-potpore do 48 sati, a maksimalno 6 dana. Strojna ventilacija uz potrebne višoke tlakove ( $\text{P}_{\text{plat}} > 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) i/ili  $\text{FiO}_2 > 90\%$  više od 7 dana povezana je s negativnim ishodom i smatra se relativnom kontraindikacijom za započinjanje ECMA (24,25).

Uz  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  te  $\text{FiO}_2 > 90\%$  i Murrayev skor 2-3 bolesnici su potencijalni kandidati za ECMO-potpore te je potrebno razmotriti potrebu premještaja u Referentni centar. Prema smjernicama ELSO ustanova koja provodi ECMO trebala bi provesti barem 6 ECMO postupaka godišnje kako bi održala potrebnu razinu znanja i vještina.

## OSTALI POREMEĆAJI U SEPSI S POTREBNOM RESPIRACIJSKOM POTPOROM

U sepsi postoji nekoliko skupina bolesnika kod kojih potreba za respiracijskom potporom često prolazi neprepoznata, jer bolesnici dugo vremena imaju održanu oksigenaciju. To su bolesnici kod kojih je poremećena mehanika disanja, promijenjeno stanje svijesti ili su hemodinamski nestabilni.

Kod bolesnika s poremećenom mehanikom disanja tahipneja i dispneja uzrokuju povećan dišni rad. U acidobaznom statusu nalazimo respiracijsku alkalozu, dok je nastanak respiracijske acidoze kasni predskazatelj prijetećeg zatajenja disanja. Neinvazivna ili invazivna respiracijska potpora smanjit će dišni rad i potrošnju kisika te spriječiti nastanak hiperkapnije uzrokovane zamorom respiracijskih mišića.

Septičnu encefalopatiju (SE) definiramo kao poremećaj svijesti u ranoj fazi sepsе. Prema dostupnoj literaturi radi se o najčešćem obliku encefalopatije u JIL-u prisutnom u 8-70 % bolesnika sa sepsom. Težina SE mjerena Glasgowskom ljestvicom kome (engl. *Glasgow Coma Scale* - GCS) korelira s mortalitetom (27). Pri poremećenom stanju svijesti uz  $\text{GCS} \leq 8$  smanjeni su zaštitni refleksi te je moguća aspiracija želučanog sadržaja u donje dišne puteve. Ako je istodobno pri-

sutna hiperkapnija može nastati edem mozga što dovodi do daljnog pogoršanja stanja svijesti. Intubacija će smanjiti mogućnost aspiracije želučanog sadržaja, a strojna ventilacija omogućuje bolju kontrolu PaCO<sub>2</sub> i poboljšanje stanja svijesti.

Hemodinamska nestabilnost prisutna je u većoj ili manjoj mjeri kod većine bolesnika sa sepsom. Pravodobno primijenjena neinvazivna ili invazivna respiracijska potpora smanjiće dišni rad, ukupnu potrošnju kisika, potrošnju kisika u miokardu i time spriječiti daljnje kardiorespiratorno pogoršanje.

## RASPRAVA

Veliki broj bolesnika sa sepsom u JIL-u zadovoljava kriterije za ARDS. Mortalitet ARDS-a osim o težini ovisi i o etiološkom čimbeniku. ARDS povezan sa sepsom pokazuje veću težinu bolesti, sporiji oporavak plućne funkcije uz manju uspješnost odvajanja od strojne ventilacije i ekstubacije te višu stopu smrtnosti u odnosu na druge etiološke čimbenike ARDS-a (28. dan – 31,1 % vs 16,3%; 60. dan – 38,2 % vs 22,6%). Višu stopu smrtnosti kod ARDS-a povezanog sa sepsom u odnosu na ostale etiologije ARDS-a može se objasniti po najprije većom težinom općeg stanja odnosno višeorganskim zatajenjem (28).

## ZAKLJUČAK

Kod skupine bolesnika s ARDS-om i sepsom sporiji oporavak plućne funkcije izražen omjerom PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ukazuje na iznimnu važnost optimalnog podešavanja postavki poštene strojne ventilacije istodobno s ostatim mjerama liječenja sepsa. Za najteže oblike ARDS-a indicirana je primjena ECMO-potpore u skladu s aktualnim smjernicama koju treba provoditi u ustanovi koja posjeduje potrebnu razinu znanja i tehničkih mogućnosti. Pri takvom stupnju težine ARDS-a ECMO je najbolja od svih drugih trenutno dostupnih terapijskih opcija.

## LITERATURA

1. Sheu CC, Gong MN, Zhai R i sur. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest* 2010; 138: 559-67.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL i sur. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (3 Pt 1): 818-24.
3. Ferguson ND, Fan E, Camporota L i sur. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573-82.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i sur. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637.
5. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C i sur. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1121-5.
6. Hughes M, MacKirdy FN, Ross J, Norrie J, Grant IS. Acute respiratory distress syndrome: an audit of incidence and outcome in Scottish intensive care units. *Anaesthesia* 2003; 58: 838-45.
7. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M i sur. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849-61.
8. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 443-8.
9. Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD; ARDS Network. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med*. 2003; 31: 1607-11.
10. Brun-Buisson C, Minelli C i sur. Epidemiology and outcome of acute lung injury in Europe an intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 51-61.
11. Roupie E, Lepage E, Wysocki M i sur. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Société de Réanimation de Langue Française. *Intensive Care Med* 1999; 25: 920-9.
12. Bordes J, Lacroix G, Esnault P i sur. Comparison of the Berlin definition with the American European Consensus definition for acute respiratory distress syndrome in burn patients. *Burns* 2014; 40: 562-7.
13. Belenkiy SM, Buel AR, Cannon JW i sur. Acute respiratory distress syndrome in wartime military burns: application of the Berlin criteria. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 821-7.
14. Ragaller M, Richter T. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Emerg Trauma Shock* 2010; 3: 43-51.
15. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "babylung". *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-84.
16. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18: 319-21.
17. Amato M, Barbas C, Medeiros D. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-54.
18. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute

- respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8. [No authors listed]
19. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006; 34: 1311-8.
20. Vieira SR, Puybasset L, Lu Q i sur. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 159(5 Pt 1): 1612-23.
21. Ralfs F. Protective ventilation booklet [Internet]. Luebeck: Draeger; c2011 [cited 2015 Mar 20]. Available from: Draeger. [http://www.draeger.com/sites/assets/PublishingImages/Products/savina-300/Attachments/rsp\\_protective\\_ventilation\\_booklet\\_9066355\\_en.pdf](http://www.draeger.com/sites/assets/PublishingImages/Products/savina-300/Attachments/rsp_protective_ventilation_booklet_9066355_en.pdf).
22. Hörmann C. Respiratory management of the ventilated patient: Controlled and augmented modes of ventilation. U: II tečaj I. kategorije Mehanička respiracijska potpora. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu. Medicinski fakultet 2002; 1-40.
23. Rocco PR, Pelosi P, de Abreu MG. Pros and cons of recruitment maneuvers in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 479-89.
24. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Respiratory Failure v1.3 [Internet]. Ann Arbor (MI): ELSO; 2013 [cited 2015 Mar 20]. Available from: <https://www.elso.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/989d4d4d-14cusers shyer document selso guidelines for adul trespiratory failure1.3.pdf>.
25. Tiruvoipati R, Botha J, Peek G. Effectiveness of extracorporeal membrane oxygenation when conventional ventilation fails: valuable option or vague remedy? *J Crit Care* 2012; 27: 192-8.
26. Kutleša M, Filar B, Mardešić P. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Pandemic H1N1 Influenza Virus. *Medicus* 2011; 20: 83-6.
27. Kutleša M, Baršić B. Septic encephalopathy. *Acta Med Croatica* 2012; 66: 85-7.
28. Sheu CC, Gong MN, Zhai R i sur. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest* 2010; 138: 559-67.

## SUMMARY

### ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND OTHER RESPIRATORY DISORDERS IN SEPSIS

M. BOGDANOVIĆ DVORŠČAK, T. LUPIS, M. ADANIĆ and J. PAVIČIĆ ŠARIĆ

*Merkur University Hospital, Department of Anesthesia and Intensive Care, Zagreb, Croatia*

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) develops in patients with predisposing conditions that induce systemic inflammatory response such as sepsis, pneumonia, acute pancreatitis, major trauma, or multiple transfusions. Sepsis is the most common cause of ARDS. Sepsis-related ARDS patients have significantly lower  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  ratios than patients with non-sepsis-related ARDS. Furthermore, their recovery from lung injury is prolonged, weaning from mechanical ventilation less successful, and extubation rate slower. Clinical outcomes in patients with sepsis-related ARDS are also worse, associated with significantly higher 28-day and 60-day mortality rates (31.1% vs. 16.3% and 38.2% vs. 22.6%, respectively). It is extremely important to optimally adjust ventilator setting to current condition of lungs, while providing all other therapeutic measures in the treatment of sepsis, severe sepsis and septic shock. The pool of data on treatment possibilities for patients with ARDS grows every year, with specifically designed mechanical ventilation strategies. Ventilator modes and adequate positive end-expiratory pressure (PEEP) settings play a major role in these strategies. However, how can we best apply these experimental and clinical data to everyday clinical practice? This article emphasizes protective ventilation as a measure that is proven to reduce mortality in this group of patients, when systematically and consistently applied.

**Key words:** sepsis, ARDS (acute respiratory distress syndrome), protective ventilation, PEEP (positive end-expiratory pressure)



## SEPTIČNA KARDIOMIOPATIJA

JOSIP VINCELJ<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinička bolnica Dubrava, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za unutarnje bolesti;* <sup>2</sup>*Zdravstveno veleučilište Zagreb, Zagreb i* <sup>3</sup>*Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska*

Septična kardiomiopatija reverzibilna je disfunkcija miokarda u septičnih bolesnika. Smanjenje kontraktilnosti miokarda prisutno je u više od 40 % bolesnika s teškom sepsom ili sa septičnim šokom. Sepsom inducirana disfunkcija miokarda (SIDM) jedan je od glavnih prediktora lošeg ishoda septičnih bolesnika. Smrtnost septičnih bolesnika sa SIDM je od 70-% do 90 %, a bez SIDM je oko 20 %. SIDM karakterizira dilatacija klijetki, sniženje istisne frakcije klijetki, slabiji odgovor na nadomjestak tekućine i na vazoaktivnu terapiju te reverzibilnost promjena unutar 7-10 dana. Za nastanak SIDM odgovorni su brojni izvanstanični i stanični mehanizmi uz interakciju brojnih čimbenika koji sudjeluju u regulaciji radne muskulature srca i u sustavu međustaničnog prijenosa signala. Rezultat interakcije je poremećaj u povezanosti između unutarstaničnog citoskeleta i izvanstaničnog matriksa i slabljenje prijenosa snage kontrakcije miokarda. Za dijagnosticiranje SIDM koriste se hemodinamski monitoring, EKG, transtorakalna i transezofagusna ehokardiografija i laboratorijski testovi. U liječenje SIDM spada kontrola infekcije, optimizacija hemodinamskih parametara, nadomjestak tekućine, vazopresori, inotropna terapija, primjena krvnih pripravaka i statini. Adekvatnu i učinkovitu terapiju septične kardiomiopatije za sada još nemamo. Koristimo kardioprotektivnu terapiju, uzročno liječenje sepse ili septičnog šoka uz suportivne mjere.

**Ključne riječi:** septična kardiomiopatija, disfunkcija miokarda, ehokardiografija

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Josip Vincelj, dr. med., FESC  
 Klinička bolnica Dubrava  
 Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta  
 Sveučilišta u Zagrebu  
 Zavod za bolesti srca i krvnih žila  
 Avenija Gojka Šuška 6  
 10 000 Zagreb, Hrvatska  
 E-pošta: jvincelj@kbd.hr

### UVOD

Reverzibilna disfunkcija miokarda prvi put je opisana 1984. godine pomoću radionuklidne ventrikulografije (1). Transtorakalna ehokardiografija od 1990. godine donosi veliki napredak u dijagnostici septične kardiomiopatije. Brojne ehokardiografske studije pokazuju smanjenje kontraktilnosti miokarda lijeve klijetke u 40-50 % bolesnika sa septičnim šokom (2). Uz nove mogućnosti hemodinamskog monitoringa i novije ehokardiografske metode danas možemo bolje dijagnosticirati SIDM nego prije desetak godina. Ove dijagnostičke metode uz laboratorijske testove koristimo u procjeni učinka terapije kao i u procjeni prognoze bolesnika (3,4). Ehokardiografija može imati ključnu ulogu

u zbrinjavanju bolesnika s teškom sepsom ili septičnim šokom zbog mogućnosti isključenja kardijalnog uzroka sepse, a često i zbog vođenja i kontrole optimizacije hemodinamskih parametara. SIDM bolje poznajemo zahvaljujući ehokardiografiji (5). U septičnom šoku rezultat oštećenja stanica i organa je nefunkcijsko stanje slično stanju hibernacije. SIDM je revezibilno stanje karakterizirano smanjenjem adrenergičnog odgovora na razini miocita, oštećenjem unutarstaničnog prolaza kalcija i slabljenja osjetljivosti proteina potrebnih za kontraktilnost miokarda za kalcij. Ove promjene uzrokovane su medijatorima-supstancijama kardiodepresorima kao što su interleukini, tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$  i dio komplementa anafilatoksin C5a (6). Septična kardiomiopatija razlikuje se od ostalih kardiomiopatija

koje nisu reverzibilne i imaju povišeni tlak punjenja lijeve klijetke (LV). Kod SIDM su zahvaćene obje klijetke s reverzibilnim oštećenjem sistoličke funkcije lijeve klijetke uz normalan ili snižen tlak punjenja. Smrtni ishod septičnih bolesnika obično je rezultat multiorganskog zatajenja prije nego zbog primarne infekcije i hiperinflamacije, a što dugovremeno nije bilo prihvaćeno da je SDIM dio sindroma septičnog multiorganskog zatajenja. Unazad 30 godina provedena su brojna istraživanja SIDM, ali i dalje nema potpunog objašnjenja etiopatogeneze ili učinkovite terapije.

## PATOFIZIOLOGIJA I ETIOPATOGENEZA

Kod SIDM obje klijetke mogu biti dilatirane uz sniženje ejekcijske frakcije sa slabijim odgovorom na nadomjestak tekućine i na povećanje minutnog volumena usprkos početnoj terapiji s kateholaminima. Stadij SIDM jako varira od blažih do teških oblika. Ponekad je oštećenje funkcije miokarda tako izraženo da imitira kardiogeni šok. Međutim, za SIDM je tipična reverzibilnost promjena unutar 7-10 dana. Nakon provedenih istraživanja još od 1984. godine pa nadalje smatra se da dilatacija lijeve klijetke ima neki zaštitni učinak u septičnih bolesnika kompenzirajući smanjenje minutnog volumena i kontraktilnosti miokarda prema Frank-Starlingovom zakonu. Važna je i reverzibilnost promjena unutar 7-10 dana, što je udruženo s boljom prognozom. Međutim, studije koje su kasnije prezentirane nisu potvrđile ove kompenzatorne mehanizme. Prije 9 godina objavljeni su rezultati ehokardiografske studije na 34 bolesnika s teškom sepsom ili septičnim šokom. U 15 (44 %) ustanovljena je SIDM. U skupini bolesnika sa SIMD smrtnost je bila 47 % u usporedbi s kontrolnom skupinom u kojoj je smrtnost bila 16 % (7). U studiji iz 2008. godine dokazano je da disfunkcija LV nije bila povezana s lošjom prognozom bolesnika sa septičnim šokom (8). Rezultati jedne ehokardiografske studije pokazuju da 30 % bolesnika sa septičnim šokom ima dilataciju LV. Također je ustanovljeno da je dilatacija LV prisutna u bolesnika s disfunkcijom LV, a kod dijastoličke disfunkcije LV tipa inkompletne relaksacije bez promjene veličine LV.

Promjene slične LV opisane su i u desnoj klijetki (DV). U sepsi, suprotно funkciji LV, DV obično ima visoko naknadno opterećenje (engl. *afterload*) s povećanjem plućne vaskularne rezistencije kao što je u ARDS-u kod odraslih. Osim toga DV obično nema kompenzaciski mehanizam za akutno povećanje naknadnog opterećenja s razvojem kardiogenog šoka kao što je to u masivnoj plućnoj emboliji. Rezultati istraživanja pokazuju da preživjeli bolesnici sa septičnim šokom imaju viši arterijski tlak i tlak u desnom atriju, veći udarni volumen i višu ejekcijsku frakciju DV nego bolesnici koji su umrli. Znači: snižena ejekcijska frakcija DV povezana je s

lošom prognozom. Postoje brojne nekardijalne kritične bolesti kod kojih nastaje disfunkcija miokarda (DM), kao što su neurogena disfunkcija miokarda kod subarahnoidnog krvarenja, ishemiskog moždanog udara, subduralnog krvarenja i traume glave. Važno je navesti i akutno zatajenje respiracijskog sustava, anafilaksiju, politraumu, opekontine, hemoragijski šok, rabdomiolizu, otrovanja, pankreatitis, hipotermiju i hipertermiju, hipertenzivnu krizu, emocionalni stres, malnutriciju i hipokalcemiju kod kojih može nastati DM (9).

Dijastoličku funkciju LV možemo odrediti ehokardiografski pomoću transmitralnog protoka i protoka kroz plućne vene pomoću pulsognog doplera (PW) i tkivnog doplera (TDI). Za procjenu dijastoličke funkcije LV koristi se transtorakalna i transezofagusna ehokardiografija.

Ustanovljene su mnoge patološke značajke u SIDM uključujući genske i ostale moguće mehanizme koji zajedno utječu na miokard. Međutim, ni jedna značajka sama po sebi nije uvjerljiva kao vrlo vjerojatni uzrok oštećenja kontraktilne sposobnosti miokarda. Disfunkcija miokarda u sepsi rezultat je interakcije mnogih čimbenika koji inače normalno reguliraju kontraktilni aparat i sustav prijenosa signala. Smanjenje kontraktilnosti miokarda nastaje zbog defekta u mehaničkoj povezanosti između unutarstaničnog citoskeleta i vanstaničnog matriksa uzrokovanih sepsom. U septičnom miokardu dolazi do gubitka distrofina,  $\beta$ -distroglikana i aktina sarkomere. Ove promjene rezultiraju pucanjem mehaničke veze s aktinom između unutarstaničnog citoskeleta i izvanstaničnog matriksa te zbog toga dolazi do slabljenja prijenosa snage kontrakcije. U septičnom miokardu smanjena je ekspresija N-kadherina, koneksina 43 i prekinuta je adhezija miocita, nastaje gubitak koneksona i dehiscencija tijesnih veza (engl. *gap junction*). Nastaju promjene u elektromehaničkoj komunikaciji između stanica koje doprinose disfunkciji miokarda u sepsi (10).

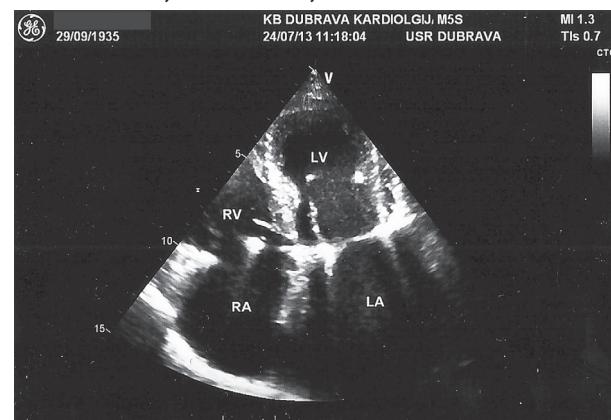
U izvanstanične mehanizme koji su odgovorni za nastanak SIDM spadaju promjene u protoku krvi u miokardu, promjene mikrocirkulacije miokarda, kardiodepresori, metaboličke promjene i autonomna disregulacija. Tijekom sepsе nastaju velike promjene u mikrocirkulaciji. Promjene su ustanovljene u protoku i distribuciji krvi uzrokujući lokaliziranu područja ishemijske miokarda. Ishemiju miokarda detektiramo povišenim vrijednostima troponina, a koje su u korelaciji sa stupnjem disfunkcije miokarda. U septičnom miokardu nalazimo migraciju i aktivaciju neutrofila u međustanični prostor i intravaskularne depozite fibrina koji mogu uzrokovati okluziju krvne žile. Eksperimentalne studije prije 40 i 30 godina dokazale su postojanje kardiodepresornih supstancija u septičkom šoku. Brojne supstancije, tzv. medijatori prisutni su u teškoj sepsi ili septičkom šoku. To su tumor nekrotizirajući faktor-TNF- $\alpha$ , interleukini

IL-1 $\beta$  i IL-6 i dio komplementa anafilatoksin C5a koji imaju kardiodepresorni učinak *in vitro*. *In vivo* disfunkcija miokarda u djece s meningokoknim septičnim šokom uzrokovana je interleukinom IL-6. Rezultati eksperimentalnih studija ukazuju na važnu ulogu C5a u nastanku SIDM (9). Vjerovatno samo jedan medijator nije odgovoran za nastanak SIDM nego i oslobođanje, aktivacija ili inhibicija i ostalih staničnih medijatora. Od metaboličkih promjena u miokardu u septičkim bolesnika nalazi se nakupljanje lipida i glikogena. Potrošnja kisika i metabolizam u mirovanju povećava se do 30 % od normalnih vrijednosti, ali manje u nekomplikiranoj sepsi. Međutim, u progresiji šoka i nastanka zatajenja organa opet dolazi do smanjenja potrošnje kisika i do smanjenja metabolizma.

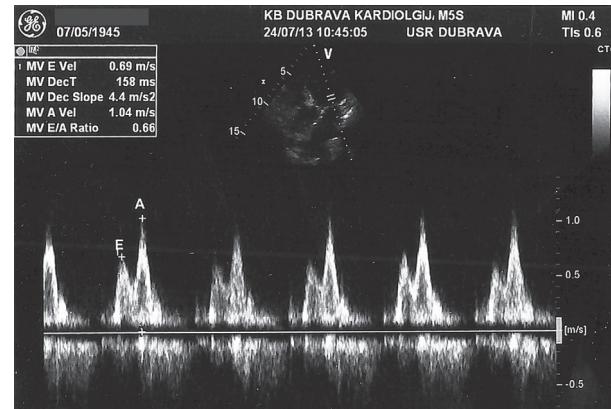
## DIJAGNOSTIKA

U dijagnostici septične kardiomiopatije koristimo invazivno hemodinamsko praćenje, elektrokardiografiju, transtorakalnu i transezofagusnu ehokardiografiju i laboratorijske testove. EKG može pokazati elevaciju ili denivelaciju ST-spojnica, novonastali Q-zubac, visoki T-val ili produženje QTc intervala. Kod sumnje na SIDM potrebno je višekratno snimati EKG tako da bi mogli registrirati promjene koje su također reverzibilne naravi (12). Unazad 29 godina ehokardiografija se koristi u dijagnostici SIDM (13). Ehokardiografija je metoda prvog izbora za hemodinamsku evaluaciju hemodinamski nestabilnih bolesnika sa septičnim šokom ili teškom sepsom. Invazivnim mjerjenjem parametara predopterećenja kao što su centralni venski tlak i tlak u plućnoj arteriji ne možemo predvidjeti odgovor na nadomjestak tekućine. Međutim, ehokardiografija kao neinvazivna metoda daje nam ostale važne parametre kao što su promjene u širini donje šupljine ovisno o respiraciji i vrijednosti udarnog volumena. Ehokardiografski se procjenjuje kontraktilnost miokarda lijeve klijetke. U SIDM možemo ustanoviti oštećenje segmentne kontraktilnosti koja je najčešće prisutna u području apeksa i bazalnog segmenta lijeve klijetke (14). Najčešće nalazimo hipokineziju septoapikalnog dijela LV, ali moguća je i akinezija i diskinezija, ali u manjem broju bolesnika. Osim tih promjena također možemo ustanoviti patološko remodeliranje lijeve klijetke uz baloniranje septoapikalnog područja slično kao i kod akutnog infarkta miokarda (sl. 1). Globalna kontraktilnost lijeve klijetke procjenjuje se određivanjem istisne frakcije (EFLV). Kao i kod ishemiskske bolesti srca, EFLV izračunavamo pomoću Teicholtzove ili Simpsonove metode. Procjenu dijastoličke funkcije lijeve klijetke određujemo temeljem transmitralnog protoka i protoka kroz plućne vene. Mjerimo vršnu brzinu E vala, vršnu brzinu A vala, omjer E/A vala, zatim vrijeme deceleracije (DT) i vrijeme izovolumetrijske relaksacije (IVRT) (sl. 2). Temeljem ovih para-

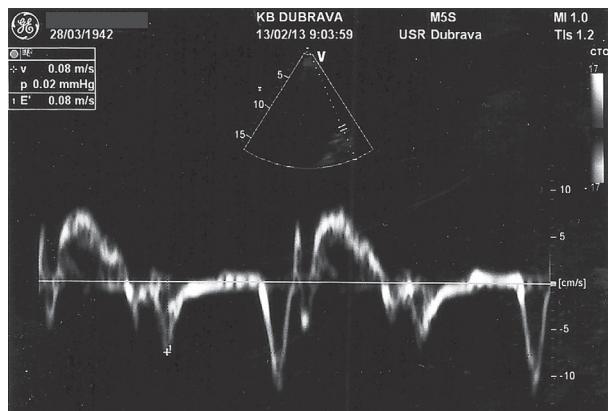
metara određujemo stupanj dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke (15). Također možemo odrediti sistoličku i dijastoličku disfunkciju desne klijetke. Za procjenu dijastoličke funkcije klijetki od velike nam je pomoći i tkivni dopler (engl. *Tissue Doppler Imaging*). TDI mjeri brzinu gibanja miokarda, a to je zapravo nova varijanta konvencionalnog doplera (sl. 3). Iz omjera brzine E vala i Em vala možemo odrediti tlak punjenja lijeve klijetke (16). Za procjenu funkcije miokarda služi nam i mjerjenje deformacije miokarda (engl. *strain*). Postoje tri smjera deformacije miokarda: uzdužni, radialni i kružni. Najčešća normalna vrijednost uzdužne deformacije iznosi  $-19 \pm 6\%$ . Sistolička deformacija miokarda smanjena je u septičnoj kardiomiopatiji (sl. 4). Krivulju deformacije miokarda dobijemo pomoći tkivnog doplera na taj način da se pulsni dopler uzorak postavi u sredini segmenta miokarda koji želimo analizirati. Miokardni performans indeks (MPI) u sebi objedinjuje sistoličku i dijastoličku funkciju lijeve klijetke. Obje funkcije lijeve klijetke procjenjujemo mjeranjem vremena ejekcije (ET), izovolumetrijske kontrakcije (IVCT) i izovolumetrijske relaksacije (IVRT). Normalna vrijednost MPI je  $0,39 \pm 0,05$ .



Sl. 1. Dvodimenijski ehokardiografski prikaz četiri šupljine iz apikalne pozicije pokazuje balonirani lijevi ventrikul. LA=lijevi atrij; LV=lijevi ventrikul; DA=desni atrij; DV=desni ventrikul.



Sl. 2. Prikaz transmitralnog protoka kontinuiranim doplerom. Omjer E/A je 0,66 što ukazuje na dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke po tipu inkompletne relaksacije. E= E val; A= A val.



Sl. 3. Prikaz brzine gibanja lateralnog dijela mitralnog prstena tkinivim doplerom. Omjer Em/Am ukazuje na dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke.



Sl. 4. Prikaz uzdužne deformacije lijeve klijetke. Globalna deformacija lijeve klijetke „strain“ pokazuje sniženu vrijednost -7,4%.

Od laboratorijskih testova u dijagnostici SIDM određujemo razinu natriuretskog peptida (engl. *B-type natriuretic peptide*) i NT-proBNP. Brojne studije pokazuju povišene vrijednosti ovih peptida u bolesnika sa septičnim šokom (17,18). Rezultati istraživanja pokazuju povećanu smrtnost u bolesnika koji su imali disfunkciju lijeve klijetke i povišenu razinu BNP. Određivanje razine visoko osjetljivog troponina I i troponina T, MB-CK i mioglobina također ima dijagnostičku vrijednost u septičnom šoku. Povišene vrijednosti troponina u septičnih bolesnika još nisu u potpunosti razjašnjene. Prema jednoj teoriji do povećanja troponina dolazi zbog koronarne hipoperfuzije i ishemije zbog sepse. Prema drugoj teoriji uzrok je povećana aktivnost trombocita i stvaranje mikrotromba koji pak uzrokuju ishemiju miokarda (19).

## LIJEĆENJE

Liječenje septične kardiomiopatije uključuje kontrolu infekcije, optimizaciju hemodinamskih parametara, nadomjestak tekućine, vazoaktivnu terapiju, transfu-

ziju, inotrope i statine. Takvim liječenjem ne dolazi do normalizacije hemodinamskih parametara u oko 10-20 % bolesnika sa septičnim šokom i SIDM. Istraživanja o kardioprotektivnoj terapiji kritičnih bolesnika pokazala su korisnost beta-blokatora, ACE inhibitora, blokatora kalcijskih kanala i statina. Od vazoaktivnih lijekova, noradrenalin i dopamin su lijekovi prvog izbora za hemodinamski suport u septičnom šoku nakon korekcije hipovolemijske (20). Noradrenalin može koristiti u inicijalnom stadiju SIDM, ali duža primjena oštećuje simpatičku overstimulaciju. Dopamin je koristan u bolesnika sa SIDM zbog povećanja srednjeg arterijskog tlaka (MAP) u onih bolesnika koji su hipotenzivni unatoč optimalnoj korekciji hipovolemijske. Dopamin povećava srčani indeks (CI), ali nedostatak njegova učinka je tahikardija i aritmogenost, no na sreću bez povećanja smrtnosti. Statini uz već poznati hipolipemički učinak imaju i antimikrobnii, antivirusni i antifungalni učinak (21). Antiupalni učinak je izrazit ako njihova primjena počinje u ranoj fazi SIDM. Korisni učinak na ishod bolesnika pokazuje se kroz nižu smrtnost, skraćenje trajanja liječenja u bolnici i manjim brojem komplikacija. Primjena blokatora kalcijskih kanala smanjuje razinu proinflamatornih citokina i ekspresiju TNF- $\alpha$  i INOS-a u bolesnika sa septičnim šokom ili teškom sepsom.

## ZAKLJUČAK

U teškoj sepsi ili septičnom šoku srce je važan ciljni organ sa strukturnim promjenama. Septičnu kardiomiopatiju karakterizira reverzibilno smanjenje kontraktilnosti miokarda. Smanjenje kontraktilnosti miokarda nastaje zbog defekta u mehaničkoj povezanosti između unutarstaničnog citoskeleta i vanstaničnog matriksa uzrokovanoj sepsom. Ehokardiografija je vjerojatno jedna od najboljih metoda za dijagnostiku SIDM. Adekvatnu terapiju SIDM za sada još nemamo, a koristimo kardioprotektivnu terapiju, uzročno liječenje sepsi i suportivne mjere.

## LITERATURA

- Parker M, Shelhamer J, Bacharach S i sur. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Ann Intern Med 1984; 100: 483-90.
- Rudiger A, Singer M. Mechanism of sepsis-induced cardiac dysfunction. Crit Care Med 2007; 35: 1599-16008.
- Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. Ann Intensive Care 2011; 6: 1-7.
- Court O, Kumar A, Parmillo J i sur. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. Critical Care 2002; 6: 500-8.

5. Via G, Prince S, Storti E. Echocardiography in the sepsis syndromes. *Critical Ultrasound J* 2011; 3: 71-85.
6. Rudiger A, Singer M. The heart in sepsis: From basic mechanisms to clinical management. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11: 187-95.
7. Carpentier J, Luyt CE, Fulla Y i sur. A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: 660-5.
8. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C i sur. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1701-06.
9. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, Huertos-Ranchal MJ. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev* 2011; 3: 163-83.
10. Celes MRN, Prado CM, Rossi MA. Sepsis: Going to the heart of the matter. *Pathobiology* 2013; 80: 70-86.
11. Sharley SW, Shear W, Hodges M i sur. Reversible myocardial contraction anomalies in patients with acute noncardial illness. *Chest* 1998; 114: 98-105.
12. Ruiz-Bailen M, Aguayo-Hoyos E, Lopez-Martinez A i sur. Reversible myocardial dysfunction, a possible complication in critically ill patients without heart disease. *J Crit Care* 2003; 18: 245-52.
13. Ozier Y, Gueret P, Jardin F i sur. Twodimensional echocardiographic demonstration of acute myocardial depression in septic shock. *Crit Care Med* 1984; 12: 596-9.
14. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A i sur. Left ventricular performances in septic shock, reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 1985; 110: 402-9.
15. Poelaert J, Declerck C, Vogelares D i sur. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Int Care Med* 1997; 23: 553-60.
16. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP i sur. Clinical utility of Doppler echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the estimation of left ventricular filling pressure: A comparative simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation* 2000; 102: 1788-94.
17. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P i sur. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: Impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1796-02.
18. McLean AS, Huang SJ, Nalos M i sur. The confounding effects of age, gender, serum creatinine and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2611-18.
19. Altman DR, Korte W, Maeder MT i sur. Elevated cardiac troponin I in sepsis and septic shock: No evidence for thrombus associated myocardial necrosis. *PLoS ONE* 2010; 5(2): e9017.
20. De Backer D, Scolletta S. Clinical management of the cardiovascular failure in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11: 222-42.
21. Leung S, Pokharel R, Gong MN. Statins and outcomes in patients with bloodstream infection. A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2012; 40: 1064-71.

## S U M M A R Y

### SEPTIC CARDIOMYOPATHY

J. VINCELJ<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Diseases, Clinical Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Zagreb, Dubrava University Hospital, Zagreb, <sup>2</sup>University of Applied Health Studies, Zagreb,

<sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University, School of Medicine, Osijek, Croatia

Septic cardiomyopathy is a reversible myocardial dysfunction in patients with sepsis. Depression in myocardial contractility is detected in more than 40% of patients with severe sepsis or septic shock. Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD) is one of the main predictors of poor outcome in patients with sepsis. Mortality rate in patients with sepsis and SIMD is 70%-90%, while it is only 20% in patients without SIMD. SIMD is characterized by ventricular dilatation, decreased ejection fraction, less response to fluid replacement and catecholamines. It is reversible within 7-10 days. Many extracellular and intracellular mechanisms and mediators included in the regulation of the heart muscle cell contraction may contribute to septic cardiomyopathy. The underlying cause is disorder in communication between the intracellular contractile apparatus and extracellular matrix, resulting in attenuation of the myocardial contraction. Hemodynamic monitoring, ECG, transthoracic and transesophageal echocardiography, and various laboratory tests are used in the diagnostic work-up. There are several therapeutic interventions such as infection control, optimization of hemodynamic parameters, adequate volume resuscitation, inotropic drugs, transfusion of blood derivatives, and statins. However, for now, there is no efficient therapy for septic cardiomyopathy. The management of SIMD includes cardioprotective therapy, etiologic treatment of sepsis and septic shock, and supportive measures.

**Key words:** septic cardiomyopathy, myocardial dysfunction, echocardiography

## SEPSA U OPSTETRICIJI

ALEKSANDRA JOKIĆ

*Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju,  
reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska*

Sepsa u trudnoći i puerperiju još uvijek je značajan uzrok smrtnosti majki u zemljama u razvoju, a u zadnjem desetljeću primjećuje se i njezin porast u razvijenim zemljama. Često je podmuklog tijeka i stanje pacijentice može se brzo pogoršati od punog zdravlja do razvoja septičnog šoka s multiplim organskim disfunkcijskim sindromom i smrti u roku od nekoliko sati. Neki smrtni ishodi se nažalost neće moći spriječiti ali rana dijagnoza i promptna terapija mogu poboljšati ishod i preživljjenje.

**Ključne riječi:** sepsa, opstetrička sepsa

**Adresa za dopisivanje:** Aleksandra Jokić, dr. med.  
 Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju  
 i intenzivno liječenje  
 Klinička bolnica Sveti Duh  
 Sveti Duh 64  
 10 000 Zagreb, Hrvatska  
 E-pošta: aleksandra.jokic3@gmail.com

### UVOD

Sepsa je još uvijek jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u današnjem svijetu. U Sjedinjenim Američkim Državama od sepse godišnje umire oko 215 000 pacijenata, a godišnji troškovi liječenja penju se na 17,6 bilijuna dolara (1). Opstetrička sepsa, tj. sepsa koja se javlja za vrijeme trudnoće i babinja (do 42 dana nakon poroda), nije česta, ali je potencijalno fatalna komplikacija. Uzroci sepse u trudnoći i puerperiju mogu biti opstetrički (povezani s trudnoćom) i neopstetrički, a opstetrički se dijele na one podrijetlom iz genitalnog trakta ili iz drugih organa.

### MORTALITET MAJKI

Maternalna smrt je smrt žene u trudnoći ili unutar 42 dana od završetka trudnoće bez obzira na trajanje i sijelo trudnoće, od bilo kojeg uzroka povezanog ili pogoršanog trudnoćom ili njezinim tretmanom, isključujući incidentne uzroke (definicija Svjetske zdravstvene organizacije). Maternalna smrtnost veliki je problem u zemljama u razvoju u kojima i danas žene

umiru u prevelikom broju. Stoga je Svjetska zdravstvena organizacija 1990. g među svojih 8 milenijskih razvojnih ciljeva (*Millennium Development Goals*) kao peti cilj zadala poboljšanje zdravlja majki. Zadatak je smanjiti maternalnu smrtnost za 75 % do 2015. g. Do sada je smrtnost smanjena za 47 %, te je 2010. g. u svijetu za vrijeme trudnoće i babinja umrlo 287 000 žena. Najčešći uzroci maternalne smrti su krvarenje, infekcija, visoki krvni tlak, abortus u nekontroliranim uvjetima i opstrukcija u porodu.

Prema statističkoj analizi uzroka maternalne smrtnosti koju su 2006. g. u *Lancetu* objavili Kahn i sur. od infekcije odnosno sepse u Africi je umrlo 9,7 % od ukupnog broja umrlih žena, u Aziji 11,7 %, a u Latinskoj Americi 7,7 %. U razvijenom svijetu infekcija i sepsa su uzrok smrti u 2,1 % od ukupnog broja umrlih žena u trudnoći i puerperiju (2).

U razvijenim zemljama incidencija sepse i septičkog šoka u opstetričkih pacijentica je u zadnjih 10 godina u porastu, a vjerojatan je i njezin daljnji porast. Trudnoća u žena starijih od 40 godina danas je znatno češća nego prije samo jednog desetljeća. Uznapredovala dob majke povećava mogućnost bolesti kao što

su debljina, dijabetes melitus, placenta previja i abrupcija placente. Također su češće i multifetalne gestacije zbog dostupnosti asistiranih reproduktivnih tehnologija. Višeplodna trudnoća povećava vjerojatnost invazivnih postupaka što opet povećava rizik septičkih komplikacija.

Britanski *Center for Maternal and Child Enquiries* redovito objavljuje nacionalno izvješće o maternalnoj smrtnosti u Velikoj Britaniji za trogodišnje razdoblje od 1957. godine. Zadnje izvješće je objavljeno 2011. godine i odnosi se na razdoblje 2006.-2008. godine. Prema tom izvješću, unatoč trendu pada ukupne smrtnosti, primijećuje se porast broja žena umrlih od sepse te je tako sepsa postala vodeći uzrok mortaliteta majki u toj zemlji. Od sepse je u Velikoj Britaniji od 2006. do 2008. g. umrlo 29 žena na 2 291 493 trudnoća, što je porast od 0,85 u prošlom trogodišnjem razdoblju na 1,15 umrlih od sepse na 100 000 trudnoća. U 21 od 29 umrlih žena sepsa je nastala nakon 24. tjedna trudnoće, a u većine (20) tek nakon poroda (3).

## RIZIČNI FAKTORI I UZROCI OPSTETRIČKE SEPSE

Rizične faktore za razvoj opstetričke sepse možemo podijeliti na opstetričke faktore i faktore povezane s pacijentom (tablica 1).

**Tablica 1.**

*Rizični faktori za razvoj opstetričke sepse*

<b>Opstetrički faktori</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amniocenteza i drugi intrauterini invazivni postupci</li> <li>• Cerclage</li> <li>• Prolongirana ruptura plodnih ovoja</li> <li>• Prolongirani porod s multiplim vaginalnim pregledima (&gt;5)</li> <li>• Vaginalna trauma</li> <li>• Carski rez</li> <li>• Retencija produkata začeća nakon poroda ili abortusa</li> </ul>
<b>Faktori povezani s pacijentom</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debljina</li> <li>• Intolerancija glukoze/dijabetes</li> <li>• Poremećaj imuniteta</li> <li>• Anemija</li> <li>• Vaginalni iscijedak</li> <li>• Infekcija zdjelice u anamnezi</li> <li>• Infekcija streptokokom grupe B u anamnezi</li> </ul>

Uzroke sepse u opstetriciji dijelimo na opstetričke i neopstetričke (tablica 2).

**Tablica 2.**

*Uzroci opstetričke sepse*

<b>Opstetrički uzroci:</b>
Porijeklom iz genitalnog trakta
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korioamnionitis</li> <li>• Endometritis</li> <li>• Septički abortus</li> <li>• Infekcija rane nakon carskog reza, epiziotomije, vaginalne ozljede</li> </ul>
Porijeklom iz drugih organa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekcija donjeg urinarnog trakta</li> <li>• Pijelonefritis</li> <li>• Mastitis/apsces dojke</li> <li>• Septični zdjelični tromboflebitis</li> </ul>
<b>Neopstetrički uzroci</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonija</li> <li>• TBC</li> <li>• HIV</li> </ul>

U ranoj trudnoći najčešći uzrok sepse je septički abortus odnosno prekid trudnoće. Carski rez i danas predstavlja 5-20 puta veći rizik za razvoj infekcije u odnosu na vaginalni porod (4). Nakon vaginalnog poroda najčešći su uzroci infekcije mastitis i infekcija urinarnog trakta (5). Zbog pritsika gravidnog uterusa dolazi do dilatacije uretera i bubrežne čašice, a zbog djelovanja progesterona usporava se peristaltika uretera i povećava kapacitet mokraćnog mjehura te dolazi do urinarne staze. Ove promjene u trudnoći dovode do povećane osjetljivosti na urinarne infekcije i urosepsu.

Genitourinarni trakt naseljavaju brojni mikroorganizmi, ali nisu svi uzročnici sepse. Analiza uzročnika smrти od sepse u zadnjih 20 godina u Velikoj Britaniji prikazana je u tablici 3 (6).

**Tablica 3.**

*Najčešći mikrobiološki uzročnici maternalne smrти u Velikoj Britaniji od 1991. do 2008.*

	Ukupni broj pacijentica
β hemolitički streptokok Lancefield grupe A	35
<i>Esherichia coli</i>	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17
HIV	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	10
Streptokok nespecificirani	8
<i>Clostridium species</i>	5
β hemolitički streptokok Lancefield grupe B	5
TB	6
<i>Pseudomonas</i>	4
<i>Proteus species</i>	4
Meningokok	3
<i>Toxoplasmosis</i>	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	2
<i>Varicela</i>	2

Prema zadnjem britanskom izvješću o maternalnoj smrtnosti (3), najčešći uzročnik smrti od sepsa u toj zemlji bio je β-hemolitički streptokok grupe A (GAS - *Group A Streptococcus*). β-hemolitički streptokok grupe A poznati je uzročnik angine, šarlaha, nekrotizirajućih infekcija mekog tkiva te u prošlosti pogubne puerperalne sepsa od koje su umrle mnoge rodilje. Sredinom 19. stoljeća Ignac Semmelweiss je uočio da se bolest prenosi kontaktom te je zahtijevao da se prije pregleda rodilje ruke Peru u klornoj otopini. Ova mjera smanjila je maternalni mortalitet sa 5 na 1,3 %. Otkrićem antibiotika 40-tih godina 20. stoljeća incidencija se puerperalne sepsa značajno smanjuje sve do kraja 80-tih godina 20. stoljeća kada se počinje primjećivati njezina pojačana učestalost (7). Zbog porasta učestalosti i virulencije β-hemolitičkog streptokoka grupe A u populaciji 1995. g. osnovana je radna grupa pri SZO, a 2002. g. program *Eurosurveillance* koji istražuje uzroke ove pojave. Ova bakterija se može naći u normalnoj flori ženskog genitalnog trakta, ali se kolonizacija smatra relativno rijetkom (0,03 %), a prisutnost bakterije nije sama po sebi dovoljna da izazove bolest (4). Međutim, 5-30 % ljudi u općoj populaciji su asimptomatski nosioci streptokoka grupe A na koži i ždrijelju, a naročito djeca i starije osobe. Lako se širi direktnim kontaktom i kapljičnim putem i javlja se sezonski, od prosinca do travnja. Sve žene koje su u Velikoj Britaniji u trogodišnjem razdoblju umrle od sepsa uzrokovane streptokokom grupe A imale su ili radile s malom djecom, a neke su imale respiratornu infekciju. Poznato je da ova bakterija prolazi i kroz intaktne membrane.

Tablica 4.

Klinički znakovi i simptomi opstetričke sepsa.

Simptomi	
Opći	Specifični
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vrućica</li><li>• Proljev</li><li>• Povraćanje</li><li>• Umor</li><li>• Bol u grlu</li><li>• Ubrzano disanje</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Preuranjene kontrakcije</li><li>• Abdominalna bol</li><li>• Atonija uterusa</li><li>• Mastitis</li><li>• Vaginalna sekrecija</li></ul>
Znakovi	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiper ili hipotermija (<math>&gt;38</math> ili <math>&lt;36^{\circ}\text{C}</math>)</li><li>• Smrt čeda/abnormalni fetalni srčani otkucaji</li><li>• Tahikardija (<math>&gt;100/\text{min}</math>)</li><li>• Tahipneja (<math>&gt;20</math> udihova/min)</li><li>• Leukocitoza i neutrofilija ili neutropenija</li><li>• Porast CRP-a</li><li>• Povišeni laktati</li><li>• Znakovi multiorganskog zatajenja: hipoksemija, hipotenzija, hladne okrajine, oligurija</li></ul>	

## DIJAGNOZA

Najčešći simptomi koji se javljaju kod opstetričke sepsa su visoka temperatura (iznad  $38^{\circ}\text{C}$ ) sa zimicom odnosno tresavicom i bez nje, a u slučaju uznapredovale sepsa moguća je i hipotermija s temperaturom ispod  $36^{\circ}\text{C}$ . Često se javljaju proljev i povraćanje, anksioznost i vaginalna sekrecija. Često je prisutna abdominalna odnosno perinealna bol koja nije u skladu s tipom poroda koji je žena imala i svaka bol koja traje duže nego je očekivano mora pobuditi našu sumnju. Zatim se javljaju još tahikardija, tahipnea, hipotenzija i drugi znakovi hipoperfuzije (tablica 4).

Prepoznavanje sepsa u trudnoći a pogotovo pri porodu, može biti vrlo zahtjevan zadatak. Naime, zbog fizioloških promjena u trudnoći imamo porast srčanog udarnog volumena, srčane frekvencije i perifernu vazodilataciju koja je karakteristična za inicijalnu fazu sepsa. Osim toga, žena je u porodu anksiozna, nerijetko ima povišenu temperaturu, naročito kod prolongiranog poroda, može i pojačano krvariti što opet izaziva tahikardiju i pad krvnog tlaka. Sve to upućuje na poteškoće na koje nailazimo u prepoznavanju opstetričkih pacijentica sa sepsom.

## Dijagnostičke pretrage

Kod kliničke sumnje na sepsu treba učiniti rutinske laboratorijske pretrage: kompletna krvna slika, CRP, koagulogram, acidobazni status i laktati. Važno je odmah uzeti krv za hemokulturu kao i što više uzoraka za mikrobiološke pretrage i majke (npr. bris vagine, placente, grla) i djeteta (koža, uho, ždrijelo) kao i uzorak majčinog mlijeka. Uobičajene laboratorijske vrijednosti koje su karakteristične za sepsu ne moraju biti primjenjive u trudnica i rodilja. Naime, u trudnoći a naročito porodu, broj leukocita je povišen i nema sigurnog dokaza o tome koliko je potrebno vremena da se normalizira nakon poroda. Na osnovi iskustva može se reći da broj leukocita koji ostaje povišen odnosno ne opada unutar tjedan dana nakon poroda mora pobuditi našu sumnju.

Brojni su biomarkeri koji se danas koriste u sepsi, a mnogi su još u fazi istraživanja. Najčešće se koriste CRP, prokalcitonin i laktati. Nijedan nije idealan, ali nam pomaže barem u identifikaciji kritično bolesnih septičnih pacijenata koji će zahtijevati opsežniji monitoring tako da se njihovo stanje što prije dijagnosticira i liječi, što je kod sepsa od enormne važnosti. Prokalcitonin se pokazao specifičnim biljem bakterijske infekcije, ali meta-analize o njegovoj ulozi kao biomarkera sepsa dovele su do konfliktnih rezultata (9,10). Niska razina prokalcitonina se može koristiti

kao vodič za diskontinuiranje empirijskih antibiotika u septičnih pacijenata kod kojih nema drugih dokaza da se radi o bakterijskoj infekciji (11).

U intenzivnim jedinicama razina laktata u krvi se koristi kao indirektni biljeg tkivne hipoksije. Nekoliko je nedavnih studija pokazalo snažnu prognostičku vrijednost laktata u sepsi i septičkom šoku (12), te se kao cilj resuscitacije u septičkom šoku preporučuje normalizacija laktata u krvi (13). Preporučeni interval mjerjenja razine laktata u krvi je 2-6 sati (14).

Upotreba tih biomarkera u dijagnozi teške sepse i septičkog šoka kao i korelacija s mortalitetom u trudnica nije istražena.

## SPECIFIČNOSTI TERAPIJE

### *Antibotska terapija*

Antibotska terapija u opstetričkoj sepsi mora biti promptna, unutar jednog sata od prepoznavanja i u adekvatnoj dozi intravenski, ne čekajući rezultate mikrobioloških pretraga. Pitanje vrste antibiotika je vrlo kompleksno zbog mirijade mikroorganizama koji naseljavaju ginekološki trakt žene i preporučuje se što ranija konzultacija mikrobiologa. Preporuke britanskog Centra za istraživanje majke i djeteta (CMACE) prikazane su u tablici 5. Antibotsku terapiju potrebno je reevaluirati na dnevnoj bazi kako bi se optimizirala aktivnost, prevenirala rezistencija te reducirali toksičnost i troškovi liječenja. Ako se identificira specifični uzročnik, primjenjuje se antibiotik užeg spektra prema antibiogramu. Od ne manje važnosti je i trajanje davanja antibiotika, koje ne smije biti kraće od 7-10 dana, ali će ponekad biti potrebno i znatno duža primjena, naročito kod infekcija u maloj zdjelici koje mogu biti vrlo duboke s teško drenirajućim mjestom infekcije, te kod neutropeničnih bolesnica. Nisu rijetki slučajevi kad je potrebno davanje antibiotika i po 20 ili više dana.

**Tablica 5.**

*Preporučena intravenska antibiotska terapija u opstetričkoj sepsi.*

#### **Kada je uzročnik nepoznat, a žena nije kritično bolesna:**

- Co-amoksiklav 1,2 g/8 h ili cefuroksim 1,5 g/8 h ili cefotaksim 1-2 g/8 ili 6 h plus metronidazol 500 mg/8 h
- Kod alergije na penicilin ili cefalosporine: klaritromicin 500 mg/12 h ili klindamicin 600 mg-1,2 g/8 ili 6 h plus gentamicin

#### **Kod teške sepse ili septičkog šoka:**

- Piperacilin-tazobaktam 4,5 g/8 h ili ciproflokacin 600 mg/12 h plus gentamicin 3-5 mg/kg/dan podijeljeno u doze svakih 8 sati
- Karbapenem npr. meropenem 500 mg-1g/8 h ± gentamicin
- Metronidazol 500 mg/8h radi pokrivanja anaerobnih uzročnika
- Ako se sumnja na streptokoknu sepsu grupe A klindamicin 600 mg-1,2 g 3-4 x(dan učinkovitiji je od penicilina, jer inhibira produkciju egzotoksina)
- Ako postoji rizik MRSA-septikemije dodati teikoplanin 10 mg/kg/12 h za 3 doze, a zatim 10 mg/kg/24 h, ili linezolid 600 mg/12 h. Nadoknada tekućine

Davanje infuzija važan je dio liječenja sepse. To može biti veliki izazov kod trudne žene koja je zbog fizioloških promjena u trudnoći ionako preopterećena tekućinom. Volumen krvi u trudnoći poraste do 45 % i to u većoj mjeri zbog porasta volumena plazme (55 %) nego volumena eritrocita. Porast počinje već u ranoj trudnoći, naglo raste u drugom tromjesečju i usporava u trećem tromjesečju. Zbog toga u trudnoći imamo tzv. fiziološku anemiju trudnoće. Davanje infuzija biti će još zahtjevnije u slučaju preeklampsije kada dolazi do disfunkcije endotelnih stanica i generaliziranih edema. Također treba uzeti u obzir i u porodu često primjenjivane lijekove kao što su oksitocin i prostaglandini zbog njihovih nuspojava koje mogu također promovirati razvoj plućnog edema. Oksitocin, tj. njegov sintetski analog Syntocinon ima antidiuretsko djelovanje, a može izazvati i prolazni pad tlaka s refleksnom tahikardijom. Prostaglandin 15-metil PGF<sub>2α</sub> (Hemabate) povećava sistemski i plućni vaskularni otpor, te može prouzrokovati bronhokonstrikciju i hipoksemiju (15).

Sve navedeno implicira potrebu promptog uvođenja hemodinamskog monitoringa, pažljivog praćenja balansa tekućina, te liječenja u jedinicama intenzivne nege od strane iskusnog tima koji se sastoji od anesteziologa, intenzivista te opstetričara, a po potrebi i drugih specijalista.

#### **Eliminacija izvora infekcije**

Otkrivanje izvora infekcije je prioritet i ako je potrebna kirurška intervencija bolje ju je učiniti što ranije, pod uvjetom da je pacijentica dovoljno stabilna da može podnijeti anesteziju i operaciju. Nekrotizirajući fascitični i nekrotizirajući vaginitis su kirurške hitnosti. Uvijek se preporučuje kirurška konzultacija radi isključivanja neginekoloških uzroka tkivne nekroze kao što je apsces crvuljka ili gušterače, odnosno infarkt crijeva.

Ako je uterus izvor postnatalne infekcije, treba isključiti retenciju placente ultrazvukom i po potrebi učiniti eksploraciju materišta. Kompjuterizirana tomografija je također korisna pretraga, ali magnetska rezonancija bolje prikazuje meka tkiva.

## ZAKLJUČAK

Sepsa je kompleksna, još uvijek nedovoljno razjašnjena, često podmuklog tijeka i veliki je izazov za prepoznavanje i liječenje. Neke bolesnike nažalost nećemo moći izlječiti, ali uvijek ima prostora za poboljšanja.

Što zdravstveni radnici mogu učiniti da se smanji smrtnost od sepse?

1. Važnost osobne higijene. Potrebno je informirati trudnice i porođene žene o važnosti pranja ruku i mijenjanja ručnika za osobnu higijenu kako bi se izbjegla kontaminacija perinealnog područja, naročito u slučaju da sama žena ili netko iz obitelji imaju respiratornu infekciju.
2. Važnost kontinuirane edukacije. Svi zdravstveni radnici koji se brinu za trudnice i žene nakon poroda bi trebali imati redovite treninge odnosno edukacije iz ranog prepoznavanja abnormalnih vitalnih znakova i teških bolesti.
3. Upotreba protokola i smjernica npr. smjernice kampanje *Surviving Sepsis* i koncept *Care Bundles*. *Care Bundle* je skup komponenti na temelju dokaza (*evidence-based*) koje ako se implementiraju zajedno mogu dovesti do boljeg ishoda liječenja nego ako se primijene pojedinačno.

Svaka se *Care Bundle* sastoji od ne više od 3 do 5 komponenti, jer veći broj smanjuje vjerojatnost njihovog provođenja, a moraju se provesti više od 95 % da bi bile učinkovite. Također se moraju provesti unutar određenog vremenskog okvira („zlatni sat“).

*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* preporučuje upotrebu smjernica i protokola kampanje u opstetriciji *Surviving Sepsis* (16). Kampanja *Surviving Sepsis* kao suradnja između *European Society of Intensive Care Medicine*, *Society of Critical Care Medicine* i Forum-a *International Sepsis* od 2002. g. ima za cilj poboljšati ishod sepse (17), a opisala je dvije vrste *Care Bundles* koje treba ispuniti odmah ili unutar 6 sati i koje značajno poboljšavaju prognozu sepse (18):

- 1) Izmjeriti razinu laktata;
- 2) Uzeti hemokulture prije davanja antibiotika;

- 3) Dati antibiotik širokog spektra unutar jednog sata prema lokalnom protokolu;
- 4) Primijeniti 30 mL/kg kristaloida kod hipotenzije ili laktata  $>4$  mmol/L;
- 5) Dodati vazopresore (ako hipotenzija ne reagira na nadoknadu tekućine) da bi se održao srednji arterijski tlak (MAP)  $\geq 65$  mm Hg;
- 6) Kod perzistentne hipotenzije (septički šok) ili razine laktata  $>4$  mmol/L:
  - izmjeriti centralni venski tlak (CVT)
  - izmjeriti centralnu vensku saturaciju kisika ( $ScvO_2$ )
- 7) Izmjeriti laktate, ako je inicijalna razina bila povišena; Cilj: CVT  $\geq 8$  mmHg,  $ScvO_2 \geq 70\%$  i normalizacija laktata.

Naglašena je važnost timskog rada. Liječenje sepse je timski rad iskusnih specijalista intenzivne medicine, anestezijologa i opstetričara, a po potrebi i drugih, npr. kirurga.

Naglašena je važnost antibiotske terapije. Davanje antibiotika unutar jednog sata od prepoznavanja bolesti i to intravenski i u odgovarajućoj dozi iznimno je važno, jer je dokazano da svaki sat odgađanja smanjuje šanse za preživljjenje.

## LITERATURA

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 1303-10
2. Kahn KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006; 367: 1066-74.
3. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mother's Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer (2006-08). The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG 2011; 118 (Suppl. 1): 1-203
4. Smaill FM, Gyte GML. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. Cochrane Database Syst Rev(1):CD007452.
5. Yokoe DS, Christiansen CL, Johnson R i sur. Epidemiology of and surveillance for postpartum infections. Emerg Infect Dis 2001; 7: 837-41.
6. Lucas DN, Robinson PN, Nel PR. Sepsis in obstetrics and the role of the anesthetist. International J ObstetAnaesth 2012; 21: 56-67.

7. Nathan L, Leveno KJ. Group A Streptococcal Puerperal Sepsis: Historical Review and 1990s Resurgence. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1994; 1: 252-5.
8. Mason KL, Aronoff DM. Postpartum Group A Streptococcus Sepsis and Maternal Immunology. *Am J Reprod Immunol*. 2012; 67: 91-100.
9. Uzzan B, Cohen R, Nicholas P, Cucherat M, Peret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1996-2003.
10. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 210-7.
11. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Suppl 2) : 33-40.
12. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaiesky DF i sur. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670-7.
13. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ i sur. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 752-61.
14. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011; 19: 74.
15. Bucklin BA, Gambling DR, Wlody DJ. A Practical Approach to Obstetric Anesthesia. Lippincott, Williams and Wilkins, 2009.
16. Maternal Collapse in Pregnancy and the Puerperium, Green top guideline No 56. GTG56.pdf accesed June 2011
17. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR i sur. Surviving Sepsis Campaign. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38: 364-74.
18. Gao F, Melody T, Daniels R, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005; 9: 764-70.

## S U M M A R Y

### OBSTETRIC SEPSIS

A. JOKIĆ

*Sveti Duh University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb, Croatia*

Obstetric sepsis is still a significant cause of maternal mortality in developing world, and in the last decade, an increasing number of cases have also been recorded in developed countries. Its onset can be insidious and patients can deteriorate from well-being to development of septic shock with multiple organ dysfunction syndrome and death in a few hours. Unfortunately, some deaths are unavoidable, but early diagnosis and prompt therapy can improve outcome and survivability.

**Key words:** sepsis, obstetrics

## NUTRICIJSKA POTPORA BOLESNIKA U SEPSI

SLAVICA NAUMOVSKI-MIHALIĆ\*

*Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska*

Sepsa je globalni rastući problem s velikim zdravstvenim troškovima. Stoga je važno na vrijeme započeti liječenje. Nutricijska potpora je temeljni element svake moderne terapije sepse. Enteralna prehrana ima prednost pred parenteralnom prehranom jer sprječava translokaciju bakterija u sistemski krvotok i time smanjuje broj infekcija. Adekvatna i rana nutritivna potpora pacijenata ima direktni utjecaj na ishod liječenja.

**Ključne riječi:** sepsa, prehrana

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Slavica Naumovski-Mihalić, prim., dr. med.\*

E-pošta: s.naumovskimihalic@gmail.com

.....  
\*U mirovini

### UVOD

Sepsa, kao česti uzrok morbiditeta i mortaliteta, veliki je problem globalnog karaktera. Učestalost sepse se u posljednjih deset godina više nego udvostručila, pa je ona sada jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu (1). Stopa smrtnosti progresivno raste kako se bolest pogoršava. Do povećanog broja oboljelih posljednjih godina doveli su mnogi faktori, a to su kronične bolesti, sve starija populacija, porast broja oboljelih od malignih bolesti, razni invazivni dijagnostički postupci, ali i nekontrolirana upotreba antibiotika (2). Bolesnici sa sepsom su heterogena skupina bolesnika s različitim bolestima. Oni maju učestalu incidenciju multi-organskog zatajenja (MOZ), često su imunokompromitirani, neki su na mehaničkoj ventilaciji ili dijalizi, a većina ih ima poremećenu funkciju probavnog trakta. Stoga je vrlo važno na vrijeme postaviti dijagnozu sepse, utvrditi mikrobiološke uzročnike te na vrijeme započeti liječenje. Nutricijska potpora je temeljni element moderne terapije sepse, s obzirom da hospitalizirani bolesnici tijekom 3-4 dana nakon prijma, razvijaju energetski deficit, koji uzrokuje više faktora. To su metabolički stres, zakašnjelo započinjanje hranjenja, neadekvatno određene kalorije, kronične bolesti, gastrointestinalne poteškoće, moždani udar, depresija, te dob bolesnika. Zajedničke značajke takvih bolesnika su: gubitak apetita, smetnje gutanja i malapsorpcija (3,4).

Prema procjeni uhranjenosti, naravi bolesti, planiranim dijagnostičkim i terapijskim postupcima kao i planiranoj ili pretpostavljenoj duljini liječenja određuje se nutritivna potpora u bolesnika. Postoje preporuke i smjernice sastavljene od različitih profesionalnih organizacija: Američkog društva za kliničku prehranu (ASPEN), Kanadske skupine za intenzivnu medicinu, Europskog društva za kliničku prehranu (ESPEN), te Austrijsko-njemačkog društva za kliničku prehranu (AKE-DGEM). Međutim, ni jedan protokol ne daje praktični savjet kako održati homeostazu tijekom nutricijske potpore u septičnog bolesnika te kako riješiti aktualni klinički problem.

### NUTRICIJSKA POTPORA

Nutricijska potpora obuhvaća sve oblike prehrane bolesnika, tj. uobičajenu peroralnu prehranu, dijetne modifikacije i pripravke te enteralnu i parenteralnu prehranu. Primarni cilj prehrane je osigurati dostatan unos hrane i vode te time osigurati energetske potrebe i sve esencijalne nutrijente nužne za metaboličke potrebe organizma, a koje ovise o fazi bolesti i dobi bolesnika. Nadalje, cilj nutricijske potpore je porast apetita i količine resorbirane hrane, poboljšanje imunološkog statusa, omogućavanje primjene antitumorskog liječe-

nja i podnošenja takvog liječenja, poboljšanje kvalitete života te zadovoljstvo bolesnika i bolesnikove obitelji (5,6). Pri odabiru nutričijske potpore septičnog bolesnika treba voditi računa o kontroli unosa nutrijenata, složenim reakcijama nutrijenata s različitim organskim sustavima i o sindromu ponovnog hranjenja (SPH), tzv. „refeeding“ sindromu (od engl. *refeeding syndrome*) pri kojem je bolesnik zbog prethodno značajno smanjenog unosa hrane izložen riziku različitih komplikacija.

Skupine s visokim rizikom razvoja komplikacija povezanih s prehranom su bolesnici s vrlo visokim ili niskim indeksom tjelesne mase (ITM), stariji bolesnici, oni koji prolongirano gladuju, bolesnici s teškim fiziološkim oštećenjima kao i bolesnici u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) čije stanje zahtijeva potporu različitih organskih sustava. Prolongirani energetski deficit u septičnih bolesnika uzrokuje veću incidenciju infekcija, otežano cijeljenje rana, lošiju funkciju respiratornih mišića, produženu mehaničku ventilaciju, produženu antibiotsku terapiju, produženi boravak u JIL-u i u bolnici, povećan mortalitet i morbiditet, te povećane troškove liječenja (7).

#### Enteralna prehrana (EP)

Tijekom proteklih dvaju desetljeća dogodile su se značajne promjene na području kliničke prehrane, a to je dovelo do velikog razvoja enteralne prehrane (EP), kako nutritivnih pripravaka (otopina, formula) tako i svih pratećih pomagala (sonde, infuzijske pumpe i dr.) (9). Enteralna prehrana modulira upalne procese i reakcije akutne faze, daje podršku metabolizmu ciljnih organa, održava funkciju i strukturu stanica sluznice probavnog trakta, pomaže anabolizam, održava esencijalnu gastrointestinalnu funkciju, pojačava imunološku funkciju crijeva, sprječava bakterijsku translokaciju, poboljšava klinički ishod i kvalitetu života, a i jeftinija je u odnosu na parenteralnu (10). Enteralni pripravci dijele se na monomerne, oligomerne i polimerne. Osnovna razlika je u veličini, odnosno količini i vrsti prisutnih molekula. Sukladno tome, pripravci koji sadrže veliki broj molekula koje su ujedno i manje molekularne mase, imaju veću osmolarnost te stoga mogu prouzročiti nuspojavu poput proljeva. Polimorfne formule nutritivno su uravnotežene te se primjenjuju kao komercijalni enteralni pripravci u bolnicama ili za kućnu enteralnu prehranu. Većina polimernih pripravaka ima 1 kcal/mL. One ne sadrže laktozu, imaju malu osmolarnost te stoga prihvatljuju učestalost nuspojava. Brojni polimorfni pripravci prilagođeni su potrebama u posebnim patološkim stanjima (11). Imunomodulatorne enteralne formule sadrže jednu ili više imunomodulacijskih komponenti kao što su arginin, glutamin, omega-3 masne kiseline, nukleotidi i antioksidansi (12). One imaju učinak na

imunološki sustav jer povoljno djeluju na rast, diferencijaciju i funkciju limfocita, makrofaga i granulocita, pomažu cijeljenju rana, poboljšavaju sintezu proteina i dr. (13,14). Postoje i visokokalorični pripravci (sadrže 2 kcal/mL) koji su pogodni za primjenu pacijentima koji zahtijevaju restrikciju tekućine, poput pacijenta s izraženim nakupljanjem tekućine, kongestivnim zatajenjem srca, zatajenjem bubrega i ascitesom. Također, korisni su i u pacijenata s visokim energetskim potrebama, kod cikličkog i prekonočnog hranjenja ili za hranjenje metodom bolusa. Enteralna prehrana može dovesti do komplikacija kao što su pomak, ispadanje ili začepljenje sonde, proljev, grčevi, mučnina, nadutost, regurgitacija, aspiracija, nozokomijalne infekcije te razne metaboličke abnormalnosti. Međutim, svakodnevnim pažljivim praćenjem bolesnika kao i kontrolom laboratorijskih parametara moguće je na vrijeme spriječiti navedene komplikacije.

#### NA ŠTO UPUĆUJU ESPEN SMJERNICE?

ESPEN smjernice za enteralnu prehranu bolesnika koji se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja objavljene su 2006. godine. Septični bolesnici samo su dio, iako značajan, navedene populacije. Kod svih kritično oboljelih koji su hemodinamski stabilni i imaju funkcionalnu gastrointestinalnu trakt, a kod kojih se ne očekuje da će moći početi s punom oralnom prehranom unutar 3 dana - preporuča se započeti enteralnu prehranu unutar 24 h. Nema apsolutne preporuke o kalorijskom unosu već se smatra da ga treba prilagoditi tijeku bolesti i toleranciji gastrointestinalnog trakta. Općenito, smatra se da kalorijski unos veći od 20-25 kcal/kg tjelesne težine (TT)/dan, za vrijeme akutne, odnosno inicijalne faze bolesti, može biti povezan s lošijim ishodom. U vrijeme faze oporavka trebalo bi dati 25-30 kcal/kg TT/dan. Teško pothranjeni pacijenti trebaju dobiti 25-30 kcal/kg TT/dan, a ako se to ne može postići enteralnim putem, treba im dodati i parenteralnu prehranu. Nije nađena značajna razlika u učinkovitosti između jejunalnog i gastričnog hranjenja, kao ni formulacije enteralne hrane koje se temelje na peptidima u odnosu na one koje sadrže cijele proteine. Imunomodulacijske formule (obogaćene argininom, nukleotidima i ω-3 masnim kiselinama) ne preporučuju se pacijentima s teškom sepsom jer mogu biti potencijalno štetne, ali su bolje u odnosu na standardne kod pacijenata s „blagim“ oblicima sepsa (APACHE II <15), pacijenata s ARDS-om, traumom i stanjem nakon elektivne operacije gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Glutamin se može dodati pacijentima s opeklinama i s traumom. Elemente u travgovima (Cu, Se i Zn) pacijentima s opeklinama treba dodati u dozama višima od standardnih (15).

## JOŠ NEŠTO O ENTERALNOJ PREHRANI

Važno je napomenuti da je ranijih godina enteralna prehrana bila kontraindicirana u bolesnika koji su dobivali vasopresore zbog njihovog djelovanja na splanhničku cirkulaciju. Međutim, novije spoznaje upućuju da njihova upotreba u stabilnoj, ali nižoj dozi nije kontraindikacija za primjenu EP (16).

Hemodinamska nestabilnost sama po sebi, osim ako nije teška, nije kontraindikacija za EP, ako je učinjena adekvatna nadoknada volumena i postoje znakovi adekvatne tkivne perfuzije (17).

Standardna EP osigurava 49-53 % kalorija ugljikohidratima i 29-30 % mastima. EP koja sadrži niži udio ugljikohidrata, a viši masnoća osigurava 28-40 % kalorija ugljikohidratima, a 40-55 % masnoćama. Ovakav tip prehrane se razvio s idejom da se smanji stvaranje  $\text{CO}_2$ , na taj način bi kod pacijenata bio potreban manji minutni volumen da se održava adekvatna razina  $\text{PaCO}_2$  (parcijalni tlak  $\text{CO}_2$  u arterijskoj krvi) čime bi se mogla prevenirati potreba za mehaničkom ventilacijom ili smanjiti njen trajanje. Kliničke studije nisu to potvrdile, a na odgodu odvajanja od mehaničke ventilacije utjecao je ukupni prekomjerni unos kalorija (18-22).

Za većinu kritično oboljelih pacijenata preporuča se visoki unos proteina putem EP (1,2- 2 g/kg TT/d) što se temelji na rezultatima studija. Tako npr. istraživanje koje je obuhvatilo 886 mehanički ventiliranih pacijenata našlo je 50 % smanjenje 28-dnevne smrtnosti kod pacijenata koji su prehranom unijeli najmanje 1,2 g/kg TT/d proteina i postigli ciljni kalorijski unos u odnosu na one koji su samo postigli ciljni unos kalorija (22,23). Mnogo je manje jasnih podataka o tome kolika bi bila adekvatna količina proteina u enteralnoj prehrani u kritično oboljelih s bubrežnom bolesti, bilo da se radi o akutnoj ozljedi bubrega ili kroničnom bubrežnom zatajenju, odnosno akutnom pogoršanju kronične bolesti (22).

Rutinska primjena prebiotika i probiotika kao i vlakana u enteralnoj prehrani u kritično oboljelih se ne preporučuje, ali se smatra da ima smisla osigurati vitamine i elemente u tragovima no ne preporuča se prekoračiti dnevne doze. Nema podataka da bi kontinuirano ili intermitentno (bolusno) hranjenje imalo prednosti jedno pred drugim (22).

### *Parenteralna prehrana (PP)*

Parenteralna prehrana podrazumijeva unos svih potrebnih energetskih i nutritivnih sastojaka u obliku otopina u krvožilje (perifernim ili središnjim venskim putem). Bolesnika treba hraniti parenteralno kada uno-

šenje hrane na usta nije moguće ili nije iskoristivo, u stanjima sindroma kratkog crijeva, te kada je stanje bolesnika takvo da se mora točno paziti na ispunjavanje zadanih nutritivnih potreba. Ova prehrana može biti jedini način prehrane i tada to nazivamo totalnom parenteralnom prehranom (TPP) ili može nadopunjavati oralnu prehranu, odnosno prehranu putem sonde te se tada naziva djelomičnom parenteralnom prehranom. Pripravci za parenteralnu prehranu su u stvari infuzije koje mogu potpuno zadovoljiti nutritivne potrebe bolesnika, jer sadrže sve hranjive tvari potrebne organizmu. Ugradnja lipida u PN dovela je do velikog obrata u nutritiji jer su lipidi veliki izvor energije – 9 kcal/g - dok aminokiseline daju 4 kcal/g, a glukoza 3,4 kcal/g (24).

## NA ŠTO UPUĆUJU ESPEN SMJERNICE?

ESPEN smjernice za parenteralnu prehranu bolesnika koji se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja objavljene su 2009. godine. Kod svih pacijenata za koje se očekuje da neće dobiti normalnu prehranu unutar 3 dana, a enteralna prehrana je kontraindicirana ili je ne toleriraju treba uvesti parenteralnu prehranu u količini od 25 kcal/kg TT/dan. Minimalna dnevna količina ugljikohidrata (glukoze) je oko 2 g/kg TT/d. Preporuka je za održavanje razine glikemije <10 mmol/L. Više razine kao i hipoglikemija povezane su s većom učestalošću infekcija i smrtnošću. Lipidne emulzije se daju u dozi 0,7-1,5 g/kg TT tijekom 12-24 h, a dobro se podnose miješane LCT/MCT lipidne emulzije (LCT, od engl. *Long Chain Triglycerides*; MCT od engl. *Medium Chain Triglycerides*), a neke studije pokazuju njihove prednosti u odnosu na LCT sojinog ulja. Parenteralna nutritija temeljena na maslinovom ulju se dobro tolerira. Dodatak eikozapentaenoične (EPA) i dokozaheksenoične (DHA) masne kiseline u lipidne emulzije ima učinak na stanicne membrane i upalne procese. Lipidne emulzije bazirane na ribljem ulju čini se smanjuju duljinu boravka u bolnici kritično oboljelih. Aminokiseline se daju u količini 1,3-1,5 g/kg idealne TT/dan. Također je indicirano dodati glutamin u dozi 0,2-0,4 g/kg TT/d te dnevne doze vitamina i minerala u tragovima. PP se primjenjuje intravenski u tzv. 3 u 1 ili "ALL-IN-ONE bag system", a ako su osmolarnosti >850 mOsm/L potrebno ih je primjenjivati sistemom postavljenim u centralnu venu (25).

## JOŠ NEŠTO O PARENTERALNOJ PREHRANI

Pacijenti koji primaju PP imaju veći rizik za pojavu hiperglikemije, disbalansa elektrolita, porast triglicerida, disfunkciju jetre i pojavu sindroma ponovnog hranje-

nja (SPH). Također su moguće komplikacije povezane s venskim pristupom (26). Uz PP primjenjenu putem centralnog venskog katetera (CVK) češće su gljivične i bakterijske infekcije krvotoka u odnosu na pacijente koji imaju CVK, a ne primaju PP (26,27).

Povišeni trigliceridi mogu biti posljedica prekomjernog unosa lipida, prekomjernog unosa glukoze, postojećeg smanjenog klirensa lipida, akutne bubrežne ozljede i kronične bubrežne bolesti, loše kontrolirane sepse, urođenog poremećenog klirensa lipida i abnormalnosti metabolizma. Lipidi se isključuju iz terapije samo ako su trigliceridi izrazito visoki ( $>4,52$  mmol/L), a visoke koncentracije glukoze su isključene (7,28,29). U radu objavljenom 2014. god. autori su u retrospektivnom istraživanju na 38 pacijenata našli da je zamjenom masne emulzije koja se temelji na maslinovom ulju emulzijom koja se sastoji od ulja iz više izvora, došlo do smanjenja hipertrigliceridemije (30).

U istraživanju Meerssemana i sur. objavljenom 2015. godine koje je obuhvatilo 4 640 kritično oboljelih pacijenata nađena je statistički značajna povezanost rane primjene PP i pojave septičkog šoka (31).

Primjena lipida putem PP i neprimjenjivanje enteralnog puta hranjenja što je ponekad nužnost u kritično oboljelih, može u njih pridonijeti razvoju kolestatske disfunkcije jetre (32). U studiji u kojoj se pratio učinak ranog naspram kasnog započinjanja PP na ishod liječenja i kojom je obuhvaćeno 4640 pacijenata (EPANIC) nađeno je da je odgađanje započinjanja PP do nakon prvog tjedna kritične bolesti bilo povezano s manje infekcija, manje znakova zatajenja organa te značajno kraćim trajanjem potrebe za intenzivnim liječenjem i boravkom u bolnici (33, 34). Biokemijski biljezi citotoksičnog oštećenja jetre (ALT) i kolestaze (GGT, AF) bili su niži u skupini koja nije dobila PP tijekom prvog tjedna bolesti, ali su ti bolesnici imali značajno višu razinu bilirubina. Ta vrijednost bilirubina ubrzo je postala podjednaka onoj u drugoj skupini nakon što je u terapiju uvedena PP (35). Ovakav nalaz može upućivati na to da hiperbilirubinemija u kritično oboljelih ne mora nužno predstavljati kolestazu već i stresom inducirani adaptivni mehanizam (36).

Masne emulzije koje se primjenjuju u PP sadrže masne kiseline. Masne kiseline mogu se kategorizirati prema broju atoma ugljika na kratkolančane, srednjelančane i dugolančane. Mogu se podijeliti na zasićene i nezasićene, a nezasićene na mononezasićene i polinezasićene kiseline. Prema poziciji dvostrukе veze u lancu dijelimo ih na  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 i  $\omega$ -9 masne kiseline. U  $\omega$ -3 masne kiseline ubrajamo eikozapentaenočnu (EPA) i dokozahelsaenočnu kiselinsku (DHA) kojih je najviše sadržano u ribljem ulju. Sojino ulje sadrži pretežno  $\omega$ -6, a maslinovo pretežno  $\omega$ -9 masne kiseline. Smatra

se da masne kiseline mogu utjecati na upalne i imune procese djelovanjem na strukturu i funkciju stanične membrane, modifikaciju profila upalnih medijatora te alteraciju ekspresije gena. Djelovanjem enzima na  $\omega$ -6 masne kiseline dolazi do stvaranja arahidonske kiseline koja ima proupalni učinak, dok u slučaju  $\omega$ -3 masnih kiselina u konačnici dolazi do sinteze prostanoïda i leukotriena koji imaju manje izraženo proupalno odnosno antiupalno djelovanje.  $\omega$ -9 masne kiseline u ovom smislu imaju pretežno neutralni učinak (25,37).

Prva generacija masnih emulzija za parenteralnu primjenu uvedena 1961. godine, temeljila se na sojinom ulju s visokim udjelom  $\omega$ -6 masnih kiselina. Godine 1984. u Europi je uvedena druga generacija koja je bila mješavina sojinog ulja i srednje-lančanih triglycerida čime se smanjila količina  $\omega$ -6 masnih kiselina za 50 %, a devedesetih godina prošlog stoljeća na tržištu se pojavljuje lipidna emulzija koja se sastoji od 80 % maslinovog i 20 % sojinog ulja. Četvrta generacija lipidnih emulzija uključuje riblje ulje, bogato  $\omega$ -3 masnim kiselinama, samo ili u kombinaciji s jednim ili više vrsta ulja (37).

U istraživanju objavljenom 2014. godine i koje je obuhvatilo 451 pacijenta analizirao se utjecaj različitih intravenskih masnih emulzija na klinički ishod u kritično oboljelih. U usporedbi s pacijentima koji nisu dobivali lipidne emulzije, pacijenti koji su dobivali riblje ulje su se nakon statistički značajno kraćeg vremena boravaka u jedinici intentivnog liječenja (JIL) iz nje otpuštali živi; u usporedbi s pacijentima koji su dobivali sojino ulje, oni koji su primali maslinovo ili riblje ulje ranije su odvajani od mehaničke ventilacije i kraće su boravili u JIL-u (38). Meta-analiza iz 2015. godine u zaključku navodi kako bi lipidne emulzije koje sadrže riblje ulje mogle biti povezane sa smanjenjem infekcija, kraćim trajanjem mehaničke ventilacije i kraćim boravkom u bolnici, no da još uvijek ne postoji dovoljno dokaza da bi se dale definitivne preporuke u smislu smanjenja primjene masnih emulzija koje većinom sadrže  $\omega$ -6 masne kiseline (39).

Možda treba razmisleti i o tome da tijekom sepse proupalna faza može prijeći u fazu imunosupresije te bi klinički odgovor na različite vrste lipidnih emulzija mogao ovisiti i o tome. U svakom slučaju potrebna su daljnja istraživanja.

#### *Sindrom ponovnog hranjenja (SPH)*

Sindrom ponovnog hranjenja je potencijalno letalno i često zaboravljeno stanje udruženo s hranjenjem kronično pothranjenih bolesnika ili onih koji su 5-10 dana prije dolaska u bolnicu bili bez nutritivne potpore. Glavne značajke ovog sindroma su hipofosfatemija, hipomagnzemija, hipokalijemija i deficit tiamina (vi-

tamin B1) (34). Za vrijeme ponovnog hranjenja glikemija dovodi do povećanog izlučivanja inzulina. Inzulin stimulira sintezu glikogena, masti i proteina, a za te procese potrebni su fosfati, magnezij i kofaktori kao što je tiamin. Posljedica navedenog je ulazak fosfata, magnezija i kalija u stanice što rezultira naglim padom njihove koncentracije u serumu (a njihova količina u organizmu je već tijekom razdoblja gladovanja značajno smanjena) (40).

Fostati su neophodni za stvaranje adenosin-trifosfata. Zbog manjka fosfata dolazi do pada razine 2,3-difosfoglicerata u eritrocitima što povećava afinitet hemoglobina za kisik i time se smanjuje oslobađanje kisika u tkivima. Može doći do metaboličke encefalopatije koja se može prezentirati od blage iritabilnosti i parastezija do delirija, epileptičkih napada i kome. Dolazi do oštećenja kontraktilnosti miokarda i sklonosti ventrikularnim aritmijama, a zbog oštećenja kontraktilnosti dijafragme dolazi do razvoja respiratornog zatajenja što može biti povezano i s produljenom ovisnošću o mehaničkoj ventilaciji. Javlja se i slabost skeletnih mišića, disfagija, ileus, moguće i abdominoliza, sklonost hemolizi, sluzničnom krvarenju i oštećenju fagocitoze i kemotaksije granulocita (41). Glavne kliničke manifestacije hipomagnezemije su: tremor, tetanija, konvulzije, slabost, apatija, delij, koma, sklonost srčanim aritmijama, a može biti prisutna i hipokalcemija i hipokalijemija (42). Hipokalcemija se može manifestirati tetanijom, epileptičkim napadima, razvojem srčane insuficijencije i sklonosti aritmijama, a može doći i do psihičkih promjena (43). Vitamin B1 je esencijalni koenzim u metabolizmu ugljikohidrata i njegov deficit može dovesti do razvoja Wernickeove encefalopatije koja se manifestira ataksijom, okularnim abnormalnostima, konfuzijom, hipotermijom i komom. Moguće je i razvoj Korsakoffljeva sindroma (amnezija, konfabulacija) (26,40).

Visoki rizik od razvoja ovog sistema imaju pacijenti koji imaju 1 ili više od navedenih kriterija ( $ITT < 16$ , gubitak težine više od 15 % u 3-6 mjeseci, nikakav unos hrane u zadnjih 10 dana ili niska razina magnezija, kalija i fosfata prije početka hranjenja) ili imaju dva ili više od navedenog ( $ITT < 18,5$ , gubitak na težini  $> 15\%$  u 3-6 mjeseci, smanjeno ili malo unošenje nutrijenata u više od 5 dana, anamneza uzimanja alkohola, inzulina, antacida i diuretika ili primjene kemoterapije) (44).

U liječenju i prevenciji ovoga sindroma važno je identificirati rizične pacijente te odrediti razinu elektrolita uključujući i fosfat. Preporuča se davati 8-10 kcal/kg TT/d te postupno povećavati tijekom tjedan dana do preporučene količine, pažljivo rehidrirati bolesnika i monitorirati kardiovaskularni sustav. U ekstremnim slučajevima unos energije se u početku može ograni-

čiti na 5 kcal/kg TT/d. Prije i za vrijeme prvih 10 dana hranjenja potrebno je davati i 200-300 mg tiamina/dan, a također se preporuča i balansirana primjena multivitamina i minerala. Važno je korigirati kalij, kalcij, magnezij i fosfate uz njihovu čestu kontrolu, naročito tijekom prvih 5-10 dana. Prosječno, pacijenti dobivaju 2-4 mmol/kg/d kalija, 0,3-0,6 mmol/kg/d fosfata te 0,2-0,4 mmol/kg/d magnezija (40,44,45).

### Određivanje kalorija

Za pacijente koji su pothranjeni ( $ITM < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) preporuča se uzeti u izračun trenutačnu TT, a razlog je taj što bi izračun temeljen na idealnoj TT mogao dovesti do primjene prevelike količine kalorija i razvoja SPH. Također za pacijente s normalnom ( $ITM 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ ) ili prekomjernom TT ( $ITM 25-29,9 \text{ kg/m}^2$ ) preporuča se uzeti trenutačnu TT, ali svakako od te TT treba oduzeti procijenjeni dio TT koji se odnosi na periferne edeme. Za debele pacijente ( $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) do potrebne vrijednosti za određivanje kalorijskog unosa dolazimo primjenom formule: idealna tjelesna težina + 0,25 (aktualna tjelesna težina - idealna tjelesna težina). Alternativna formula je: tražena  $TT = 1,1 \times$  idealna tjelesna težina (46).

Smjernice „*Surviving Sepsis Guidelines*“ (2012. g.) (SSG 2012.)

Posljednje smjernice vezane uz liječenje bolesnika s teškom sepsom i septičkim šokom iz 2012. godine daju preporuke koje se tiču prehrane što nije bilo prisutno u prethodnim smjernicama iz 2008. godine. To svakako upućuje na shvaćanje važnosti prehrane, no one se prilično razlikuju od posljednjih ESPEN smjernica (15,25,47,48).

### Na što upućuju Smjernice SSG 2012?

U prvih 48 sati nakon postavljene dijagnoze sepsе ne preporuča se kompletno gladovanje ili primjena samo infuzije glukoze, već oralna ili enteralna prehrana, ako je to moguće. Tijekom prvih 7 dana ne preporuča se hrana s punim predviđenim brojem kalorija, već male količine do 500 kcal/dan uz postepeno povećavanje, ako se tolerira. Preporuča se u prvih 7 dana davati infuzije glukoze uz enteralnu prehranu radije nego totalnu PP ili pak PP u kombinaciji s EP. Nadalje, u prehrani se prvih dana ne preporuča davati nutričijske imunomodulatore. Preporuča se vrijednosti glikemije održavati  $< 10 \text{ mmol/L}$ , a donja vrijednost je bilo koja koja ne predstavlja hipoglikemiju (47).

Međutim, istraživanje koje je objavljeno 2014. godine i kojim je obuhvaćeno 2 270 kritično oboljelih pacijenata kojima je primijenjena enteralna prehrana od prosječno 1 057 kcal/dan našlo je statistički značajno

smanjenje 60-dnevног mortaliteta i kraćeg trajanja mehaničke ventilacije. Autori naglašavaju kako su njihovi rezultati kontradiktorni postojećim smjernicama SSG 2012. (49,50).

Dakle, potrebna su i daljnja istraživanja i svladavanja puteva do novih spoznaja kako na području prehrane tako i na području sepsa. Razjašnjavanje patofizioloških mehanizama pomoći će u iznalaženju adekvatne terapije.

## ZAKLJUČAK

Sepsa je unatrag nekoliko godina globalni problem s porastom incidencije. Stoga je važno rano postaviti dijagnozu sepsa i odmah započeti liječenje. Nutričijska potpora je temeljni element moderne terapije sepsa. Prije svake odluke o vrsti nutričijske potpore u bolesnika sa sepsom treba postaviti cilj prehrane, te svakodnevno promišljati o korekcijama u skladu s trenutnim stanjem bolesnika.

## LITERATURA

1. Hall MJ, Wiliams SN, DeFrances CJ, Golosinski A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. NCHS data brief 2011; 62: 1-8.
2. Dombrovsky VY, Martin AA, Sunderram J, Paz H. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244-50.
3. Jeejeebhoy KN: Permissive underfeeding of the critically ill patient. *Nutr Clin Pract* 2004;19: 477-80.
4. Siqueira J, Smiley D, Newton C i sur. Substitution of standard soybean oil with olive oil-based lipid emulsion in parenteral nutrition: comparison of vascular, metabolic, and inflammatory effects, *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3207-16.
5. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1980-90.
6. Pinsky MR. Antioxidant therapy for severe sepsis: promise and perspective. *Crit Care Med* 2003; 31: 2397-2698.
7. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* 2009; 361: 1088-97.
8. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH i sur. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999; 134: 1309-16.
9. Hiesmayr MJ. Modul 18.2, ESPEN LLL Programme, 2011.
10. Kolaček S, Krznarić Ž. Parenteralna i enteralna prehrana u kliničkoj praksi. Zagreb: Znanje, 2000.
11. Bertolini G, Iapichino G, Radizzani D i sur. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29:834-40.
12. Van Buren CT, Rudolph FB, Kulkarni A, Pizzini R, Fanslow WC, Kumar S. Reversal of immunosuppression induced by a protein-free diet: comparison of nucleotides, fish oil and arginine. *Crit Care Med* 1990; 18: S114-7.
13. Beale RJ, Brag DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 2799-2805.
14. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286: 944-53.
15. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP i sur. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210- 23.
16. Grecu I. Module 18.4, ESPEN LLL Programme, 2011.
17. Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2010; 19: 261-68.
18. van den Berg B, Stam H. Metabolic and respiratory effects of enteral nutrition in patients during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1988; 14: 206-11.
19. van den Berg B, Bogaard JM, Hop WC. High fat, low carbohydrate, enteral feeding in patients weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1994; 20: 470-5.
20. al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED. High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO<sub>2</sub> and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. *Intensive Care Med* 1989; 15:290-5.
21. Mesejo A, Acosta JA, Ortega C i sur. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clin Nutr* 2003; 22:295- 305.
22. Seres D. Nutrition support in critically ill patients: enteral nutrition. 2015. Dostupno na URL adresi: [http://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-enteral-nutrition?source=search\\_result&search=nutrition+in+criticalyy+ill&selectedTitle=8~150](http://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-enteral-nutrition?source=search_result&search=nutrition+in+criticalyy+ill&selectedTitle=8~150). Datum pristupa informaciji 27. rujna 2015.
23. Weijns PJ, Stapel SN, de Groot SD i sur. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 60- 8.
24. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsion. *Am J Clin Nutrition* 2007; 35: 1171-84.
25. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G i sur. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutrition* 2009; 28: 387-400.

26. Seres D. Nutrition support in critically ill patients: parenteral nutrition. 2015. Dostupno na URL adresi: [http://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-parenteral-nutrition?source=search\\_result&search=nutrition+support+in+critically+ill&selectedTitle=3~150](http://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-parenteral-nutrition?source=search_result&search=nutrition+support+in+critically+ill&selectedTitle=3~150). Datum pristupa informaciji 27. rujna. 2015.
27. Kritchevsky SB, Braun BI, Kusek L i sur. The impact of hospital practice on central venous catheter associated bloodstream infection rates at the patient and unit level: a multicenter study. *Am J Med Qual* 2008; 23: 24-38.
28. Wessel JJ. Concepts and controversies in nutrition. 2002. Dostupno na URL adresi: [http://www.medscape.com/viewarticle/429471\\_6](http://www.medscape.com/viewarticle/429471_6). Datum pristupa informaciji 27. rujna 2015.
29. Visschers RG, Olde Damink SW, Gehlen JM, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Treatment of hypertriglyceridemia in patients receiving parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 610-15.
30. Mateu-de Antonio J, Florit-Sureda M. New strategy to reduce hypertriglyceridemia during parenteral nutrition while maintaining energy intake. *J Parenter Enteral Nutr* 2014; pii: 0148607114549253.
31. Meersseman P, Boonen E, Peeter B i sur. Effect of early parenteral nutrition on the HPA axis and on treatment with corticosteroids in intensive care patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2613-20.
32. Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 277-87.
33. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G i sur. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *New Engl J Med* 2011; 365: 506-17.
34. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B i sur. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPANIC trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 621-9.
35. Vanwijngaerden Y-M, Langouche L, Brunner R i sur. Withholding parenteral nutrition during critical illness increases plasma bilirubin but lowers the incidence of biliary sludge. *Hepatology* 2014; 60: 202-10.
36. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, Van den Berghe G. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med* 2015; DOI 10.1007/s00134-015-4054-0).
37. Vanek VW, Seidner DL, Bistrian B, Gura K, Valentine CJ. A.S.P.E.N. Position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 150-92.
38. Edmunds CE, Brody RA, Parrott JS, Stankorb SM, Heyland DK. The effects of different IV fat emulsions on clinical outcomes in critically ill patients. *Critical Care Med* 2014; 42: 1168-77.
39. Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R, Lemieux M, Heyland DK. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systemic review and meta analysis. *Crit Care* 2015; 19: 167.
40. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008; 336: 1495-8.
41. Yu ASL, Stubbs JR. Signs and symptoms of hypophosphatemia. 2015. Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/contents/signs-and-symptoms-of-hypophosphatemia?source=machineLearning&search=hypophosphatemia&selectedTitle=2~150&sectionRank=1&anchor=H16063123#H16063123>. Datum pristupa informaciji 27. rujna 2015.
42. Yu ASL, Yarlgadda SG. Clinical manifestations of magnesium depletion. 2015. Dostupno na URL adresi: [http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-magnesium-depletion?source=search\\_result&search=hypomagnesi%C3%A4mie&selectedTitle=3~150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-magnesium-depletion?source=search_result&search=hypomagnesi%C3%A4mie&selectedTitle=3~150). Datum pristupa informaciji: 27. rujna 2015.
43. Goltzman D. Clinical manifestation of hypocalcemia. 2015. Dostupno na URL adresi: [http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypocalcemia?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypocalcemia?source=see_link). Datum pristupa informaciji: 27. rujna 2015.
44. Manuel A, Maynard ND. Nutritional support. 2009. Dostupno na URL adresi: [http://www.medscape.com/viewarticle/703713\\_8](http://www.medscape.com/viewarticle/703713_8). Datum pristupa informaciji 26. rujna 2015.
45. Hearing SD. Refeeding syndrome: is underdiagnosed and undertreated but treatable. *BMJ* 2004; 328: 908-09.
46. Seres D. Nutrition support in critically ill patients: an overview. 2015. Dostupno na URL adresi: [http://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-an-overview?source=search\\_result&search=nutrition+support&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-an-overview?source=search_result&search=nutrition+support&selectedTitle=1~150). Datum pristupa informaciji 27. rujna 2015.
47. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165- 228.
48. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM i sur. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-397.
49. Elke G, Wang M, Weiler N, Day AG, Heyland DK. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care* 2014; 18: R29.
50. Elke G, Heyland DK. Enteral nutrition in sepsis- less or more? NIBBLE. Nutrition information byte. 2014. Dostupno na URL adresi: [http://www.criticalcarenutrition.com/docs/tools/NIBBLE\\_Issue%202013\\_Sepsis%20Nutrition\\_Feb%202014.pdf](http://www.criticalcarenutrition.com/docs/tools/NIBBLE_Issue%202013_Sepsis%20Nutrition_Feb%202014.pdf). Datum pristupa informaciji: 27. rujna 2015.

## S U M M A R Y

### NUTRITION SUPPORT IN PATIENTS WITH SEPSIS

S. NAUMOVSKI-MIHALIĆ\*

*Merkur University Hospital, Clinical Department of Medicine, Zagreb, Croatia*

Sepsis is a growing global problem with high health care costs. Therefore, it is important to start treatment on time. Nutrition support is the main element of modern therapy for sepsis. Enteral nutrition has some advantage to parenteral nutrition because it prevents bacterial translocation into systemic circulation, thus reducing the number of infections. Appropriate nutritional support has a direct impact on the patient clinical outcome.

**Key words:** sepsis, nutrititon

.....  
\*retired

# UČINCI STATINA U SEPSI I AKUTNOM UPALNOM ODGOVORU

IVAN GORNİK

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb,  
Centar za hitnu medicinu, Zagreb, Hrvatska*

Statini, inhibitori hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaze, temelj su liječenja hiperkolesterolemije u kardiovaskularnih bolesnika. Osim učinka na sintezu kolesterola, imaju brojne druge učinke. Pleiotropni učinci statina su protu-upalni, imunomodulatorni, antioksidantni, antitrombotski i endotel-stabilizirajući. Svi spomenuti učinci mogli bi imati povoljne posljedice tijekom sistemskog odgovora na infekciju, tj. u sepsi, ali i u drugim sistemskim upalnim stanjima. Dan je pregled farmakoloških učinaka statina i pregled studija koje su ispitivale učinke statina u akutnom upalnom odgovoru i sepsi.

**Ključne riječi:** statini, sepsa, akutni upalni odgovor, imunomodulacija

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Ivan Gornik, dr. med.  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Centar za hitnu medicinu  
KBC Zagreb  
Kišpatićeva 12  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 01/2367478; faks: 01/2367478  
E-pošta: ivan.gornik@gmail.com

## UVOD

Sepsa, sindrom sistemskog upalnog odgovora na infekciju je među vodećim uzrocima smrti u zapadnom svijetu (1, 2). Više od 500 000 bolesnika razvije sepsu svake godine u Europi, a smrtnost sepsa je vrlo visoka: 30-50 %, viša u starijim dobnim skupinama. Dva su čimbenika presudna za pozitivan ishod sepsa: rana dijagnoza i identifikacija uzročnika; osim antimikrobnog liječenja, bitne su sastavnice liječenja sepsa hemodinamsko praćenje radi adekvatne nadoknade tekućine, inotropne terapije i terapije vazopresorima. Usprkos, ponajviše tehnološkom napretku (razvoj dijagnostičkih metoda, hemodinamskog monitoringa, mehaničke ventilacije i dr.) i velikom broju znanstvenih i stručnih radova, smrtnost sepsa ostajala je godinama visoka što je potaknulo osnivanje *Surviving Sepsis Campaign*, kampanje za smanjenje smrtnosti teške sepsa i septičkog šoka čija su osnova bile Smjernice za liječenje (3). Ambiciozni plan smanjenja smrtnosti za četvrtinu u pet godina nije ostvaren, neke od

preporučivanih metoda postale su upitne ili su napuštene, ali postignuti su pozitivni rezultati u poboljšanju razumijevanja i zbrinjavanja sepsa (4).

Statini, inhibitori hidroksimetilglutaril Koenzim A reduktaze, temeljni su lijekovi u liječenju hiperlipidemije i prva linija u smanjivanju rizika ateroskleroze i kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta. Pozitivni učinici statina ponajprije se temelje na inhibiciji sinteze endogenog kolesterola što smanjuje ukupni kolesterol u krvi (učinci ovisni o lipidima). Međutim, u posljednja dva desetljeća ustanovljeno je da pozitivni učinci statina ne ovise samo o učinku na lipide te da statini imaju i učinke neovisne o lipidima, odnosno pleiotropne učinke: protu-upalne, imunomodulacijske, antioksidantne, antitrombotske i endotel-stabilizirajuće učinke. Sindrom sepsa uključuje poremećaje funkcije na svim spomenutim razinama pa je teorijski jasna osnova pozitivnog učinka statina u sepsi. U zadnje je vrijeme o toj temi objavljen i veći broj radova, ali statini još nisu opće prihvaćeni u terapiji sepsa.

## PATOFIJOLOŠKA OSNOVA UČINAKA STATINA U SEPSI

U sepsi dolazi do aktivacije kaskade upalnih medijatora s otpuštanjem velike količine citokina u cirkulaciju, što dovodi do hiperaktivacije makrofaga i endotelnih stanica. Oni pak otpuštaju nove velike količine citokina pojačavajući upalni odgovor. Statini mijenjaju ekspresiju različitih citokina, što može dovesti do smanjenja ukupnog otpuštanja statina prekidajući krug aktivacije stanica i otpuštanja novih medijatora. Slijedi pregled potencijalno pozitivnih učinaka statina koji bi mogli dovesti do smanjenja ukupnog sistemskog upalnog odgovora (5-7).

Cirkulirajući citokini u jetri stimuliraju sintezu C-reaktivnog proteina (CRP) koji je već dugo prihvaćen kao nespecifični biljeg upale. CRP sudjeluje u interakcijama endotelnih stanica, aktivaciji komplemenata i koagulacijskoj kaskadi (inducira sintezu tkivnog faktora), što povećava stvaranje tromba u mikrocirkulaciji. Smanjivanje citokinskog odgovora dovodi i do snižavanja CRP-a, što barem teorijski može dovesti do pozitivnih patofizioloških i kliničkih učinaka.

Statini utječu i na adheziju leukocita na aktivirane endotelne površine na mjestima infekcije ili oštećenja tkiva. Statini se direktno vežu na adhezijske proteine LFA1 (*Leukocyte Function Antigen*) na površini leukocita sprječavajući interakciju s ICAM-1 receptorima na endotelu, time inhibirajući adheziju i ekstravazaciju leukocita. Statini osim toga smanjuju sintezu kemotraktanata. Oba ova fenomena dovode do snižavanja količine upalnih stanica u tijelu. Također, statini imaju i povoljne učinke na T-limfocite: inhibiraju Th-1 limfocite koji imaju protuupalne učinke, a stimuliraju Th-2 limfocite koji imaju protuupalne učinke. Učinak statina na T-stanični upalni odgovor je protuupalni.

Sistemski upalni odgovor u sepsi ima prokoagulantne učinke na više razina. Između ostalog, dovodi do smanjivanja sinteze trombomodulina i aktivacije sinteze tkivnog faktora na endotelu što dovodi do endotelne disfunkcije i potiče trombozu. Statini povisuju sintezu trombomodulina na endotelu i smanjuju sintezu tkivnog faktora što smanjuje proizvodnju trombina. Povećana razina trombomodulina može se vezati za trombin i potječe aktivaciju proteina C. Ova aktivacija zapravo aktivira intrinzičku antikoagulantnu kaskadu. Statini stoga imaju potencijal umanjivanja prokoagulantnih učinaka u sepsi (sl. 1).

Sl. 1. Mesta djelovanja statina u upalnom odgovoru (tamniji krugovi). Preuzeto s <http://itgnewblog1wallpaperblog.blogspot.hr/2012/10/statins.html>.

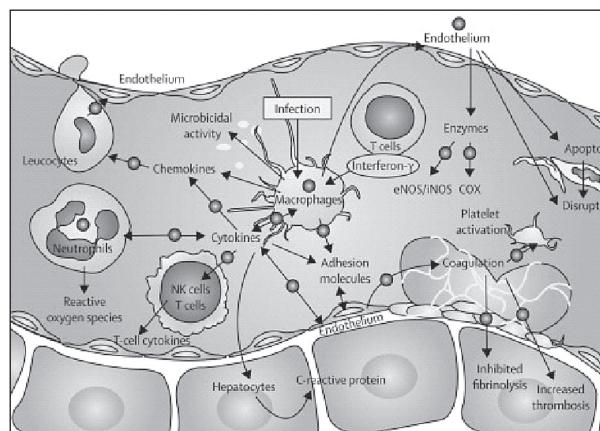
U sindromu sepsa dolazi do porasta aktivnosti inducibilne NOS - sintetaze dušičnog oksida (NO) što dovodi do hiperprodukcije NO koji uzrokuje pretjeranu vazodilataciju, smanjenje sistemske vaskularne rezistencije i povećanje kapilarnog gubitka tekućine. Statini moduliraju aktivnost NOS i time moduliraju sintezu i koncentraciju NO. Smanjuju ekspresiju inducibilne NOS i povećavaju ekspresiju stanične konstitutivne NOS. Vrlo je važna ova selektivnost u inhibiciji NOS jer neselektivna inhibicija dovodi do povećanja mortaliteta u sepsi, a smanjenje omjera inducibilne i konstitutivne NOS može imati povoljne učinke.

Razina slobodnih kisikovih radikala povećana je u sepsi, a oksidativni stres ima važnu patofiziološku ulogu i povezan je s mortalitetom i morbiditetom bolesnika sa zatajivanjem organa zbog sistemskog odgovora na infekciju. Statini inhibiraju produkciju statina u monocitima inaktivacijom NADPH oksidaze, jednog od najvažnijih enzima u produkciji slobodnih kisikovih radikala u sepsi.

## STUDIJE UČINAKA STATINA U SEPSI

Objavljen je veći broj radova koji su ispitivali učinke statina u sepsi. Najveći je broj retrospektivnih rada iz jednog centra koji imaju dvojben dizajn i male brojeve uključenih bolesnika, posebno onih koji su uzimali statine. Rezultati su ipak uglavnom slični i podupiru teorijske mogućnosti pozitivnog djelovanja statina u sepsi.

Liappis i sur. proveli su retrospektivnu studiju u jednom centru i usporedili mortalitet i kliničke nalaze u bolesnika koji su uzimali statine i bolesnika koji nisu uzimali statine u vrijeme bakterijemije (8). Od 388 bolesnika 35 je uzimalo statin. Ustanovljena je značajno manja ukupna stopa smrtnosti u skupini bolesnika koji su uzimali statine (6 %) u usporedbi s bolesnicima koji nisu uzimali statine (28 %). Također, mortalitet



pripisiv infekciji bio je manji u grupi bolesnika koji su uzimali statine (3 % u usporedbi 20 %). Zaključeno je da statini mogu biti korisni u liječenju infekcija, ali da su za potvrdu potrebne prospektivne studije.

Slična retrospektivna monocentrična studija Krugera i sur. (9) uspoređivala je mortalitet bolesnika s bakterijemijom ovisno o uzimanju statina. Uključeno je bilo 438 bolesnika od kojih su 66 uzimali statin kod prijma. Bolesnici sa statinom imali su značajno manju bolničku smrtnost (10,6 % u usporedbi sa 23,1 %) i smrtnost pripisivu bakterijemiji (6,1 % u usporedbi sa 18,3 %). Najveća je korist zabilježena u skupini bolesnika koji su nastavili uzimati statin nakon prijma u bolnicu. Zaključeno je da statini mogu biti povezani sa značajnim poboljšanjem preživljavanja bakterijemije i da su potrebne daljnje studije za evaluaciju njihove uloge u intenzivnih bolesnika. Mane obih navedenih retrospektivnih studija su mali broj bolesnika koji su uzimali statine i svi nedostatci retrospektivnih studija, ponajviše nebalansirane karakteristike bolesnika u obje skupine.

Fernandez i sur. su u retrospektivnoj studiji u jednom centru uključili 438 bolesnika, a osim uspoređivanja mortaliteta ispitivali su i mogućnost da statini imaju protektivnu ulogu protiv infekcija u jedinici intenzivnog liječenja. Prije prijma u intenzivne jedinice 38 bolesnika primalo je statin, a 400 nije. Manja incidencija infekcija u skupini bolesnika sa statinom (29 % u usporedbi sa 38 %) nije bila statistički značajna. Suprotno ranijim studijama, mortalitet je bio viši u skupini bolesnika koji su uzimali statin, ali u toj je skupini bila bolest teža (APACHE II skor 39,5 % vs. 35,8 %) i dob bolesnika viša (72 vs. 62 godine).

Prospektivna, opservacijska studija u jednom centru provedena od Almoga i suradnika ispitivala je mogućnost da se teška sepsa razvija manje učestalo u bolesnika koji uzimaju statine i da takva protektivna uloga smanjuje incidenciju prijmova u intenzivne jedinice (8). Od ukupno 361 bolesnika 82 je uzimalo statin najmanje mjesec dana prije hospitalizacije. Teška sepsa razvila se u 2,4 % bolesnika koji su uzimali statine i u 19 % koji nisu uzimali statine. Također, incidencija prijmova u intenzivne jedinice u statinskoj skupini (3,7 %) bila je značajno manja nego u bolesnika bez statina (12,2 %). Zaključeno je da bi uzimanje statina prije hospitalizacije moglo smanjivati rizik teške sepsa, ali da su za potvrdu potrebne dalje prospektivne kontrolirane studije.

Provedene su i dvije velike retrospektivne kohortne populacijske studije koje su uključivale veći broj bolesnika. Thomsen i sur. (9) uključili su 5 353 bolesnika i ispitivali mortalitet od bakterijemije u bolesnika sa statinom (176 bolesnika) i u skupini bez statina (5177

bolesnika). Razlika u mortalitetu nije zabilježena u prvih 30 dana nakon bakterijemije, ali od 30. do 180. dana u statinskoj skupini zabilježena je značajno niža razina mortaliteta. Zaključeno je da bi statini mogli biti korisni u smanjivanju mortaliteta samo u dugo hospitaliziranih bolesnika.

Studija koja je do sada uključila najviše bolesnika bila je ona Hackmana i sur. (10) koji su uključili 69 168 bolesnika i ispitivali učinke na sepsu. I skupina bolesnika sa statinom i skupina bez statina imale su jednak broj (34 584) uključenih. Ustanovljena je značajno niža incidencija sepse u bolesnika koji su prije hospitalizacije uzimali statine. Također je uočena manja incidencija teške sepsa i manji mortalitet od sepse u skupini bolesnika koji su uzimali statin. Učinak je bio jednak i u podskupinama bolesnika s kroničnim komorbiditetom (dijabetes, kronična renalna insuficijencija) i s anamnezom infekcija. Iako nije nađena razlika između skupina, dizajn studije (uparivanje bolesnika iz retrospektivno analizirane populacije) identificiran je kao najveći nedostatak studije.

Nedavno objavljena studija Al Harbija i sur. (11) koji su analizirali podatke o uzimanju statina iz dvije randomizirane kontrolirane studije s drugim ciljevima. Ukupno je bilo uključeno 763 bolesnika hospitaliziranih u intenzivnoj jedinici od kojih su 107 dobivali statine. Bolesnici sa statinima imali su veći komorbiditet i višu dob (68 vs. 49 godina) te viši APACHE II skor (27 vs. 23) pri uključenju. Multivariatna analiza pokazala je da statini imaju pozitivan učinak u smislu smanjenja bolničkog mortaliteta, posebno u bolesnika s dijabetesom, starijih bolesnika, većom težinom bolesti i drugim čimbenicima rizika. I ova studija ima dosta nedostataka, ponajprije zbog *post-hoc* dizajna.

Pokrenuto je više randomiziranih kontroliranih studija koje ispituju učinke statina u sepsi (12-15), a objavljeni su rezultati prve takve studije. Kruger i suradnici objavili su rezultate multicentrične randomizirane studije učinka atorvastatina u bolesnika s teškom sepsom (16). Bilo je uključeno 250 bolesnika, a 123 bolesnika dobivalo je statine. Ustanovljeno je da su bolesnici koji su uzimali statine prije hospitalizacije i bili randomizirani da dobivaju statine imali bolju prognozu. U studiji Patela i sur. (17) randomizirano je 100 bolesnika sa sepsom, 49 je dobivalo atorvastatin. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je dobivala atorvastatin imali su nižu incidenciju teške sepsa, ali nije bilo značajne razlike u mortalitetu.

Zanimljivo je spomenuti i nedavno objavljenu studiju u kojoj su ispitivani učinci statina na tijek i ishod akutnog pankreatitisa (18). Bilo je uključeno više od tisuću bolesnika, oko desetine je uzimalo statine. Ustanovljeno je da je prethodno uzimanje statina imalo protek-

tivni učinak u slučaju razvoja akutnog pankreatitisa: niži mortalitet, nižu incidenciju teškog akutnog pankreatitisa, nižu stopu komplikacija. Akutni pankreatitis u patofiziologiji u velikoj mjeri ima akutni upalni odgovor i učinci statina na modulaciju upalnog odgovora, kao i u sindromu sepsa, vjerojatno su odgovorni za ustanovljene razlike. Razumije se da još nema studija koje bi pružile definitivne dokaze.

## ZAKLJUČAK

Statini osim učinaka na endogenu sintezu kolesterola i snižavanje ukupnog cirkulirajućeg te LDL kolesterola imaju i druge povoljne, tzv. nelipidne učinke koji mogu biti korisni u akutnom upalnom sindromu te dovoditi do snižavanja mortaliteta i morbiditeta u sindromu sepsa.

Većina objavljenih radova koji su ispitivali učinke statina u sepsi su retrospektivni i obuhvatili su mali broj bolesnika. Rezultati za sada uglavnom ukazuju na pozitivne učinke statina u sepsi, posebno stoga što su bolesnici koji su dobivali statine najčešće bili pod većim rizikom zbog više dobi i komorbiditeta (koji je mogao biti i razlog propisivanja statina). Ipak, u doba medicine utemeljene na dokazima, potrebna je veća razina dokaza, odnosno potrebne su randomizirane kontrolirane studije. Pojavljuju se prvi rezultati randomiziranih studija koje su ispitivale učinak statina u sepsi i sigurno je da će razina dokaza u idućim godinama rasti.

U ovom trenutku, uvezši u obzir dosadašnje rezultate, svakako je važno nastaviti terapiju statinom koja je započeta prije prijma u bolnicu. Također bi bilo dobro što prije započeti terapiju statinom u bolesnika kod kojih postoji indikacija za statin prema uobičajenim kriterijima (hiperlipidemija). Za bolesnike s visokim rizikom zbog dobi, komorbiditeta ili težine bolesti mogla bi se ispitati terapija statinom kao adjuvantna terapija koja može značajno smanjiti mortalitet. Takva terapija može biti korisna, a zapravo nema općih kontraindikacija niti veći pripisivi rizik.

S obzirom na eru patofiziološkog liječenja u mnogim sferama medicine, opravданo je očekivati da doba upotrebe statina u sepsi tek dolazi.

## LITERATURA

1. Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit Care* 2009; 13: R28.
2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL i sur. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-53.
3. Hicks P, Cooper DJ, Webb S i sur. The Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. An assessment by the Australian and New Zealand intensive care society. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36: 149-51.
4. Castellanos-Ortega A, Suberviela B, Garcia-Astudillo LA i sur. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1036-43.
5. Falagas ME, Makris GC, Matthaiou DK, Rafaileidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 774-85.
6. Janda S, Young A, Fitzgerald JM, Etminan M, Swiston J. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2010; 25: 656 e7-22.
7. Kopterides P, Falagas ME. Statins for sepsis: a critical and updated review. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 325-34.
8. Almog Y, Shefer A, Novack V i sur. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110: 880-5.
9. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP i sur. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006; 34: 1080-6.
10. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006; 367: 413-8.
11. Al Harbi SA, Tamim HM, Arabi YM. Association between statin therapy and outcomes in critically ill patients: a nested cohort study. *BMC Clin Pharmacol* 2011; 11: 12.
12. Statins for the Early Treatment of Sepsis (SETS). clinical trials.gov identifier: NCT00528580. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00528580?term=statin+sepsis&rank=1>. Datum pristupa informaciji: 20. rujna 2012.
13. Statin Therapy in the Treatment of Sepsis. clinical trials.gov identifier: NCT00676897. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00528580?term=statin+sepsis&rank=2>. Datum pristupa informaciji: 20. rujna 2012.
14. Statins for Acutely Injured Lungs From Sepsis (SAILS). clinical trials.gov identifier: NCT00979121 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=statin+sepsis&rank=4>. Datum pristupa informaciji: 20. rujna 2012.
15. Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage (STASH) a Multicentre Randomised Controlled Clinical Trial. clinical trials.gov identifier: NCT00731627 <http://clini>

caltrials.gov/ct2/show?term=statin+sepsis&rank=7. Datum pristupa informaciji: 20. rujna 2012.

16. Kruger P, Bailey M, Bellomo R i sur. A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 743-50.

17. Patel JM, Snaith C, Thickett DR i sur. Randomized do-

uble-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care* 2012; 16: R231.

18. Gornik I, Gasparovic V, Gubarev Vrdoljak N, Haxiu A, Vučelic B. Prior statin therapy is associated with milder course and better outcome in acute pancreatitis--a cohort study. *Pancreatology* 2013; 13: 196-200.

## S U M M A R Y

### THE EFFECTS OF STATINS IN SEPSIS AND ACUTE INFLAMMATORY RESPONSE

I. GORNIK

*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb University Hospital Centre,  
Department of Emergency Medicine, Zagreb, Croatia*

Statins, inhibitors of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase, are the mainstay of the treatment of hypercholesterolemia in patients with cardiovascular disease. Besides the effects on cholesterol synthesis, they also have other effects. Pleiotropic effects of statins have been noted as anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, anti-thrombotic and endothelium stabilizing. All the mentioned effects could have beneficial role in the systemic response to infection, i.e. sepsis, but also in other systemic inflammatory conditions. We give a review of pharmacological effects of statins and of trials investigating the effects of statins in acute inflammatory response and sepsis.

**Key words:** statins, sepsis, acute inflammatory response, immunomodulation



# INFEKCIJA I SEPSA KAO POSLJEDICA INVAZIVNIH TEHNIKA PRAĆENJA I LIJEĆENJA BOLESNIKA

DUBRAVKA BARTOLEK HAMP, GORDANA CAVRIĆ<sup>1</sup>, INGRID PRKAČIN<sup>1</sup>, KARLO HOURA<sup>2</sup>,  
DARKO PEROVIĆ<sup>2</sup>, TOMISLAV LJUBIČIĆ i ANELA ELEZOVIĆ<sup>3</sup>

*Opća bolnica Dubrovnik, Dubrovnik,<sup>1</sup>Klinička bolnica Merkur, Zagreb,*

*<sup>2</sup>Specijalna bolnica „Sv. Katarina“, Zabok i <sup>3</sup>Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska*

U jedinicama intenzivnoga liječenja (JIL) intrahospitalne infekcije (nozokomijalne ili bolničke infekcije) (IHI) i sepsa su prosječno 5-10 puta učestalije u usporedbi s drugim bolničkim odjelima. Predispoziciju tome čine mnogi intrinzični i ekstrinzični faktori. Među njima su i neizostavne metode invazivnoga liječenja (IT). Učestalost IHI nastalih kao posljedica primjene IT-a (IHI-IT) u JIL-u iznosi 19 %. Incidencija IHI-IT-a je različita i specifična prema pojedinoj vrsti JIL-a (2-49 %). Najčešće IHI-IT su kateteri sepsa povezane s primjenom centralnog venskog katetera (IHI-CVK), pneumonije povezane s primjenom mehaničke ventilacije (IHI-VAP), infekcije urinarnog trakta kao posljedice uvedenog urinarnog katetera (IHI-UK) i infekcije pridružene kirurškim ranama (IHI-KR). IHI-KR se najčešće, zbog osobite specifičnosti, opisuju odvojeno od IHI-IT-a. U posljednjih godina u izolatima kultura IHI-IT-a dominiraju gram-negativni bacili (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* i *Acinetobacter spp*) u odnosu na gram-pozitivne bakterije (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*), nerijetko rezistentnih sojeva. Posljedično, gljivične infekcije urotrakta, povezane s IHI-UK pokazuju sve višu incidenciju. Infekcije i/ili sepsa uzrokovane invazivnim liječenjem dodatno otežavaju stanje intenzivnoga bolesnika, usporavaju njegov oporavak, produžavaju dužinu hospitalizacije i povećavaju mortalitet. IHI-IT su od posebnog interesa bolničkih i nacionalnih povjerenstava za nadzor infektivnih bolesti radi unaprjeđenja cjelokupne sigurnosti i kvalitete liječenja bolesnika u JIL-u te racionalizacije ukupnih sredstava nužnih u liječenju bolesnika s IHI-IT-em. Praćenje učestalosti IHI-IT u JIL-u je najkorisnija intra- i interhospitalna metoda praćenja učinkovitosti nadzora i provedenih preventivnih mjera. Kao takva podliježe uniformnoj standardizaciji prema jedinstvenim međunarodnim protokolima CDC-a (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*; u SAD-u NHSN - "The National Healthcare Safety Network" ili u Europi TESSy - „The European Surveillance System for Communicable Disease“) sadržanima u dokumentaciji svakog bolničkog povjerenstva za praćenje infektivnih bolesti.

**Ključne riječi:** jedinica intenzivnoga liječenja, bolnička infekcija, pneumonija kod mehaničke ventilacije, infekcija pridružena centralnoj veni, uroinfekcija izazvana kateterom

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Dubravka Bartolek Hamp, prim., dr. med.

Odjel anestezije, reanimacije i intenzivnoga liječenja

Opća bolnica Dubrovnik

Dr. Roka Mišetića 2

20 000 Dubrovnik, Hrvatska

E-pošta: dbartolekh@gmail.com

## UVOD

U jedinicama intenzivnoga liječenja (JIL) intrahospitalne infekcije (nozokomijalne ili bolničke infekcije) (IHI) i sepsa su prosječno 5-10 puta učestalije u usporedbi s drugim bolničkim odjelima (1). Poznato je da na povišenu incidenciju IHI-a u JIL-u utječu intrinzični i ekstrinzični faktori. Među njima su tri vodeća: opće stanje bolesnika s pridruženim komorbiditetom koje je indirektno ili direktno vezano uz nužnost njegova

liječenja u JIL-u, primjena invazivnih tehniki praćenja i liječenja bolesnika te već prisutna mikroflora JIL-a koja pogoduje širenju mikroorganizama i nastanku unakrižnih infekcija (2).

Invazivne metode liječenja i nadzora vitalnih funkcija (IT) bolesnika su u JIL-u neizostavne. Među njima se najčešće primjenjuju centralni venski ili arterijski kateteri (radi praćenja hemodinamskih funkcija), mehanička ventilacija pluća, drenažni sistemi (prišta,

perikarda, trbušne šupljine, neurokranija), stome (gastrostoma, traheostoma, cistostoma), različite sonde za nutriciju ili protekciju gastro-intestinalnog trakta (nazogastrična, duodenalna, jejunalna) te kateteri (urinarni, oksigenacijski ili perineuralni i neuroaksijalni kateteri u terapiji boli) i sl. Svaki IT mehanički narušava prirodnu barijeru zaštite organizma, omogućavajući potencijalno novi migracijski put mikroorganizama, a time i razvoj neželjenog upalnog procesa. Infekcija i/ili sepsa, nastale kao posljedice IT-a, su primarno intrahospitalne infekcije (IHI-IT). S obzirom na visoki pridruženi mortalitet ovih bolesnika, IHI-IT ulaze u osobiti prioritet nadzora i prevencije bolničkih i nacionalnih povjerenstava za IHI-IT u JIL-u.

## DEFINICIJA

Prema definiciji američkog (CDC, *The US Centers for Disease Control and Prevention*) i Europskog centra za kontrolu infektivnih bolesti (ECDC, *European Centers for Disease Control and Prevention*) bolnička infekcija je lokalna ili sistemski infekcija bakterijom ili toksinom koja proizlazi iz hospitalnog liječenja bolesnika 48 sati nakon njegova primitka u bolnicu (3,4).

## INCIDENCIJA

Prema multicentričnoj Cohortovoj studiji, Albertija i sur. iz 2002. te EPIC II studije (*The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care*) Vincenta i sur. iz 2009. godine, prosječno 19 % bolesnika ima barem jednu od IHI-IT-a tijekom liječenja u JIL-u, s rasponom incidencije između 2 % i 49 % ovisno o vrsti IT-a i JIL-a, dužini primjene te ukupnom broju liječenih bolesnika (5,6).

Realniji prikaz učestalosti IHI-IT-a dobiva se prikazom ukupnog broja identificiranih IHI-IT-a na 1 000 dana hospitalizacije u JIL-u. Incidencija IHI-IT-a se ovisno o razvijenosti preventivnih mjera i nadzoru bolničkog povjerenstva za IHI u različitim dijelovima svijeta kreće između 5 (2011. Shanghai) i 23 slučaja (2006. Južna Amerika) na 1000 dana JIL-a (tablica 1) (7,8). Tako prikazani rezultati su usporedivi unutar različitih IT-a istoga JIL-a kao i različitih tipova JIL-a unutar jedne ili više bolnica.

Tablica 1.

*Incidencija IHI-IT-a (bolničkih infekcija povezanih s invazivnim tehnikama liječenja i praćenja bolesnika) u jedinicama intenzivnoga liječenja*

Zemlja	STUDIJE	Autor*	Broj JIL-a (N)	Incidenca		IHI-IT 1/1000 IT dana		
				(%)	1/1000 dana	IHI-CVK	IHI-VAP	IHI-UK
SAD (CDC/NHSN)	2015. Dudeck MA i sur.	(28)	5531			1	2**	3
	2009. Edwards JR i sur.	(22)				4	5	4
Europa (ECDC/TESSy)	2014. Albu C i sur.	(18)	1249			3	6	4
Mutinacionalna studija (INICC)	SAD Ostale zemlje	2014. Rosenthal VD. i sur.	(29)	503		1	1	1
						5	17	6
Indija	2015. Dasgupta A i sur.	(17)	1	12	17	3	26	7
Turska	2014. Leblebicioglu H i sur.	(15)	63	7	11	11	21	8
Kina	2013. Hu B i sur.	(14)	7	6	10	8	10	1
Libanon	2012. Kanj SS i sur.	(16)	1	10	12	5	8	4
Shanghai	2011. Tao Li sur.	(7)	398	5	6	3	21	6
Kuvajt	2008. Aly NYA i sur.	(19)	1	8	13	6	9	2
Argentina	2006. Rosenthal VD i sur.	(8)	55	15	23	13	24	9

\*Podatci prema datumu objave u časopisu \*\*Rezultati za neonatalni JIL

CDC - Centri za kontrolu infekcija i njenu prevenciju (engl. USA; *Centers for Disease Control and Prevention*)

ECDC - Europski centar za kontrolu infekcija i njenu prevenciju (engl. *European Centers for Disease Control and Prevention*)

NHSS - Nacionalna povjerenstva za prevenciju i nadzor infektivnih bolesti (engl. *USA-National Healthcare Safety Surveillance*)

Europa-TESSY - *The European Surveillance System for communicable disease*)

IHI-IT - intrahospitalna infekcija uvjetovana primjenom invazivne tehnike

CVK - centralni venski kateter

VAP - pneumonija uzrokovanja mehaničkom ventilacijom

UK - urinarni kateter

Dinamika učestalosti IHI-IT-a je i mjera učinkovitosti provedenih preventivnih i terapijskih postupaka za iste IHI-IT-e u određenom razdoblju u JIL-u.

### STANDARDIZACIJA KRITERIJA IHI-IT-A

Radi značajnosti komparabilnosti podataka najčešćih IHI-IT-a u JIL-u i povišenog mortaliteta ovih bolesnika, danas se standardizirano dijagnosticiraju i prate tek četiri najčešće bolničke infekcije izazvane invazivnim liječenjem i praćenjem bolesnika u JIL-u:

1. IHI-CVK, tj. bolnička infekcija izazvana centralnim venskim kateterom (engl. CLA-BSI, *Central Line Associated BloodStream Infection*)
2. IHI-VAP, tj. pneumonija izazvana primjenom mehaničke ventilacije (engl. VAP, *Ventilator Associated Pneumonia*)
3. IHI-UK, tj. uroinfekcija izazvana urinarnim kateterom (engl. CAUTI, *Catheter Associated Urinary Tract Infection*)
4. IHI-KIR, tj. bolnička infekcija kirurške rane (engl. SSI, *Surgical Side Infection*). IHI-KIR se najčešće, radi standardizacije dijagnostike mnoštva različitosti kirurških rana, posebno izdvaja i opisuje u zasebnom algoritmu.

Standardizacija postupaka i dijagnostike IHI-IT-a čini se prema nacionalnim protokolima CDC/NHSN - „National Healthcare Safety Network“ SAD-a i/ili ECDC/TESSy - „The European Surveillance System for communicable disease“ Europe koji je 2010. reformiran iz HAIICU-„European Surveillance of Healthcare-Associated Infection in Intensive Care Unit“ (9,10).

Protokoli CDC/ECDC-a su jedinstveni na nacionalnim razinama i kao takvi čine sastavnicu integriranih standarda dobre kliničke prakse za svaku pojedinu IT i posljedičnu IHI-IT (10-13).

### ČIMBENICI KOJI UTJEĆU NA IHI-IT-A

1. *Maksimalna dužina boravka bolesnika u JIL-u: LOS* (engl. *Lenght Of Stay*). Prema rezultatima EPIC II studije Vincenta i sur. iz 2009. godine učestalost IHI-a kod bolesnika u JIL-u nakon 7 dana boravka počinje značajno rasti (sa 32 % na 70 %) (6). Sukladno tome Hu i sur. su u svojoj studiji забilježili da porast učestalosti IHI-CVK infekcija u JIL-u počinje značajno rasti nakon 14-19 dana

boravka bolesnika u JIL-u, IHI-VAP-a nakon 16-21 dana, a IHI-UK infekcija nakon 10-27 dana boravka u JIL-u (14-16). S druge strane, prisutnost jedne (ili više) IHI-IT infekcija u bolesnika značajno utječe na produženje njegove dužine liječenja u JIL-u i ukupne hospitalizacije, ali samo po sebi ne mora utjecati na stopu mortaliteta (17).

2. Utilacijski omjer IT-a: DU (engl. *Device Utilization Ratio*) - ukazuje na interaktivnost dužine implementacije IT-a i boravka bolesnika u JIL-u. Što je on manji, manja je vjerojatnost pojavnosti IHI-IT-a za datu invazivnu proceduru (npr. uroinfekcije izazvane kateterom bit će niže učestalosti uz niži DU – omjer, tj. kraću kateterizaciju bolesnika tijekom njegovog boravka u JIL-u).

### Predispozicijski faktori za IHI-IT

Rizični faktori koji mogu biti prediktori nastanka IHI-IT-a dijele se načelno u četiri osnovne skupine koje se međusobno prožimaju: pridruženi komorbiditet bolesnika, pojava akutne bolesti ili akutizacija jedne bolesti iz već postojećih, upotreba IT-a i izloženost drugim modalitetima liječenja (radioterapija, kemoterapija, hemodializa, operacija). Osim njih, čimbenici koji pridonose porastu rizika u nastanku IHI-IT-a su: preventivna primjena antibiotika, upotreba antacida, hipoalbuminemija, malnutricija, imunokompromitiranost, endotrahealna intubacija i reintubacija, traheostomija, nazogastricna sonda, mehanička ventilacija, APACHE II skor >13, urinarna kateterizacija bolesnika i dužina liječenja u JIL-u (9).

### INCIDENCIJA NAJČEŠĆIH IHI-IT-a:

Incidencija IHI-IT-a prema izvješću ECDC-a iz 2014. godine u komparaciji s izvješćima iz drugih zemalja prikazana je u tablici 1.

1. **IHI-CVK:** U zemljama zapadne Europe je IHI-CVK infekciju 2014. godine prosječno imalo 43 % bolesnika, tj. 3 IHI-CVK infekta na 1 000 dana CVK katetera sa varijacijom između 2 (Luksemburg) i 4 (Slovačka)/1 000 CVK dana (18).
2. **IHI-VAP:** Prema istom izvješću ECDC-a pneumoniju je prosječno imalo 10 intubiranih bolesnika na 1 000 dana intubacije, a učestalost je varirala između 3 (Engleska) i 18 (Litva)/1 000 intubacijskih dana (18). VAP pneumonije u Shanghaiju su 2011. bile učestalije u trauma-JIL-u (32/1 000 dana), a niske incidencije u JIL-u opeklina (8/1 000 dana) (7).

**3. IHI-UK:** U zemljama Europe IHI-UK infekciju je prosječno imalo 4 bolesnika u JIL-u na 1000 dana kateterizacije urotrakta, a učestalost je varirala između 1-5,4/1000 UK dana (18).

U Shanghaiju je 2011. najučestalija stopa uroinfekta vezanog uz urinski kateter bila u koronarnoj jedinici (13/1 000 dana), dok je najniža bila u JIL-u opeklina i kardio-torakalnom JIL-u -1,4/1 000 dana) (7).

### NAJČEŠĆI MIKROORGANIZMI KAO UZROČNICI IHI-IT-A

Bolničke infekcije u JIL-u se u 85 % slučajeva mogu potvrditi pozitivnim mikrobiološkim izolatom, dok se u ostalih 15 % definiraju kliničkim simptomima infekcije i/ili sepse (19). Izolati mikroorganizama tijekom primjene IT-a mogu biti identificirani kao kolonije na biološkim supstratima ili implantiranim materijalima bez klinički manifestnih simptoma, s prisutnom bakterijemjom ili bez nje. Ili, kao lokalna infekcija ili sepsa uz evidentne kliničke i/ili laboratorijske parametre upale. Diferencijacija infektivnog zbivanja (IHI-IT) i same kolonizacije, u prisustvu i/ili odsustvu mikrobiološkog izolata, vrši se prema definiranim standardima CDC-a na temelju prikupljenih aktualnih kliničkih i laboratorijskih nalaza za svaki IT pojedinačno.

Općenito, posljednjih godina u većini slučajeva IHI-IT-a dominiraju gram-negativni uzročnici (68 % *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*) i/ili gljive (5 %, *Candida spp*), dok su izolati gram-pozitivnih bakterija (27 %; *Staphylococcus aureus*) rjeđi (6,19).

Prema ECDC-ovom izještu iz 2014. godine za europske zemlje najučestaliji izolati mikroorganizama za pojedine IHI-IT-e prikazani su u tablici 2 (18).

Tablica 2.

Učestalost pojedinih mikroorganizama prema vrsti bolničke infekcije povezane s invazivnim tehnikama liječenja bolesnika u JIL-u centralnim venskim kateterom (IHI-CVK), mehaničkom ventilacijom (IHI-VAP) i urinarnim kateterom (IHI-UK) (prema izještu ECDC-a 2014. godine) (18)

ECDC/2014. <sup>18</sup> IHI-IT infekcije u JIL-u	IHI-CVK	IHI-VAP	IHI-UK
IZOLATI MIKROORGANIZAMA	%		
koag.-neg. stafilococi	22	0	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	17	14
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	15	0
<i>Klebsiella spp</i>	9	11	8
<i>Escherichia coli</i>	8	10	26

<i>Candida spp</i>	8	8	17
<i>Enterobacter spp.</i>	5	7	4
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	5	2
<i>Enterococcus spp.</i>	13	4	16
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	4	0
<i>Serratia spp.</i>	3	4	0
<i>Proteus spp.</i>	0	0	4
<i>Morganella spp.</i>	0	0	2

- IHI-CVK:** gram-pozitivne bakterije (46 %, koagulaza-neg. *streptokoki* i *Staphylococcus aureus*) (25% gram-negativni bacili; *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, i *Escherichia coli* te u 8 % gljive, *Candida spp*).
- IHI-VAP:** gram-negativni bacili (37 %, *Pseudomonas aeuroginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) (15 % gram-pozitivne bakterije, *Staphylococcus aureus* od kojih je 43 % bilo meticilin-rezistentnih (MRSA) i 8 % gljive (*Candida spp*)).
- IHI-UK:** gram-negativni bacili (30 %, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeuroginosa*) i gljive (17 %, *Candida spp*) (16 % gram-pozitivna bakterija; *Enterococcus spp*) (18).

### UPOTREBA ANTIBIOTIKA I REZISTENCIJA MIKROORGANIZAMA

Vrste izolata uzročnika IHI-IT-a u JIL-u između ostaloga ovise i o kliničkim protokolima za primjenu antibiotika, učestalom primjenama antibiotika iz rezervne skupine u odsustvu izolata uzročnika kao i aktualnom stupnju rezistencije pojedinih mikroorganizama u postojećoj mikroflori.

Prema ECDC izještaju za 2011-12. godinu u Europi je 19 % cijelokupne antibioticske terapije primijenjeno na liječenje IHI-a, a gotovo isto toliko (16 %) u profilaksi kirurških bolesnika (20). Najučestalije rezistencije izolata mikroorganizama na pojedine antibiotike su u europskim zemljama tijekom 2014. godine, kod IHI infekcija bolesnika liječenih u JIL-u zabilježene na karbapenem u 68 % izolata *Acinetobacter baumanii* i 31 % *Pseudomonas aeruginosa*, na 3. generaciju cefalosporina u 52 % izolata *Enterobacter spp*-a, 47 % *Klebsiella spp* i 27 % *E. coli*, na oksacilin u 46 % izolata *S. aureus*, na ceftazidim u 27 % izolata *Pseudomonas aeruginosa* i na vankomicin u 10 % *Enterococcus spp* (18).

Za kliničku praksu je važna informacija da je u proteklih dvije godine u europskim zemljama došlo do značajnog porasta rezistentnosti:

- *Klebsiella pneumoniae* na flurookinolone, 3. generaciju cefalosporina i aminoglikozide kao i ukupna rezistentnost na sve tri skupine antibiotika
- *Acinetobacter* spp u zabrinjavajućih više od 25 % izolata soja na flurookinolone, aminoglikozide i karbapeneme u južnim dijelovima Europe
- *Escherichia coli* na cefalosporine 3. generacije

S druge strane u istom razdoblju incidencija rezistentnosti meticilin-rezistentnim stafilocokom aureusom (MRSA) stagnira, dok je rezistentnost na karbapeneme multirezistentnih gram-negativnih bakterija *K. pneumoniae* i *E. coli* još uvijek niska (21).

### MORTALITET IHİ-IT-A

Učestalost IHİ-IT se povećava dužinom primjene invazivnih metoda i dužinom hospitalizacije. Stopa mortaliteta kod bolesnika s IHİ-IT-om je prosječno između 5-35 % te viša u bolesnika s dužinom boravka u JIL-om  $\geq 6$  dana (19). IHİ-IT utječe na porast stope mortaliteta bolesnika u JIL-u u sklopu njihovog komorbiditeta te je signifikantno viša u usporedbi s istom kazuistikom bolesnika bez IHİ-IT-a (17 % vs 7 %) (8). Očekivani prosječni mortalitet u IHİ-IT-u kod različitih autora je za CV-katetere između 12-35%, kod ventilator pneumonija 20-40 %, a 10-43 % kod bolesnika s urinarnim kateterom (5,6,10,15).

### PREVENCIJA IHİ-IT-A

Prevenciju IHİ-IT-a u JIL-u čini dobra organizacija kontinuiranog bolničkog nadzora infekcija, antimikrobnih terapije te svršishodnih i efektivnih preventivnih postupaka u dnevnoj kliničkoj praksi. Razmjena iskustava IHİ-IT-a između srodnih jedinica intenzivnoga liječenja može bitno unaprijediti već uhodanu dobru kliničku praksu i biti osnova motivacije medicinskog osoblja za nove načine profilakse.

Prema navedenim studijama moglo bi se načelno zaključiti da je veća učestalost IHİ-IT-a u JIL-u u istočnim i manje razvijenim zemljama. Pomnja analiza nacionalnih centara za kontrolu i prevenciju IHİ-IT-a ukazuje da u pojedinim manje razvijenim zemljama postoje čak bolji sistemi nadzora, prevencije i suzbijanja IHİ-IT-a, za pojedine IT-e infekte (npr. Shangai

3 vs SAD 4/1000 IHİ-CVK, Kuwait 2 vrs USA 4/1000 IHİ-UK) (7, 22). S druge strane, u razvijenim zemljama se ukupna učestalost svih IHİ-IT-a nalazi ispod 10 na 1000 ICU dana (npr. USA i Kina 4 i 8 IHİ-CVK, 5 i 10 IHİ-VAP te 4 i 1/1000 IHİ-UK) za razliku od ostalog dijela svijeta gdje prevladavaju velike intrahospitalne varijacije (npr. Indija 3 IHİ-CVK, 27 IHİ-VAP i 7/1000 dana) (7,17,22). Interesantan je podatak iz Shanghai gdje je u 5-godišnjem razdoblju umanjena učestalost IHİ-VAP pneumonija sa 25 na 16/1 000 dana, a IHİ-UK-ja sa 7 na 5/1 000 dana, dok je učestalost IHİ-CVK u istom razdoblju ostala nepromjenjena (3/1 000 dana)(7).

Primarna ili unakrsna infekcija bolesnika u JIL-u komplicira i/ili ugrožava njihovo ozdravljenje, produžava hospitalizaciju i neminovno je povezana s većim ekonomskim deficitom bolnice (23). Posljedična i učestala primjena antibiotika dovodi s jedne strane do stvaranja prevalentnih, na antibiotike rezistentnih mikro-organizama u JIL-u, dok s druge strane, bolesnici koji su izloženi antibioticima širokog spektra pokazuju veću sklonost oboljevanju od sekundarnih i gljivičnih infekcija (24).

Osnovu prevencije IHİ-IT-a u JIL-u čini educiranost i senzibiliziranost osoblja na temeljne standarde aseptičkih postupaka kako prilikom samog uvođenja IT-a tako i tijekom njihovog nadzora sve do odstranjenja iz tijela (25). Uz osnovne aseptičke mjere potrebno je usvojiti i specifične postupke insercije i očuvanja uvedenog invazivnog postupka. Kako u JIL-u svaki bolesnik ima najmanje dva ili više invazivna pristupa, samo pravilna istodobna skrb o svakom IT-u može prevenirati razvoj infekcije i/ili sepsa i doprinijeti ukupnom smanjenju učestalosti IHİ-IT-a. Uobičajeno je da se usporedba incidencije IHİ-IT-a, kao mjere učinkovitosti provedenih kontrolnih i prevencijskih postupaka vrši interhospitalno za svaki JIL određene namjere (pedijatrijski, kardiološki, infektoološki, kirurški). Takvim usporedbama se može pravodobno polučiti incidentalni uzrok za svaki od IT-a te odrediti aktualne mjere suzbijanja uz korekciju dotadašnjih preventivnih mera.

Neosporno je da samo aktivni program bolničkih i nacionalnih povjerenstava za infekciju može kontrolnim, nadzornim i preventivnim mjerama umanjiti učestalost IHİ-IT infekcija (26,27). Sniženje incidencije IHİ-IT-a se, prema većini dokumentiranih izvora nacionalnih povjerenstava, može postići čak za jednu trećinu aktualnih vrijednosti što posljedično utječe i na smanjenje ukupnog utroška liječenja u JIL-u i deficita bolničkog utroška (21, 23).

## LITERATURA

1. Weinstein RA. Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 416-20.
2. Weber DJ, Raasch R, Pharm D, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999; 115: 34-41.
3. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
4. Kouchak F, Askarian M. Nosocomial infection: the definition criteria. *Iran J Med Sci* 2012; 37: 72-3.
5. Alberti C, Brun-Buisson C, Buechardi H i sur. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-21.
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J i sur. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. Author Affiliations: Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium (Dr Vincent); Critical Care Department, Joan XXIII University Hospital, CIBERes, URV-IISPV Tarragona, Spain (Dr Rello); Department of Surgery, Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, St Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada (Dr Marshall); Department of Intensive Care, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil (Dr Silva); Department of Pulmonary/Critical Care, University of Texas Health Science Center, San Antonio (Dr Anzueto); Department of Anesthesiology and Intensive Care, Hôpital Nord, Marseille, France (Dr Martin); Department of Intensive Care, Hospital de St António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Lisbon, Portugal (Dr Moreno); Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia (Dr Lipman); Department of Anesthesia and Intensive Care, The Chinese University of Hong Kong, and Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong, China (Dr Gomersall); and Department of Anesthesiology and Intensive Care, Friedrich-Schiller University, Jena, Germany (Drs Sakr and Reinhart). *JAMA* 2009; 302: 2323-9.
7. Tao L, Rosenthal VD, Gao X, He Lixian. Device-associated infection rates in 398 intensive care units in Shanghai, China: International nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. *Int J Infect Dis* 2011; 15: 774-80.
8. Rosenthal VD, Maki DG, Salomeo R i sur. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006; 145: 582-91.
9. Horan TC, Andrus M, Duke MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Inf Control* 2008; 36: 309-32.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. European surveillance of healthcare-associated infection in intensive care units: HAIICU Protocol v1.01STANDARD and LIGHT. Stockholm: ECDC 2010. Dostupno na URL adresi: [http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/calls/Procurement%20Related%20Documents/5\\_ECDC\\_HAIICU\\_protocol\\_v1\\_1.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/calls/Procurement%20Related%20Documents/5_ECDC_HAIICU_protocol_v1_1.pdf)
11. CDC/NHSN Surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types in infection in the acute care setting. Atlanta, GA. 2003. Dostupno na URL adresi: [http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17ps-NosInfDef\\_current.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17ps-NosInfDef_current.pdf)
12. Rhosental VD, Maki DG, Rodrigues C i sur. Impact of international nosocomial infection control consortium (INICC) strategy on central line-associated bloodstream infection rates in the intensive care units of 15 developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 1264-72.
13. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-32.
14. Hu B, Tao L, Rosenthal VD i sur. Device-associated infection rates, device use, length of stay and mortality in intensive care units of 4 Chinese hospitals: International nosocomial control consortium findings. *Am J Infect Control* 2013; 41: 301-6.
15. Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD i sur. International nosocomial infection control consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003-2012. *Ann Clinic Microbiol Antimicrob* 2014; 13:51. Dostupno na URL adresi: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/13/1/51>
16. Kanj SS, Kanafani ZA, Sidani N, Alamuddin L, Zahreddine N, Rosenthal VD. International nosocomial infection control consortium findings of device-assosiated infections rate in an intensive care unit of a Lebanese University hospital. *J Glob Infect Dis* 2012; 4: 15-21.
17. Dasgupta A, Das S, Chawan NS, Hazra A. Nosocomial infection in the intensive care unit: incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India. *Indian J Crit Care Med* 2015; 19: 14-20.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report: Annual epidemiological report 2014- Antimicrobial resistance and healthcare-associated infection in Europe. Stockholm. ECDC 2014. Dostupno na URL adresi: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>
19. Aly NYA, A-Mousa HH, Al Asar EM. Nosocomial infections in a medical-surgical intensive care unit. *Med Prin Pract* 2008; 17: 373-7.
20. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals (ECDC PPS) in the period 2011-2012 as reported to TESSy. Stockholm. ECDC 2014. Dostupno na URL adresi: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated\\_infections/database/Pages/hai-pps-database-indications-antimicrobial-use.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/database/Pages/hai-pps-database-indications-antimicrobial-use.aspx)
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. Stockholm: ECDC 2014. Dostupno na URL adresi: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Documents/antibiotic-resistance-in-EU-summary.pdf>

22. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y i sur. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008. Am J Infect Control 2009; 37: 783- 805.
23. Tarricone R, Torbica A, Franzetti F, Rosenthal VD. Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost- effectiveness of closed vs. open infusion containers. The case of intensive care units in Italy. Cost Eff Resour Alloc 2010; 8: 8.
24. Eggiman P, Pittet D. Infection control in the ICU. Chest. 2001; 120: 2059-93.
25. Arya SC, Agarwal N, Agarwal S, George S, Singh K. Nosocomial infection: hospital infection surveillance and control. J Hosp Infect 2004; 58: 242-3.
26. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA i sur. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter- Related Infections. Atlanta, GA. CDC 2011. Dostupno na URL adresi: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf>
27. Gould CU, Umscheid CA, Agarwal RK i sur. Guideline for Prevention of Catheter- associated UrinaryTract Infections. Atlanta, GA. HICPAC 2009. Dostupno na URL adresi: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/CAUTI/CAUTIguideline2009final.pdf>
28. Duke MA, Edwards JR, Allen-Bridson K i sur. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, Device-assotiated Module. Am J Infect Cont 2015; 43: 206- 21.
29. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y i sur. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, dana summary of 43 countriesfor 2007- 2012. Device- associaeted module. Am J Infect Control 2014; 42: 942-50.

## S U M M A R Y

### DEVICE-ASSOCIATED HEALTHCARE INFECTION AND SEPSIS IN INTENSIVE CARE UNIT

D. BARTOLEK HAMP, G. CAVRIĆ<sup>1</sup>, I. PRKAČIN<sup>1</sup>, K. HOURA<sup>2</sup>, D. PEROVIĆ<sup>2</sup>, T. LJUBIČIĆ and A. ELEZOVIĆ<sup>3</sup>

*Dubrovnik General Hospital, Dubrovnik, <sup>1</sup>Merkur University Hospital, Zagreb,  
<sup>2</sup>Sv. Katarina Special Hospital, Zabok, and <sup>3</sup>Split University Hospital Centre, Split, Croatia*

The incidence of healthcare-associated infections and sepsis (HAIs) is 5-10 times higher in patients in intensive care units (ICUs) than in those at other hospital departments. Predisposition for these lies in many intrinsic (disease severity, loss of immunity) and extrinsic factors (frequent use of broad-spectrum antibiotics with consequent presence of antibiotic-resistant pathogens). The majority of HAIs in ICUs are associated with the use of invasive devices (DA-HAIs; device-associated healthcare-associated infections) (19%). Their incidence differs among specific types of ICUs (2%-49%). The most frequent DA-HAI are central line-associated bloodstream infections (CLA-BSI), ventilator-associated pneumonia (VAP), catheter-associated urinary tract infection (CAUTI) and surgical site infections (SSI). SSI is most often described as a distinct and separate entity of HAIs in ICUs. Recently, gram-negative bacilli (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter* spp.) are more frequently isolated in DA-HAIs than gram-positive ones (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp.), often present as resistant strains. On the other hand, urinary or/and systemic infections tend to increase. DA-HAIs endanger and slow down patient recovery, prolong hospital stay, and generally increase the mortality rate. DA-HAIs are of special interest of the Hospital Committee Center for Infective Disease in order to improve patient safety and reduce total cost allocated for prevention of DA-HAIs. DA-HAI rate is the most useful intra- and inter-hospital measure to compare surveillance and effectiveness of preventive procedures among different ICU types.

**Key words:** intensive care unit, nosocomial infection, ventilator-associated pneumonia, central line-associated blood stream infection, catheter-associated urinary tract infection



## MULTIREZISTENTNE BAKTERIJE

BRANKA BEDENIĆ<sup>1,2</sup>, SANDA SARDELIĆ<sup>3</sup> i MIRNA LADAVAC<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb,

<sup>3</sup>Klinički bolnički centar Split, Split i <sup>4</sup>Zavod za javno zdravstvo Istarske županije, Pula, Hrvatska

U najvažnije multirezistentne bakterije koje su terapijski problem ubrajamo enterobakterije pozitivne na  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra (ESBL), plazmidne AmpC  $\beta$ -laktamaze i karbapenemaze, karbapenemaza pozitivni *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*, penicilin-rezistentni *Streptococcus pneumoniae* te vankomicin-rezistentni enterokok.  $\beta$ -laktamaze proširenog spekta razgrađuju oksimino cefalosporine i aztreonam, najčešće se pojavljuju u izolatima enterobakterija, a kodirane su na prenosivim plazmidima koji često sadržavaju i gene rezistencije na ne- $\beta$ -laktamske antibiotike. Plazmidne AmpC  $\beta$ -laktamaze su nastale prijenosom kromosomskog ampC gena na plazmid enterobakterija. Te  $\beta$ -laktamaze uzrokuju rezistenciju na peniciline, cefalosporine prve, druge i treće generacije te kombinacije  $\beta$ -laktama i inhibitora  $\beta$ -laktamaza.

Enterobakterije mogu razviti rezistenciju na karbapeneme zbog hiperprodukcije  $\beta$ -laktamaza proširenog spektra ili plazmidnih AmpC  $\beta$ -laktamaza u kombinaciji s gubitkom porina vanjske membrane ili zbog produkcije karbapenemaza iz grupe A (KPC, IMI, NMC, SME), B (metalo- $\beta$ -laktamaza iz VIM, IMP i NDM serije) ili D (OXA-48  $\beta$ -laktamaze). Karbapenemaze koje se nalaze u *Acinetobacter spp.* pripadaju molekularnoj klasi A (KPC), B (VIM, IMP, SIM, NDM) ili D (OXA enzimi). Najčešći mehanizam rezistencije na karbapeneme je produkcija OXA-enzima, ali su često uključeni i drugi mehanizmi, poput gubitka porina vanjske membrane ili pojačane aktivnosti efluks pumpi. Rezistencija na karbapeneme u *P. aeruginosa* nastaje najčešće zbog produkcije metalo- $\beta$ -laktamaza iz VIM, IMP, GIM, SPM i NDM serije, gubitka porina vanjske membrane ili pojačane aktivnosti MexAB ili MexCD pumpi. U *S. aureus* rezistencija na meticilin nastaje zbog stjecanja *mecA* gena koji kodira penicilin vežući protein PBP2a. Ekspresija PBP2a dovodi do rezistencije na sve  $\beta$ -laktame uključujući cefalosporine (s iznimkom ceftarolina ili ceftobiiprola) i karbapeneme. Pneumokoki rezistentni na penicilin vrlo su često rezistentni i na cefalosporine te antibiotike iz drugih skupina pa predstavljaju terapijski problem u invazivnim infekcijama. Najvažniji problem u enterokokova je pojava rezistencije na vankomicin.

**Ključne riječi:** multirezistentne bakterije, karbapenemi

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Branka Bedenić  
Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju  
KBC Zagreb  
Kišpatičeva 12  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 01 2367 304; faks: 01 2367 393  
E-pošta: branka.bedenic@zg.t-com.hr

U najvažnije multirezistentne bakterije koje su česti uzrok terapijskog neuspjeha u bolesnika sa sepsom ubrajamo enterobakterije pozitivne na  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra (ESBL), plazmidne AmpC  $\beta$ -laktamaze i karbapenemaze, karbapenemaza pozitivni *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*, penicilin-rezistentni pneumokok te vankomicin-rezistentni enterokok.

$\beta$ -laktamaze proširenog spekta razgrađuju oksimino cefalosporine i aztreonam. Prva ESBL bila je SHV-2

$\beta$ -laktamaza opisana u izolatu *K. oxytoca* u Njemačkoj 1983. godine (1). Nakon toga su se ESBL-pozitivne bakterije proširile prvo po Europi, a zatim i po ostalim kontinentima. Najčešće se nalaze među hospitalnim izolatima *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*, a u novije vrijeme i u izvabolničkih pacijenata (2,3). Dijele se u tri velike porodice: TEM, SHV i CTX-M. TEM i SHV  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra se najčešće javljaju u hospitalnim izolatima, dok su CTX-M  $\beta$ -laktamaze češće u izvabolničkoj populaciji. TEM i SHV  $\beta$ -laktamaze nastaju od parentalnih TEM-1, TEM-2 i SHV-1  $\beta$ -laktamaza mutacijama koje mijenjaju konfi-

guraciju aktivnog središta i šire spektar djelovanja enzima (4). Za razliku od njih CTX-M  $\beta$ -laktamaze su nativne ESBL, a nastale su od kromosomskih  $\beta$ -laktamaza vrste *Kluyvera ascorbata* i *Kluyvera georgiana* (5). Prva CTX-M  $\beta$ -laktamaza bila je CTX-M-1 opisana u Njemačkoj 1995. godine („cefotaximase-Munich“). Dijele se u pet skupina: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 i CTX-M-25 (6,7). CTX-M  $\beta$ -laktamaze su dominantan tip ESBL u mnogim zemljama kao što su Švicarska, Austrija, Grčka, Poljska, Japan, Tajvan, Argentina i Kina (7). Postoje i rjeđe vrste  $\beta$ -laktamaza proširenog spektra kao što su PER, VEB i IBC  $\beta$ -laktamaze (2). Geni koji kodiraju ESBL šire se konjugativnim prijenosom plazmida između bakterija iste ili različitih vrsta. Bakterije koje proizvode ESBL su česti uzročnici epidemija hospitalnih infekcija koje se teško kontroliraju i liječe jer su multipli-rezistentne na većinu antibiotika osim karbapenema pa su oni terapijski izbor (8). Laboratorijska detekcija ESBL čini se pomoću testa sinergije dvaju diskova, a potvrđuju se metodom kombiniranih diskova po CLSI-u. Molekularna karakterizacija ESBL čini se pomoću PCR-a s početnicama specifičnim za TEM, SHV i CTX-M  $\beta$ -laktamaze (2). Prema smjernicama CLSI-a (*Clinical Laboratory Standard Institution; www.cisi.org*) preporučuje se primjena karbapenema u liječenju infekcija uzrokovanih sojevima enterobakterija koje proizvode ESBL, osim ako se ne radi o nekomplikiranim infekcijama urinarnog trakta kada se mogu davati kombinacije beta-laktama i inhibitora  $\beta$ -laktamaza s obzirom da inhibitori postižu vrlo visoke koncentracije u mokraći što onemogućuje razvoj hiperproducenata ESBL. Prema novim preporukama EUCAST-a mogu se koristiti i cefalosporini ako testiranja *in vitro* pokazuju osjetljivost ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)).

Plazmidne AmpC  $\beta$ -laktamaze su nastale prijenosom kromosomskog ampC gena bakterija iz roda *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Pseudomonas* i *Acinetobacter* na plazmid što omogućuje daljni prijenos toga gena između bakterija istih ili različitih vrsta. Te  $\beta$ -laktamaze uzrokuju rezistenciju na peniciline, cefalosporine prve, druge i treće generacije te kombinacije penicilina i inhibitora  $\beta$ -laktamaza. Ne djeluju na cefalosporine četvrte generacije i karbapeneme koji se mogu dati u terapiji i invazivnih infekcija (9).

Enterobakterije mogu razviti rezistenciju na karbapeneme zbog hiperprodukcije  $\beta$ -laktamaza proširenog spektra ili plazmidnih ampC  $\beta$ -laktamaza u kombinaciji s gubitkom porina vanjske membrane (10,11) ili zbog produkcije karbapenemaza iz skupine A (KPC, IMI, NMC, SME) (12-15), B (metalo- $\beta$ -laktamaze iz skupine VIM, IMP i NDM) (16-18) i D (OXA-48) (19). Karbapenemaze su enzimi koji razgrađuju karbapeneme (imipenem, meropenem, ertapenem). Karbapenem-rezistentne enterobakterije su do sada opisane u SAD, Izraelu, Grčkoj, Švicarskoj, Njemačkoj, Italiji i Ujedinjenom Kraljevstvu, ali i mnogim drugim zemljama. KPC  $\beta$ -laktamaze su se prvo pojavile i proširele po istočnoj obali sjeverne Amerike, a nakon toga u Izraelu, Grčkoj, Poljskoj, Ujedinjenom Kraljevstvu te nedavno i u većini ostalih europskih zemalja (12). KPC su najznačajnije karbapenemaze iz skupine A, jer su kodirane plazmidno pa imaju potencijal epidemiskog širenja i uzrokuju visoki stupanj rezistencije na karbapeneme. Plazmidi koji ih kodiraju također sadržavaju i gene rezistencije na ostale antibiotike kao što su amionoglikozidi, fluorokinoloni, kloramfenikol, tetraciklini, sulfonamidi i trimetoprim pa su terapijske opcije vrlo ograničene i uključuju najčešće kombinacijsku terapiju – kolistinom (s iznimkom prirođeno otpornih bakterija iz rodovala *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*), tigeciklinom (s izuzetkom urođeno otpornih bakterija iz rodovala *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*) u kombinaciji eventualno s meropenemom; ako minimalna inhibicijska koncentracija nije veća od 8  $\mu\text{g/mL}$  i ako se daje u kontinuiranoj infuziji (21). KPC  $\beta$ -laktamaze se najčešće javljaju u izolatima *K. pneumoniae*, ali su opisane i u *E. coli*, *Enterobacter* spp. te rjeđe u ostalim enterobakterijama (12). VIM-pozytivne enterobakterije se najčešće javljaju u Grčkoj, Italiji, Španjolskoj i ostalim mediteranskim zemljama te na Dalekom istoku. (16-18). OXA-48  $\beta$ -laktamaza je dominanta u Turskoj (19), dok NDM pozitivni izolati dominiraju u Indiji i Pakistanu (18, 20).

U Hrvatskoj je do sada opisana rezistencija na karbapeneme u *K. pneumoniae* zbog produkcije NDM metalo- $\beta$ -laktamaze (23) i KPC-2  $\beta$ -laktamaze (24). Detektiraju se u laboratoriju modificiranim Hodge testom i metodom dvostrukog diska s fenilboroničnom kiselinom za detekciju KPC  $\beta$ -laktamaza i EDTA za detekciju metalo- $\beta$ -laktamaza (25-26). Njihova pravodobna detekcija je izvanredno važna kako bi se suzbilo njihovo širenje i nastanak hospitalnih epidemija (27,28).

*Acinetobacter baumannii* obično razvija rezistenciju na karbapeneme zbog produkcije karbapenemaza iz skupine B (VIM; IMP, SIM) ili D (OXA), zbog gubitka porina vanjske membrane (CarO) ili zbog pojačane aktivnosti efluks pumpi (29-31). Najčešći mehanizam rezistencije je produkcija stečenih karbapenem-hidrolizirajućih  $\beta$ -laktamaza koje spadaju u grupe OXA-23, OXA-24/40, OXA-58 i OXA-143 (31-36) i koje uzrokuju visok stupanj rezistencije na karbapeneme. U filogenetskoj skupini OXA-51/69 nalaze se intrinzične oksacilinaze, tj. nativni enzimi vrste *A. baumannii*. One ne uzrokuju rezistenciju na karbapeneme osim ako ne postoji pojačana ekspresija gena *bla<sub>OXA-51</sub>* zbog insercijske sekvene smještene ispred gena (32). OXA  $\beta$ -laktamaze su kodirane na plazmidima i prenosive su s jedne bakterijske stanice na drugu. Izolati *A. baum-*

*mannii* koji proizvode oksacilinaze pokazuju najčešće multiplu rezistenciju na većinu antibiotika uključujući sve  $\beta$ -laktame, aminoglikozide i fluorokinolone pa je najčešće kolistin lijek izbora. Skupina OXA-23 je proširena po čitavom svijetu, OXA-58 u Turskoj, Francuskoj, Grčkoj i Ujedinjenom Kraljevstvu, dok je skupina OXA-24/40 opisana u Španjolskoj, Portugalu, SAD-u, Tajvanu, Kini i Brazilu. Skupina OXA-143 je opisana do sada samo u Njemačkoj (36). Prethodna istraživanja karbapenemske rezistencije u acinetobakteru u Hrvatskoj su utvrđila visoku prevalenciju OXA-72  $\beta$ -laktamaze koja spada u OXA-24/40 grupu u KBC-Zagreb i KBC-u Split (37-38).

Rezistencija na karbapeneme u *P. aeruginosa* nastaje najčešće zbog produkcije metalo- $\beta$ -laktamaza, gubitka OprD porina vanjske membrane ili efluksa (39). Najvažniji mehanizam rezistencije je produkcija metalo  $\beta$ -laktamaza iz skupine B (VIM, IMP, GIM, SPM i NDM) koje uzrokuju visoki stupanj rezistencije na sve karbapeneme bez sudjelovanja drugih mehanizama rezistencije (40). One trebaju cink kao kofaktor pa se zato nazivaju metalo  $\beta$ -laktamaze. Inhibirane su kelatorima metalnih iona kao što su EDTA, merkaptosumporna i merkaptopropionska kiselina, koji se ne koriste u terapiji (41). IMP porodica MBL je proširena u Aziji. Prva  $\beta$ -laktamaza iz te porodice bila je IMP-1 opisana 1992. u Japanu u izolatu *P. aeruginosa* (42). Do danas je opisano preko 20 alelskih varijanti IMP metalo- $\beta$ -laktamaza. VIM porodica je proširena u Europi, posebno u Mediteranskim zemljama i na Dalekom istoku. Postoji preko 34 alelske varijante. Prva VIM metalo- $\beta$ -laktamaza opisana je u izolatu *P. aeruginosa* iz Verone 1997. godine i dolazi od riječi Verona imipenemase (43). Metalo- $\beta$ -laktamaze najčešće proizvode izolati *P. aeruginosa* i *A. baumannii*, ali se susreću, zasada dosta rijetko i u enterobakterija. Geni koji kodiraju te  $\beta$ -laktamaze locirani su na prenosivim genetskim elementima kao što su integroni i zbog toga mogu nastati bolničke epidemije koje je teško suzbiti. Metalo- $\beta$ -laktamaze uzrokuju rezistenciju na sve karbapeneme i cefalosporne, ali ne djeluju na aztreonam. Geni koji kodiraju rezistenciju na aminoglikozide se često nalaze na istom integronu kao i geni za metalo  $\beta$ -laktamaze pa je kod takvih izolata obično prisutna multipla rezistencija na većinu antibiotika osim kolistina. U nas je utvrđena produkcija VIM-2 metalo- $\beta$ -laktamaze u izolatima *P. aeruginosa* iz KBC-a Split i Zagreb (44,45).

Meticilin-rezistentni sojevi *Staphylococcus aureus* (MRSA) su se pojavili u kliničkoj praksi vrlo brzo nakon uvođenja meticilina u liječenje stafilokoknih infekcija ranih 60-ih godina prošlog stoljeća. Danas oko 30-50 % izolata *S. aureus* pokazuju rezistenciju na meticilin i preko 50 % izolata koagulaza-negativnih stafilokoka. Rezistencija nastaje zbog stjecanja *mecA* gena koji kodira penicilin vežući protein PBP2a i *mecC* gena

koji je nova varijanta opisana nedavno u Francuskoj. Ekspresija PBP2a uzrokuje rezistenciju na sve  $\beta$ -laktamske antibiotike uključujući cefalosporine (osim cefotobiprola i ceftarolina) i karbapeneme (46). S vremenom su MRSA postali veliki terapijski problem, i to ne zbog veće patogenosti; terapija vankomicinom, zasada najčešćim antibiotikom izbora, sve se češće povezuje s većom učestalošću recidiva, većom smrtnošću, sprom baktericidnom aktivnosti, utjecajem minimalne inhibicijske koncentracije na postizavanje dovoljne plazmatske koncentracije lijeka (tzv. „tough“ koncentracija ili koncentracija prije sljedeće doze), kao i s pojavom vankomicin-intermediarnog *S. aureus* (VISA), heterorezistentnog vankomicin-intermediarnog *S. aureus* (hVISA) i vankomicin-rezistentnog *S. aureus* (VRSA) (47). Kao alternativne terapijske mogućnosti spominju se linezolid, daptomicin, tigeciklin te noviji cefalosporini koji se vežu na modificirani PBP2a – ceftarolin i cefotobiprol. Prevalencija MRSA u Hrvatskoj je od 3 % do 50 %, ovisno o centru, ali se u svijetu sve češće pojavljuje i kao izvanbolnički patogen (48).

Invazivne pneumokokne infekcije, poput bakterijemiјe i meningitisa, postale su terapijski problem pojavom sve većeg broja pneumokoka rezistentnog na penicilin (PRSP), ali vrlo često i na druge klase antibiotika poput cefalosporina (promjenom PBP-a); makrolida (posredstvom efluksnih pumpi); kinolona (zbog promjene propusnosti, efluksnih pumpi), kloramfenikola (zbog inaktivirajućeg enzima); i kotrimoksazola. Uspješni rezistentni klonovi, poput 23F (PMEN1; Španjolski klon) i 19F šire se u cijelom svijetu. Izolat smanjene osjetljivosti na penicilin ima MIK veći od 0,06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Terapijske opcije uključuju za multirezistentne invazivne izolate vankomicin (za alergične bolesnike linezolid); te meropenem s ceftriaxonom (za infekcije koje uključuju CNS) (49).

Enterokoki su normalna flora probavnog i urogenitalnog sustava. Uzrokuju oportunističke infekcije urinarnog trakta, rana, intraabdominalne apscese i sepsu. Imaju urođenu rezistenciju na mnoge antibiotike kao što su cefalosporini i klindamicin (50). Da bi se postigao baktericidni učinak neophodan je liječenje teških infekcija kao što je sepsa i endokarditis potrebno je kombinirati inhibitore sinteze staničnog zida kao što su penicilini ili glikopeptidi s aminoglikozidima da bi se postigao sinergistički učinak. Dolazi u obzir i kirusko odstranjenje ili reparacija valvula. Veliki terapijski problem je rezistencija na peniciline, aminoglikozide i u novije vrijeme na vankomicin. Prvi VRE (vankomicin-rezistentni enterokok) soj je opisan u Europi 1988. godine. Danas prevalencija VRE iznosi oko 2 % u Europi, oko 10 % u SAD. Infekcije uzrokovane sojevima VRE se teško liječe; terapijski izbor su linezolid, tigeciklin, daptomicin i kvinupristin-dalfopristin (samo za *E. faecium*) (51,52).

U zaključku je važno naglasiti da su multirezistentne bakterije veliki izazov kliničarima zbog vrlo limitiranih terapijskih opcija. Poseban je problem u novije vrijeme rezistencija na karbapeneme u gram-negativnih bakterija, a također zabrinjava i pojava rezistencije na kolistin u acinetobakteria te enterobakterija u najnovije vrijeme. Takvi izolati su u pravilu „pan-drug-resistant“ što znači da ne postoji niti jedan učinkoviti antibiotik. Nije izgledno da će se u skorijoj budućnosti pojavit nove skupine antibiotika koje bi imale učinak na takve izolate i zato je važno čuvati učinkovitost postojećih antibiotika racionalnom primjenom i suzbijanjem širenja multirezistentnih sojeva primjenom mjera bolničke higijene.

## LITERATURA

1. Rahal J. Extended spectrum  $\beta$ -lactamases: how big is the problem? Clin Microbiol Infect 2000; 6(Suppl 2):2-6.
2. Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-51.
3. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 52-9.
4. Bradford PA. What's new in  $\beta$ -lactamases? Curr Infect Dis Resp 2001; 3: 13-9.
5. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new  $\beta$ -lactamases. N Engl J Med 2005; 352: 380-92.
6. Rossolini GM., D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. Clin Microbiol Infect 2008; 14(Suppl.1): 33-41.
7. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1-14.
8. Essack SY. Treatment options for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producers. FEMS Mycobiol Lett 2000; 190: 181-4.
9. Jacoby GA. AmpC  $\beta$ -lactamases. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 161-82.
10. Segal H, Elisha BG. Resistance to  $\beta$ -lactams, and reduced susceptibility to carbapenems, in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* due to interplay between CTX-M 15 and altered outer membrane permeability. S Afr J Epidemiol Infect 2006; 21: 41-4.
11. Elliot E, Brink AJ, Van Greune J i sur. In vivo development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* with an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. Clin Infect Dis 2006; 42: 95-8.
12. Yigit H, Quennan AM, Anderson GJ i sur. Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carba-
- penem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1151-61.
13. Naas T, Vandel W, Sougakoff W, Livermore DM, Nordmann P. Cloning and sequence analysis of the gene for carbapenem hydrolyzing class A  $\beta$ -lactamase, Sme-1 from *Serratia marcescens* S6. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1262-70.
14. Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas MH. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase of *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 939-46.
15. Prrottumathy S, Moland ES, Jeretschko S, Swanzy R, Thomson KS, Fritsche TR. NMC-A carbapenem-hydrolyzing enyzme in *Enterobacter cloacae* in North America. Emerg Infect Dis 2003; 9: 999-1002.
16. Yan JJ, Ko WCK, Chuang C, Wu JJ. Metallo  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a university hospital in Taiwan: prevalence of IMP-8 *Enterobacter cloacae* and first identification of VIM-2 in *Citrobacter freundii*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 503-11.
17. Galani I, Souli M, Chrysouli Z, Orlandou K, Giannopoulou H. Characterization of a new integron containing *bla*<sub>VIM-1</sub> and *aac(6')*-IIC in an *Enterobacter cloacae* clinical isolate from Greece. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 634-38.
18. Yong D, Toleman MA, Giske CG i sur. Characterization of a new metallo- $\beta$ -lactamase gene, *bla*<sub>NDM-1</sub>, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 5046-54.
19. Gulmez D, Woodford N, Palepou MF i sur. Carbapenem resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48 like carbapenemase and outer membrane protein loss. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 523-6.
20. Poirel L, Dortet L, Bernabeu S, Nordmann P. Genetic features of *bla*<sub>NDM-1</sub>-Positive Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5403-7.
21. Levy-Hara, Gould I, Endimiani A i sur. Detection, treatment and prevention of carbapenemase - producing *Enterobacteriaceae*: recommendations from an International Working Group. J Chemother 2013; 25: 129-40.
22. Cattoir V, Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance in gram-negative bacterial species: an update. Curr Med Chem 2009; 16: 1028-46.
23. Mazzariol A, Bošnjak Z, Ballarini P i sur. NDM-1 producing *Klebsiella pneumoniae*, Croatia. Emerg Infect Dis 2012; 18: 532-4.
24. Bedenić B, Mazzariol A, Plečko V i sur. First report of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Croatia. J Chemother 2012; 24: 237-9.
25. Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 487-9.
26. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V, and the European Network on

- Carbapenemases. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 432-8.
27. Canton R, Akova M, Carmeli Y i sur. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 413-31.
28. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2012; 18: 1503-7.
29. Bergogne-Berenzin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogen: microbiological, clinical and epidemiologic features. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 148-65.
30. Brown S, Amyes S. OXA  $\beta$ -lactamase in *Acinetobacter*: the story so far. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 1-3.
31. Rasmussen JW, Hoiby N. OXA-type carbapenemases. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 373-83.
32. Turton JF, Ward ME, Woodford N i sur. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. FEMS Microbiol Lett 2006; 258: 72-7.
33. Stoeva T, Higgins P, Bojkova K, Seifert H. Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-23-positive *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian university hospital. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 723-6.
34. Bou G, Oliver A, Martinez-Beltran J. OXA-24, a novel class D  $\beta$ -lactamase with carbapenemase activity in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1556-61.
35. Pournas S, Markogiannakis A, Ikonomidis A i sur. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 557-61.
36. Higgins P, Poirel L, Lehmann M, Nordmann P, Seifert H. OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D  $\beta$ -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 5035-8.
37. Goić-Baršić I, Towner KJ, Kovacić A i sur. Outbreak in Croatia caused by a new carbapenem-resistant clone of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-72 carbapenemase. J Hospit Infect 2011; 77: 368-9.
38. Franolić-Kukina I, Bedenić B, Budimir A, Herljević Z, Vraneš J, Higgins P. Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-72 positive *Acinetobacter baumannii* in a Croatian University Hospital. Int J Infect Dis 2011; 15:e706-e709.
39. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 321-31.
40. Livermore DM, Woodford N. The  $\beta$ -lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. Trends in Microbiol 2006; 14: 413-20.
41. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- $\beta$ -lactamases: the quiet before the storm. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 306-25.
42. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 147-51.
43. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A i sur. Cloning and characterization of *bla*<sub>VIM</sub>, a new integron-borne metallo- $\beta$ -lactamase gene from *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1584-90.
44. Sardelić S, Pallechi L, Punda-Polić V, Rossolini GM. Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa*-carrying VIM-2 metallo- $\beta$ -lactamase determinants, Croatia. Emerg Infect Dis 2003; 9: 1022-3.
45. Bošnjak Z, Bedenić B, Mazzariol A, Jarža-Davila N, Šuto S, Kalenić S. VIM-2  $\beta$ -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Zagreb, Croatia. Scand J Infec Dis 2010; 42: 193-7.
46. Lauren F, Chardon H, Haenni M i sur. MRSA harboring mecA variant gene mecC, France. Emerg Infect Dis 2012; 18: 1465-7.
47. Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 99-139.
48. Budimir A, Plečko V, Presečki-Stanko A, Tripković V, Rebrović B, Kalenić S. Brza identifikacija meticilin-rezistentnih sojeva *Staphylococcus aureus* (MRSA). Lijec Vjesn 2003; 125: 159-60.
49. Wyres KL, Lambertsen LM, Croucher NJ i sur. The multidrug-resistant PMEN1 pneumococcus is a paradigm for genetic success. Gen Biol 2012; 13: R103.
50. Leclercq R, Courvaal P. Resistance to glycopeptides in enterococci. Clin Infect Dis 1997; 24: 545-6.
51. McDonald LC, Kuehnert MJ, Tenover FC, Jarvis WR. Vancomycin-resistant enterococci outside the health care setting: prevalence, sources and public health implications. Emer Infect Dis 1997; 3: 311-7.
52. Nelso RRS, McGregor KF, Brown AR, Amyes SG, Young H. Isolation and characterization of glycopeptide resistant enterococci from hospitalized patients over a 30-month period. J Clin Microbiol 2000; 38: 2112-216.

## S U M M A R Y

### MULTIRESISTANT BACTERIA

B. BEDENIĆ<sup>1,2</sup>, S. SARDELIĆ<sup>3</sup> and M. LADAVAC<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Zagreb, School of Medicine, <sup>2</sup>Zagreb University Hospital Center, Zagreb,

<sup>3</sup>Split University Hospital Center, Split and <sup>4</sup>Institute of Public Health of the Istria County, Pula, Croatia

The most important multiresistant bacteria causing treatment failures are extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and/or plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase positive Enterobacteriaceae, carbapenemase producing *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas (P.) aeruginosa*, methicillin-resistant *Staphylococcus (S.) aureus*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, and vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases hydrolyze oxyimino-cephalosporins and aztreonam, are mostly produced by *Enterobacteriaceae*, and are encoded on transferable plasmids which often contain resistance genes to non- $\beta$ -lactam antibiotics. Plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases descend from the chromosomal *ampC* gene transferred to the plasmid. Those  $\beta$ -lactamases confer resistance to first, second and third generation of cephalosporins, monobactams, and to  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Enterobacteriaceae* may develop resistance to carbapenems due to the hyperproduction of ESBLs or plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases in combination with porin loss or due to the production of carbapenemases of class A (KPC, IMI, NMC, SME), B (metallo- $\beta$ -lactamases from VIM, IMP or NDM series), and D (OXA-48  $\beta$ -lactamase). Carbapenemases found in *Acinetobacter* spp. belong to molecular class A (KPC), B (metallo- $\beta$ -lactamases of IMP, VIM, NDM or SIM family) and D (OXA enzymes). The most frequent mechanism of carbapenem resistance in *Acinetobacter* spp. is through the production of OXA-enzymes but other various mechanisms including decreased permeability and efflux pump overexpression could also be involved. Carbapenem-resistance in *P. aeruginosa* is usually mediated by the production of metallo- $\beta$ -lactamases of IMP, VIM, GIM, SPM or NDM series, loss of OprD outer membrane protein and/or upregulation of MexAB or MexCD efflux pumps. Methicillin-resistance in *S. aureus* occurs as the result of the acquisition of *mecA* gene that encodes novel PBP2a protein. Expression of PBP2a renders bacteria resistant to all  $\beta$ -lactams including cephalosporins (with the exception of ceftaroline and ceftriaxone) and carbapenems. Most strains of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* are often resistant to cephalosporins and antibiotics from other classes, presenting a serious problem in treating invasive infections. The most important therapeutic problem in enterococci is development of resistance to vancomycin.

**Key words:** multiresistant bacteria, carbapenems

## PATOHISTOLOŠKE PROMJENE U SEPSI

ANITA ŠKRTIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Merkur, Klinički zavod za patologiju i <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu,  
Medicinski fakultet, Katedra za patologiju, Zagreb, Hrvatska

Teška sepsa i septički šok su ozbiljni globalni zdravstveni problem uz porast incidencije i visoku smrtnost. Najveći broj slučajeva septičnog šoka uzrokuju bolnički stečeni gram-negativni bacili ili gram-pozitivni koki. U dijagnostičkom algoritmu bolesnika u sepsi potrebno je učiniti mikrobiološku analizu tkiva i tjelesnih tekućina posebice u bolesnika s otprije poznatom infekcijom pojedinog organskog sustava. U slučaju kada su rezultati dijagnostičkih testova negativni ili se radi o teškoj kliničkoj slici bolesnika unatoč primijenjenim terapijskim postupcima moguće je učiniti i morfološku analizu uzoraka tkiva u dijagnostičke svrhe. Morfološke promjene koje se mogu vidjeti u bolesnika oboljelog od sepsa uključuju reverzibilno i irreverzibilno stanično oštećenje, tj. nekrozu stanica, upalne i ostale patološke promjene koje dovode do funkcionalnog zatajenja organa. Analiza uzročnika moguća je pomoću specijalnih metoda, histokemijskog, imunohistokemijskog i imunofluorescentnog bojanja. Analizu morfoloških promjena organa moguće je učiniti i u slučaju smrtnog ishoda bolesnika. Obdukcija je jedna od najpouzdanih metoda u procjeni točnosti kliničkih dijagnoza. Morfološke promjene tkiva i organa koje se mogu analizirati u bolesnika oboljelih od sepsa tijekom dijagnostičkog postupnika, te u slučaju smrtnog ishoda obdukcijom predstavljaju dijagnostičku i konačnu procjenu točnosti kliničkih dijagnoza. Kao takve izravno utječu na njegu i lijeчењe bolesnika te na poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite.

**Ključne riječi:** sepsa, morfološka analiza, histokemija, imunohistokemija, obdukcija

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr.sc. Anita Škrtić, dr. med.  
Klinički zavod za patologiju  
Klinička bolnica Merkur  
Zajčeva 19  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: +385 1 290 349;  
E-pošta: skrtic.anita@gmail.com

Sepsa je sistemska infekcija u kojoj je uz sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS, engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) dokazan uzročnik upale. SIRS je akutna upalna reakcija sa sistemskim manifestacijama uzrokovana oslobađanjem brojnih endogenih čimbenika upale u krvotok (1). Prvu definiciju sepsе 1914. godine oblikovao je Hugo Schottmüller, njemački liječnik i mikrobiolog, te ista vrijedi još i danas. Objasnio ju je teškom, sistemskom reakcijom na prođor bakterija iz primarnog sijela infekcije u krvotok (2).

Od 1992. godine prema konsensusu ACCP/SCCM razlikuju se četiri stupnja septičkog stanja: SIRS, sepsa, teška sepsa i septički šok (3).

Teška sepsa je sepsa sa znacima zatajivanja barem jednog organa koji se može očitovati hipotenzijom, hipoksemijom, oligurijom ili koagulopatijom (1). Septični šok je oblik teške sepsе s hipoperfuzijom organa i hipotenzijom koja slabo reagira na početnu nadoknadu tekućine (1).

### EPIDEMOLOGIJA

Teška sepsa i septički šok su ozbiljni globalni zdravstveni problem uz porast incidencije i visoku smrtnost. Porast incidencije posljedica je oboljevanja osoba visokog rizika, primjene invazivnih metoda liječenja te visokog udjela imunokompromitiranih i kroničnih bolesnika (4-8).

## ETIOLOGIJA

Najveći broj slučajeva septičnog šoka uzrokuju bolesnički stečeni gram-negativni bacili ili gram-pozitivni koki. U 70 % slučajeva septičkog šoka uzročnici su gram-negativni štapići koji stvaraju i luče endotoksin uzrokujući endotoksični šok. Manje česti su uzročnici *Candida* spp. ili druge gljive kao i oportunistički uzročnici. Jedinstven oblik šoka izazvan posebnom skupinom antiga, superantigenima (engl. *toxic shock syndrome toxin-1*), stafilocoknim ili streptokoknim toksinima naziva se sindrom toksičnog šoka koji djeluje na poliklonalnu proliferaciju i aktivaciju T-limfocita s posljedičnim generaliziranim upalnim odgovorom citokina slično kao u septičnom šoku (9).

## PATOFIZIOLOGIJA

Patogeneza septičnog šoka nije u potpunosti razjašnjena. Upalni podražaj uzrokuje složeni imunološki odgovor koji se razlikuje ovisno o duljini bolesti (10-13). Iako su recentne studije pokazale da se proučalni i protuupalni odgovor istodobno pojavljuju tijekom prve faze bolesti, rani poremećaj imunološkog sustava je „prejaki“ upalni odgovor (11). S obzirom na uspješnost postojećih standardnih postupaka liječenja sepsa u većine bolesnika nakon rane faze „prejakog“ upalnog odgovora slijedi stadij produljene imunosupresije, tzv. „imunoparaliza“ imunološkog sustava. Pretpostavlja se da u tome sudjeluju brojni procesi uključujući depleciju stanica upalnog odgovora putem apoptoze, porast broja T-regulatornih limfocita (14), porast broja mijeloidnih-supresorskih stanica (11) i prijetvorba Th1 imunološkog odgovora u anergični ili Th2 imunološki odgovor (3-5). Aktivacija inhibitornih proteina ili supresija kostimulatornih proteina upalnog odgovora također mogu biti uzroci imunosupresije (15-19).

## MORFOLOŠKE PROMJENE U SEPSI

U dijagnostičkom algoritmu bolesnika u sepsi potrebno je učiniti mikrobiološku analizu tkiva i tjelesnih tekućina posebice u bolesnika s otprije poznatom infekcijom pojedinog organskog sustava. Konačna dijagnoza je klinička.

Hipoperfuzija kao posljedica generalizirane vazodilatacije, dekompenzacije srčanog mišića i difuzne intravaskularne koagulacije u sklopu septičkog šoka može uzrokovati sindrom multiplog organskog zatajenja te smrtni ishod.

U slučaju kada su rezultati dijagnostičkih testova negativni ili se radi o teškoj kliničkoj slici bolesnika unatoč primijenjenim terapijskim postupcima moguće je učiniti i morfološku analizu uzoraka tkiva u dijagnostičke svrhe.

Morfološke promjene koje se mogu vidjeti u bolesnika oboljelog od sepsu uključuju: reverzibilno i ireverzibilno stanično oštećenje, tj. nekrozu stanica organa koji pokazuju funkcionalne znakove zatajenja kao što je bubreg i srčani mišić; difuzno alveolarno oštećenje plućevine; upalne promjene ciljnih organa te morfološke promjene monositno-makrofagnog sustava kao primjerice u hemofagocitnom sindromu (20). Također se mogu analizirati različiti uzročnici koje je moguće vizualizirati specijalnim metodama bojanja. Histokemijskim metodama bojanjem po Gramu moguće je analizirati oblik i tip rasta bakterija; Ziehl-Neelson bojanjem - *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* i *Nocardia* spp.; metodom bojanja srebrom Warthin-Starry uzročnik *Legionella* spp., *Pneumocystis carinii* i gljive; PAS bojanjem - gljive i *Entamoeba* spp.; Mucikarmin bojanjem - *Cryptococcus* spp.; Giemsa bojanjem - *Campylobacter* spp., *Leishmania* spp., *Plasmodium* spp. Navedeni su tek najčešći uzročnici. Imunohistokemijskim i imunofluorescentnim bojanjem moguće je analizirati uzročnike: bakterije kao što su *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*; zatim *Rickettsia* spp.; virusi kao što su CMV, HSV, RSV, virus influence A i B, virus parainfluence, adenovirus i brojni drugi uzročnici (9,21,22).

Morfološke promjene organa, te njihovu analizu moguće je učiniti i u slučaju smrtnog ishoda bolesnika. Obdukcija je jedna od najpozdanijih metoda u procjeni točnosti kliničkih dijagnoza te kao takva ima svoj udio u stručnoj edukaciji, njezi bolesnika i poboljšanju kvalitete zdravstvene zaštite (23). Stopa broja obdukcija tijekom vremena se smanjuje kao posljedica brojnih čimbenika, no potrebno je u bolnicama odrediti minimalnu stopu broja obdukcija godišnje koja danas iznosi 20-25 % (24-26).

Uspoređujući kliničke dijagnoze s obducijskim dijagnozama u studijama prije 2000. godine rezultati su ukazivali na razlike od 2,3 % do 26,8 % u dijagnozama bolesnika klase I prema Goldmanovim kriterijima (27-33).

Klasa I razlike u kliničkim i obducijskim dijagnozama prema Goldmanu je pogrešna dijagnoza koja bi posljedično mogla imati utjecaj na terapijski pristup i preživljjenje bolesnika (27). Radilo se o neprepoznatim infekcijama ili kardiovaskularnim bolestima (28-33). U studijama nakon 2000. godine taj se broj smanjio posljedično unaprijeđenju dijagnostičkih radioloških metoda i kliničke primjene smjernica u liječenju septičnih stanja. Retrospektivne studije analizirale su bolesnike jedinica intenzivnog liječenja oboljelih od malignih i kardijalnih bolesti, politraumatizirane bolesnike i djeće odjele (35-38). U studiji Fröhlicha i sur. udio klase I razlika po Goldmanu bio je 0,8-5,6 % (34).

Vrlo je mali broj prospективnih studija u kojima se uspoređuju kliničke i obduktivne dijagnoze bolesnika koji su umrli u jedinicama intenzivnog liječenja. Prospективna studija Tejerina sur. u razdoblju od 1982. do 2007. godine pokazala je 7,5 % u dijagozama klasu I razlika i 11,4% klase II razlika po Goldmanu (39). Najčešće se radilo o plućnoj emboliji, pneumoniji, sekundarnom peritonitisu, invazivnoj aspergilozi, endokarditisu i infarktu miokarda. Tijekom vremena udio klase I i II razlika po Goldmanu nije bio statistički značajno različit što ukazuje na važnost provođenja obdukcije bolesnika umrlih u JIL-u (39).

Vrlo je malo studija usporedbe kliničkih i obduktivnih dijagnoza u bolesnika oboljelih od sepse/septičkog šoka u jedinicama intenzivnog liječenja. U retrospektivnoj studiji Torgersona i sur. analizirani su makroskopski nalazi obdukcije kirurških bolesnika oboljelih od sepse koji su umrli u JIL-u (40). Najčešći uzrok smrti bilo je multiplo organsko zatajenje (51,5%) i kardijalna dekompenzacija (35,3%). Ostatno žarište infekcije pronađeno je u plućima, urinarnom sustavu, probavnom sustavu, kardiovaskularnom sustavu, jetri, slezeni, središnjem živčanom sustavu i gušterići u rasponu od 89,9 % do 8,5 % (navedeno prema učestalosti) (40). Najčešći oblik infekcije bili su pneumonija, traheobronhitis, peritonitis, nekroza jajnika/maternice, intraabdominalni apses i pijelonefritis u rasponu 6-41,3 % do 6 % (navedeno prema učestalosti). Ostatno septičko žarište bilo je prikazano u 88,7 % bolesnika koji su bili liječeni dulje od 7 dana, dostatno vrijeme u eradikaciji uzročnika. Usprkos neposrednom djelovanju na mjesto infekcije i antibiotskoj terapiji vrlo visoki udio ostatnog žarišta infekta prikazanog pri obdukciji je glavni uzrok smrtnog ishoda bolesnika u ovoj studiji (40).

## ZAKLJUČAK

Morfološke promjene tkiva i organa koje se mogu analizirati u bolesnika oboljelih od sepse tijekom dijagnostičkog postupnika, te u slučaju smrtnog ishoda obdukcijom dijagnostička su i konačna procjena točnosti kliničkih dijagnoza. Kao takve izravno utječu na njegu i liječenje bolesnika, te na poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite.

## LITERATURA

- Levy MM, Fink MP, Marshall JC i sur. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250-6.
- Schottmüller H. Verhandlungen des 31. Deutschen Kongresses für Innere Medizin. Band 31, 1914, S257-280.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB i sur. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101: 1644.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J i sur. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303-10.
- Dellinger R. Cardiovascular management of septic shock. Crit Care Med 2003; 31: 946-55.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S i sur. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348: 1546-54.
- Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. Crit Care 2004; 8: 2226.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J i sur. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. Crit Care Med 2007; 35: 1414-15.
- Cotran RZ, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1999, 329-403.
- Monneret G, Venet F, Pachot A i sur. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. Mol Med 2008; 14: 64-78.
- Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. Thromb Haemost 2009; 101: 36-47.
- Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J i sur. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. J Immunol 2006; 177: 1967-74.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2006; 348: 138-150.
- Venet F, Chung CS, Monneret G i sur. Regulatory T cell populations in sepsis and trauma. J Leukoc Biol 2008; 83: 523-35.
- Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS i sur. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. J Exp Med 2007; 204: 1463-74.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ i sur. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704.
- Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. Immunol Rev 2008; 224: 166-82.
- Nishimura H, Nose M, Hiai H i sur. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. Immunity 1999; 11: 141-51.
- Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y i sur. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. Science 2001; 291: 319-22.
- Cotran RZ, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1999, 1-88.

21. Diament D, Salomão R, Rigatto O i sur. Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock – management of the infectious agent – diagnosis. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; 23: 134-44.
22. CDC. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54(RR07); 1-21.
23. Burton JL, Underwood J. Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy. *Lancet* 2007; 369: 1471-80.
24. Brown HG. Perceptions of the autopsy: Views from the lay public and program proposals. *Hum Pathol* 1990; 21: 154-58.
25. Jason DR, Lantz PE, Preisser JS. A national survey of autopsy cost and workload. *J Forensic Sci* 1997; 42: 270-5.
26. Tejerina E, Esteban A, Fernández-Segoviano P i sur. Clinical diagnoses and autopsy findings: Discrepancies in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 842-6.
27. Goldman L, Sayson R, Robbins S i sur. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med* 1983; 308: 1000-5.
28. Fernandez-Segoviano P, Lázaro A, Esteban A i sur. Autopsy as quality assurance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1988; 16: 683-5.
29. Papadakis MA, Mangione CM, Lee KK i sur. Treatable abdominal pathologic conditions and unsuspected malignant neoplasms at autopsy in veterans who received mechanical ventilation. *JAMA* 1991; 265: 885-7.
30. Blosser SA, Zimmerman HE, Stauffer JL. Do autopsies of critically ill patients reveal important findings that were clinically undetected? *Crit Care Med* 1998; 26: 1332-6.
31. Berlot G, Dezzoni R, Viviani M i sur. Does the length of stay in the intensive care unit influence the diagnostic accuracy? A clinical-pathological study. *Eur J Emerg Med* 1999; 6: 227-31.
32. Mort TC, Yeston NS. The relationship of pre mortem diagnoses and post mortem findings in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 299-303.
33. Gut AL, Ferreira AL, Montenegro MR. Autopsy: Quality assurance in the ICU. *Intensive Care Med* 1999; 25: 360-3.
34. Fröhlich S, Ryan O, Murphy N i sur. Are Autopsy Findings Still Relevant to the Management of Critically Ill Patients in the Modern Era? *Crit Care Med* 2014; 42: 336-43.
35. Pastores SM, Dulú A, Voigt L i sur. Premortem clinical diagnoses and postmortem autopsy findings: discrepancies in critically ill cancer patients. *Crit Care* 2007; 11: R48.
36. Ong AW, Cohn SM, Cohn KA i sur. Unexpected findings in trauma patients dying in the intensive care unit: results of 153 consecutive autopsies. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 401-6.
37. Saad R, Yamada AT, Pereira da Rosa FH i sur. Comparison between clinical and autopsy diagnoses in a cardiology hospital. *Heart* 2007; 93: 1414-9.
38. Cardoso MP, Bourguignon DC, Gomes MM i sur. Comparison between clinical diagnoses and autopsy findings in a pediatric intensive care unit in São Paulo, Brazil. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 423-7.
39. Tejerina E, Esteban A, MD, Fernandez-Segoviano P i sur. Clinical diagnoses and 1 autopsy findings: Discrepancies in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 842-6.
40. Torgeresen C, Moser P, Luckner G i sur. Macroscopic postmortem findings in 235 Surgical Intensive Care Patients with Sepsis. *Anesth Analg* 2009; 108: 1841-7.

## SUMMARY

## HISTOPATHOLOGIC CHANGES IN SEPSIS

A. ŠKRTIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Merkur University Hospital, Clinical Institute of Pathology and* <sup>2</sup>*University of Zagreb, School of Medicine, Chair for Pathology, Zagreb, Croatia*

Severe sepsis and septic shock are the major healthcare problem with high mortality and increasing incidence. Most cases of septic shock are caused by gram-negative bacilli or gram-positive cocci. In diagnostic algorithm, microbial culture and molecular analysis of tissue and body liquid should be obtained in patients with documented history of infection. Morphological analysis of tissue should be performed for diagnostic purpose in cases where the results of diagnostic tests are negative or when the patient clinically deteriorates despite standard therapeutic management of severe sepsis and septic shock. Morphological changes that can be found in a patient with sepsis include reversible and irreversible cell injury, cell necrosis, inflammatory and other pathological changes that can cause functional organ failure. Analysis of infectious agents can be performed using special methods, histochemical, immunohistochemical and immunofluorescence staining. Morphological analysis of pathological processes can be performed in cases of patient death. Autopsy is one of the most reliable methods to validate clinical diagnosis. In a patient with severe sepsis and septic shock, morphological analysis of tissue and organs, which can be performed during diagnostic algorithm, as well as on autopsy, presents diagnostic and final validation of clinical diagnosis and contributes to appropriate patient care, therapy and improved health quality.

**Key words:** sepsis, morphological analysis, histochemistry, immunohistochemistry, autopsy

## BOLESNIK SA SEPSOM U JEDINICI HITNE MEDICINE

INGRID PRKAČIN, GORDANA CAVRIĆ i DUBRAVKA BARTOLEK-HAMP<sup>1</sup>

*Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i*

*<sup>1</sup>Specijalna bolnica Sveta Katarina, Zagreb, Hrvatska*

Pravodobna identifikacija bolesnika sa sepsom je od krucijalnog značenja za ishod bolesnika. Od osobite je važnosti nadoknada tekućine. Stanje većine bolesnika zahtijeva agresivnu nadoknadu tekućine što je moguće ranije, odnosno tijekom prvih 24 sata liječenja počevši s brzim opterećenjem tekućinom zbog izražene teške hipovolemije. Otopine u dozi od >1000 mL kristaloïda ili 300-500 mL koloida tijekom 30 minuta uz praćenje hemodinamskog stanja bolesnika i određivanje hitnog laboratorijskog panela (prije samog prijma) su prvi terapijski odabir. Prikazujemo slučaj starijeg bolesnika sa sepsom koji je imao akutno oštećenje bubrežne funkcije (AOBF) uzrokovano sepsom, povezano s produljenom hospitalizacijom i povećanim troškovima njege i liječenja no uz dobar klinički odgovor zbog pravodobnog terapijskog pristupa.

**Ključne riječi:** sepsa, hitna medicina, akutno bubrežno oštećenje

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, prim., dr. med.  
 Klinička bolnica Merkur  
 Klinika za unutarnje bolesti  
 Zajčeva 19  
 10 000 Zagreb, Hrvatska  
 E-pošta: ingrid.prkacin@gmail.com

### UVOD

Pri definiciji sepse nema zlatnog standarda, jer disfunkcija organa može biti prvi znak sepse, bakterijemija može biti tranzitorna, bakteriološki nalazi krvi (hemokulture) mogu biti sterilni (jer ne mora postojati bakterijemija, postotak pozitivnih hemokultura povisuje se s pogoršanjem stupnja infekcije) (1,2). Potrebno je razlikovati nekoliko pojmove: SIRS (sistemska aktivacija prirođenog imuniteta) označava temperaturu preko 38° C ili ispod 36° C, frekvenciju srca u mirovanju >90 otkucaja/min, frekvenciju disanja (tahipneja) >20 udaha/min ili  $pCO_2 < 32$  mm Hg (4,3 kPa zbog hiperventilacije), broj leukocita u krvi  $>12 \times 10^9/L$  ili  $<4 \times 10^9/L$  ili  $>10\%$  nezrelih oblika.

Sepsa je posljedica prodora bakterija ili kvasnica, odnosno njihovih toksina u cirkulaciju s posljedičnim upalnim odgovorom (SIRS + infekcija) te je obično uz temperaturu, tahipneju, tahikardiju prisutna i tresavica (4T).

Teška sepsa je sepsa kombinirana s disfunkcijom organa, hipotenzijom ili znacima hipoperfuzije (oligurija, laktat acidoza, poremećaj mentalnog statusa). Septički šok je sepsa kombinirana s hipotenzijom i znacima hipoperfuzije organa unatoč adekvatnoj nadoknadi tekućina i odsustvu drugih uzroka hipotenzije (2,3).

Služba hitne interne medicine najčešće je prvo mjesto prepoznavanja i terapijskog postupka za bolesnike sa sumnjom na sepsu (1). Stanje sepse se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, a procjena bolesnika sa sumnjom na sepsu temelji se na kategorijama trijaže (4,5) i odnosi se na brzu orientaciju stanja bolesnika s agresivnom nadoknadom tekućine (metoda brzog opterećenja (engl. *fluid challenge*) dok se ne dobije hemodinamski odgovor (povišenje arterijskog tlaka, frekvencije srca ili satne diureze) (1).

Prikazujemo dijagnostički postupak, liječenje i klinički tijek bolesnika sa sepsom i akutnim oštećenjem bubrežne funkcije kao dominantnim očitovanjem sepsе.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Osamdesetgodišnji bolesnik javio se u hitnu internu službu zbog slabosti i temperature koja traje zadnja dva dana. Pri dolasku bio je dezorientiran, slabije pokretan zbog slabosti, visoko febrilan ( $39^{\circ}\text{C}$ ). Do tada nije bio teže bolestan. U obiteljskoj anamnezi nije bilo težih bolesti. Funkcije i navike bile su uredne. Lijekove nije uzimao. Negirao je alergije na lijekove.

U kliničkom statusu radilo se o do tada vitalnom starijem bolesniku tjelesne težine 85 kg, čije su sluznice i koža bile tople, dehidrirane i slabije prokrvljene. Na plućima bili su čujni difuzni hropci. Na srcu tahikardne akcije 120 u min., krvni tlak 90/70 mm Hg, febrilan  $39,5^{\circ}\text{C}$ . Pregled trbuha pokazao je razinu iznad razine prsnog koša, pri palpaciji bolan, uz palpabilnu rezistenciju suprapubično i bezbolnu lumbalnu suksiju. Ekstremiteti su bili bez edema, palpabilnih pulsacija.

Nakon uzimanja uzoraka za analizu krvi i urina (postavljen je urinarni kateter s retencijom od 1000 mL urina) bolesniku je ordinirana brza nadoknada tekućine fiziološkom otopinom 1000 mL/30 min uz nastavak infuzija u dozi od 30 mL/kg tjelesne težine.

U laboratorijskim nalazima bile su prisutne povišene vrijednosti upalnih parametara (L 12x10 na 9, SE 50 mm/3,6ks, CRP 267 mg/L), bubrežnog oštećenja (ureja 22,7 mmol/L; kreatinin 213  $\mu\text{mol}/\text{L}$  ( $>2x$  od normale što odgovara drugom stupnju prema klasifikaciji za akutno bubrežno oštećenje - AKIN)), u urinu je bila pozitivna leukocitna esteraza i proteinurija ( $>1\text{ grama}$ ) uz pozitivni hemoglobin i masu bakterija. Razina natrija u jednokratnom urinu bila je 50 (normala 40-180) mmol/dU, razina urinarnog biomarkera akutnog bubrežnog oštećenja (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* - NGAL, metoda CMIA tvrtke Abbott) iznosila je 26,2 (normala ispod 132) ug/L. Mikročitna anemija (E 3,46,x1012, Hb 111 g/L, Hct 0,312 L/L, MCV 79,0 fL, željezo - kasnije učinjen nalaz - 8  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ), elektrolitski disbalans u smislu hipokalemije (Ca 2,18 mmol/L, Cl 110 mmol/L, K 3,4 mmol/L, Na 139 mmol/L, fosfati 1,08 mmol/L), hipoalbuminemija i hipoproteinemija (albumini 33,1 g/L, ukupni proteini 64,6 g/L) dominirali su u nalazima. Razina trombocita i testovi koagulacije bili su unutar referentnih intervala. UZV-om abdomena verificiran je dilatirani mokračni mjehur, početna hidronefroza, uz uvećanu prostatu kao uzrok retencije urina. Radiogram pluća potvrdio je parakardijalno desno infiltrat i nakon uzimanja hemokultura i urinokultura bolesnik je primljen na odjel pod dijagnozom urosepsa/pneumonija. Ordinirana je parenteralna antibiotska terapija amoksicilin klavulonskom kiselinom u dozi 2x1,2 g i.v. uz nastavak infuzija u dozi od 30, a potom 20 mL/kg tje-

lesne težine. Uz navedenu terapiju postignut je dobar klinički odgovor već drugi dan bez daljnog poremećenja bubrežne funkcije i održavanje krvnog tlaka iznad 100 mm Hg. Bolesnik postaje afebrilan treći dan liječenja. *Escherichia coli* je izolirana u hemokulturama i urinokulturi te je potvrđena dijagnoza urosepsa koja je reagirala na empirijski uvedenu antimikrobnu terapiju. Nakon 7 dana liječenja kontrolna slika pluća pokazala je potpunu regresiju upalnog infiltrata. Tijekom liječenja konzultiran je urolog te je dogovoren termin operacije velikog adenoma prostate koji je uzrokovao retenciju urina i postrenalno AOBF. Bubrežna funkcija pri odlasku bolesnika (desetog dana liječenja) procijenjena klirensom kreatinina iznosila je 71 mL/min uz vrijednosti ureje 10,3-8,1 mmol/L i kreatinin u serumu 102-95  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , uredan nalaz urina i ultrazvučni pregled bubrega koji nije više pokazivao hidronefroz. Kontrolni nalaz urinokulture koji je bolesnik učinio ambulantno pokazao je sterilan nalaz. Bolesniku je učinjena operacija adenoma prostate nekoliko mjeseci kasnije uz stabilnu bubrežnu funkciju koja se prati zadnjih godinu dana, a kreće se prema standardiziranim procjenama bubrežne funkcije [eGFR - Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD)]  $>60 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ .

## RASPRAVA

Tijekom svakodnevnog rada u hitnoj službi uočili smo nemali broj bolesnika koji su hospitalizirani zbog sepsa s akutnim oštećenjem bubrežne funkcije (AOBF) poput ovoga bolesnika. Zbog visoke prevalencije i udruženosti s lošijim ishodom epidemiologija i patogeneza sepsa i bubrežnog oštećenja se aktivno istražuje (6-9).

U mnogim radovima nedostaju podatci prije hospitalizacije što otežava adekvatnu analizu (10,11), kako je bilo i kod ovoga bolesnika.

Pri klasifikaciji akutnog bubrežnog oštećenja koristili smo klasifikaciju AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) prema kojoj je prikazani bolesnik imao drugi stupanj AKIN-a (12). Kod prikazanog bolesnika akutno pogoršanje bubrežne funkcije u sklopu sepsa nastalo je zbog nekoliko čimbenika od kojih je najvažnija hipoksijska s ishemijskim oštećenjem i vjerojatnim razvojem oksidativnog i karbonilnog stresa o čemu postoje podatci u literaturi (13,14).

Kod bolesnika sa sepsom nije dovoljno pratiti razinu kreatinina kao biljega bubrežnog oštećenja jer na njega utječu brojni čimbenici poput mišićne mase, dobi, prehrane, metabolizma proteina, jetrene funkcije. Kao noviji biomarker navodi se određivanje razine

NGAL-a (*Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin ili Lipocalin 2 ili lcn2*) koji se izlučuje u urin iz debeleg uzlaznog kraka Henleove petlje i sabirnih kanalica, proporcionalno stupnju oštećenja, a kojim se može postaviti rana dijagnoza (već 2 h nakon oštećenja) uz senzitivnost 100 % i specifičnost 98 % (15,16). Kod prikazanog bolesnika razina NGAL-a u urinu bila je unutar referentnih vrijednosti (26,2 ug/L, normala <132 ug/L) čime možemo objasniti i dobar klinički oporavak bolesnika s AOBF unatoč pneumoniji i urosepsi. Za detaljniju analizu bilo bi od koristi uvesti rutinsku primjenu određivanja NGAL-a u urinu, no to za sada nije uvedeno zbog skupoće reagensa.

Dobrom kliničkom ishodu prikazanog bolesnika do prinijela je i pravodobna parenteralna nadoknada tekućine koja se primjenjuje metodom brzog opterećenja.

#### L I T E R A T U R A

1. Rives E, Hguyen B, Havstad S i sur. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM i sur. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
3. Merz TM, Etter R, Mende L i sur. Risk assessment in the first fifteen minutes: a prospective cohort study of a simple physiological scoring system in the emergency department. *Crit Care* 2011; 15: R25.
4. Goransson KE, Ehrenberg A, Ehnfors M. Triage in emergency departments: national survey. *J Clin Nurs* 2005; 14: 1067-74.
5. Gerdtz MF, Collins M, Chu M i sur. Optimizing triage consistency in Australian emergency departments: the Emergency Triage Education Kit. *Emerg Med Australas* 2008; 20: 250-9.
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R i sur. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-18.
7. Lo L, Liu KD, HSU CY. Long-term outcomes after acute kidney injury; where we stand and how we can move forward. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 928-31.
8. HSU CY, Ordóñez JD, Chertow GM i sur. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 101-7.
9. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M i sur. Acute kidney injury in non severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 2010; 77: 527-35.
10. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG i sur. Long term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 961-73.
11. Vujanić D, Prkačin I, Bulum T, Cavrić G, Naumovski Mihalić S, Bartolek D. Akutno oštećenje bubrežne funkcije u sepsi. 16. simpozij intenzivne med, 7-9. lipnja 2010. NP Brijuni. Lijec Vjesn 2010; 132 (suppl 2): 87-9.
12. Prkačin I, Cavrić G, Bulum T, Dabo N, Bartolek D, Jurić K. Akutno oštećenje bubrežne (AOB) funkcije. Poseban osvrt na AOB u sepsi i malnutriciju kao nedovoljno prepoznat problem. Lijec Vjesn 2011; 133(Suppl 3): 42-6.
13. Yi Lu. Possible role of amine carbonyl reactions in melamine induced renal injury. ISNNEXUS. Book of abstracts. Kyoto, Japan, April 15-18, 2010, 104.
14. Tamaki Toshiaki. Amelioration of acute tubular necrosis in ischemic acute renal failure was impaired in mice lacking hypoxia inducible factor 1 alpha gene ISNNEXUS. Book of abstracts. Kyoto, Japan, April 15-18, 2010, 118.
15. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T i sur. Urine neutrophil gelatinase – associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1823-32.
16. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013; 50: 23-36.

## S U M M A R Y

### MANAGEMENT OF ADULT SEPTIC PATIENT IN EMERGENCY UNIT

I. PRKAČIN, G. CAVRIĆ and D. BARTOLEK-HAMP<sup>1</sup>

*Merkur University Hospital, Clinical Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
University of Zagreb, Croatia and <sup>1</sup>Sv. Katarina Special Hospital, 1 Zagreb, Croatia*

Early identification of sepsis is crucial to improve patient outcomes. Yet, sepsis can be difficult to differentiate in Emergency Unit. Sepsis treatment includes fluid resuscitation as soon as possible, starting with >1000 mL of crystalloids or 500 mL of colloids for 30 min. Acute kidney injury is a serious complication of sepsis, associated with increased mortality, prolonged hospital stay and increased cost of care. In patients with sepsis, it would be useful to have some biomarkers of early organ damage, to improve the capacity for early recognition and diagnosis of acute kidney injury.

**Key words:** sepsis, emergency department, acute kidney injury

## UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, pregledne, klinička zapažanja, osvrte, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke radova s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gosturednika. Prihvaćanje kategoriziranog članka obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugome mjestu bez dozvole Uredništva.

Upute autorima u skladu su s tekstom International Committee of Medical Journals of Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Engl J Med 1997; 336: 305-15).

### Oprema rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom jeziku u tri istovjetna primjerka i na disketi u Wordu. Rad ne smije imati više od 20 stranica, tipkanih dvostrukim proredom (najviše 30 redaka na jednoj stranici). S obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širine 3,6 cm.

Izvorni radovi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

Naslov rada, puna imena i prezimena autora, ustanova u kojoj je rad napravljen te adresa prvoga autora dostavljaju se na posebnom listu papira.

Sažetak na hrvatskom jeziku prilaže se u obimu od najviše 200 riječi na posebnom listu papira.

Prilog radu je i prošireni strukturirani sažetak (cilj, metode, rezultati, rasprava, zaključak) na engleskom jeziku (Summary) (500-600 riječi) uz naslov rada, inicijale imena i prezime autora te naziv ustanova na engleskom jeziku.

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstrom i naslovom. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slike (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

### Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se cитира prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslo-

ve časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus. Uz rad je obvezno priložiti izjavu o suglasnosti koautora o publiciranju rada te o nepostojanju sukoba interesa. *Članak u časopisu* (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

### Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

### Knjige i monografije

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

### Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

### Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

### Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emrg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www/cdc/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999. Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-ROMu]. II. izdanje. New York, N. Y: Oxford University Press, 1992.

Gershon ES. Antisocial behavior. Arch Gen Psychiatry [časopis na CD-ROM-u]. 1995; 52: 900-1.

### Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Radovi se šalju na adresu Uredništva časopisa. Urednički odbor šalje prispjeli rad na anonimnu recenziju (dva recenzenta). Ako recenzent predlaže promjene ili dopune rada, kopija recenzije dostavlja se autoru radi konačne odluke i ispravka teksta. Autor dobiva probni otisak rada na korekturu. Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu.

Rukopisi se ne vraćaju.

## NOTES FOR CONTRIBUTORS

ACTA MEDICA CROATICA publishes leading articles/editorials, original articles, reviews, case reports, annotations, examples of continuing medical education, abstracts from congresses and symposia, letters to the Editor, book reviews and other contributions. Issues dedicated to a topic chosen by guest-editors are also published. All manuscripts should be written in Croatian. Acceptance of a categorized manuscript precludes its submission/ publication elsewhere.

### Manuscript preparation

All manuscripts should be submitted in Croatian in three hard copies and on diskette in Word. Original papers should not exceed 20 double space pages (maximum 30 lines *per page*).

Original papers should contain: Introduction, Objective(s), Methods, Results, Discussion and Conclusions. In the Introduction section, the issue should be clearly and concisely presented. In Objective(s), the aim of the study is briefly described. In the Methods section, the methodology, apparatus and procedures used in the study should be identified in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Widely known methods need not be described but original references should be used. For drugs, generic names should be used (trade names can be mentioned in parentheses). Results should be clearly and logically presented, and their significance should be demonstrated by appropriate statistical methods. In Discussion the results obtained are discussed against the existing state of the art. Conclusions should correspond with the aim(s) set in the Objective(s).

The title, first and last name(s) of the author(s), institution(s) and address of the corresponding author should be submitted on a separate sheet of paper. Synopsis written in Croatian should contain maximum 200 words on a separate sheet of paper.

Typescript should contain extended structured [Objective(s), Methods, Results, Discussion, Conclusion(s)] abstract (500-600 words) with title of the manuscript, initials of authors' first name(s), full last name(s) and institution(s) in English.

Below the Abstract, key words that will assist indexers in cross indexing the article should be provided.

Each table is presented on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. The same applies to figure legends. On the back of each figure put the name of the first author, the figure number and the «top», preferably with a soft pencil. Black-and-white glossy photographs should be submitted. Drawings should be made by Indian ink on white paper or printed by laser or ink jet printer using high resolution graphic techniques.

References are submitted on separate pages in the numbered sequence following their mention in the text. References are cited according to the «Vancouver style» proposed by the International Committee of Medical Journals Editors (N Engl J Med 1991; 324: 421-8 and BMJ 1991; 302: 338-41). The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest. *Article in the journal* (if there are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «*et al.*» should be added.

Example: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

### Supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

### Books and monographs

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

### Chapter (of a book)

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

### Disertation or MA Thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

### Citation of literature published in electronic format Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program)

Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or ammendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance.

Manuscripts are not returned to the authors.





# **acta medica croatica**

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia  
Acta Med. Croatica • Vol. 69 No. 3 • pp 121-228 • Zagreb, September 2015.

## **Table of Contents**

- 123      Introductory Word**  
*G. Cavrić*
- Leading Article**
- 125      Something about definition and epidemiology of sepsis**  
*G. Cavrić, K. Nassabain, I. Prkačin, D. Bartolek Hamp*
- Reviews**
- 135      Infections in patients with cirrhosis and liver transplantation**  
*T. Filipc Kanižaj, I. Košuta, G. Cavrić*
- 145      Infection in dialysis and after kidney transplantation**  
*M. Stanić, K. Mihovilović, M. Knotek*
- 153      Treatment of sepsis in neutropenic patients**  
*V. Zatezalo, Nj. Gredelj Šimec*
- 161      Sepsis in surgical patient**  
*D. Guštin*
- 167      Acute respiratory distress syndrome and other respiratory disorders in sepsis**  
*M. Bogdanović Dvorčak, T. Lupis, M. Adanić, J. Pavičić Šarić*
- 177      Septic cardiomyopathy**  
*J. Vincelj*
- 183      Obstetric sepsis**  
*A. Jokić*
- 189      Nutrition support in patients with sepsis**  
*S. Naumovski-Mihalić*
- 197      The effects of statins in sepsis and acute inflammatory response**  
*I. Gornik*
- 203      Device-associated healthcare infection and sepsis in intensive care unit**  
*D. Bartolek Hamp, G. Cavrić, I. Prkačin, K. Houra, D. Perović, T. Ljubičić, A. Elezović*
- 211      Multiresistant bacteria**  
*B. Bedenić, S. Sardelić, M. Ladavac*
- 217      Histopathologic changes in sepsis**  
*A. Škrlić*
- Case Report**
- 221      Management of adult septic patient in emergency unit**  
*I. Prkačin, G. Cavrić, D. Bartolek Hamp*
- 226      Notes for Contributors**

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 69 No. 3 • str. 121-228 • Zagreb, rujan 2015.

## Sadržaj

- 123 **Uvodna riječ**  
*G. Cavrić*
- 125 **Uvodnik**  
**Nešto o definiciji i epidemiologiji sepse**  
*G. Cavrić, K. Nassabain, I. Prkačin, D. Bartolek Hamp*
- 135 **Pregledi**  
**Infekcije u bolesnika s cirozom i transplantacijom jetre**  
*T. Filipić Kanižaj, I. Košuta, G. Cavrić*
- 145 **Infekcije u dijalizi i transplantaciji bubrega**  
*M. Stanić, K. Mihovilović, M. Knotek*
- 153 **Liječenje sepse u neutropeničnih bolesnika**  
*V. Zatezalo, Nj. Gredelj Šimec*
- 161 **Sepsa kod kirurškog bolesnika**  
*D. Guštin*
- 167 **Akutni respiracijski distresni sindrom i drugi respiratorni poremećaji u sepsi**  
*M. Bogdanović Dvorščak, T. Lupis, M. Adanić, J. Pavičić Šarić*
- 177 **Septična kardiomiopatija**  
*J. Vincelj*
- 183 **Sepsa u opstetriciji**  
*A. Jokić*
- 189 **Nutričijska potpora bolesnika u sepsi**  
*S. Naumovski-Mihalić*
- 197 **Učinci statina u sepsi i akutnom upalnom odgovoru**  
*I. Gornik*
- 203 **Infekcija i sepsa kao posljedica invazivnih tehnika praćenja i liječenja bolesnika**  
*D. Bartolek Hamp, G. Cavrić, I. Prkačin, K. Houra, D. Perović, T. Ljubičić, A. Elezović*
- 211 **Multirezistentne bakterije**  
*B. Bedenić, S. Sardelić, M. Ladavac*
- 217 **Patohistološke promjene u sepsi**  
*A. Škrtić*
- 221 **Prikaz bolesnika**  
**Bolesnik sa sepsom u jedinici hitne medicine**  
*I. Prkačin, G. Cavrić, D. Bartolek Hamp*
- 225 **Upute autorima**