

Učestalost nastanka, uzroci i liječenje sepse u jedinici intenzivnog liječenja

Kosec, Mihaela

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:979346>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**

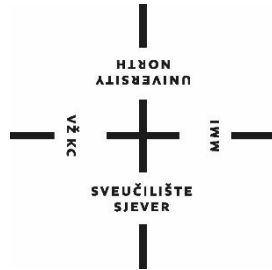


Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



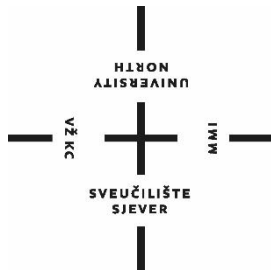
DIPLOMSKI RAD br. 260/SSD/2023

**UČESTALOST NASTANKA, UZROCI I
LIJEČENJE SEPSE U JEDINICI INTENZIVNOG
LIJEČENJA**

Mihaela Kosec

Varaždin, lipanj 2023.

SVEUČILIŠTE SJEVER
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN
Menadžment u sestrinstvu



DIPLOMSKI RAD br. 260/SSD/2023

**UČESTALOST NASTANKA, UZROCI I
LIJEČENJE SEPSE U JEDINICI INTENZIVNOG
LIJEČENJA**

Student:
Mihaela Kosec, 0231031865

Mentor:
izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović

Varaždin, lipanj 2023.

Prijava diplomskog rada

Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL Odjel za sestrinstvo

STUDIJ diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu

PRISTUPNIK Mihaela Kosec

MATIČNI BROJ 0231031865

DATUM 15.6.2023.

KOLEGIJ Infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi

NASLOV RADA Učestalost nastanka, uzroci i liječenje sepse u jedinici intenzivnog liječenja

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU Frequency, causes and treatment of sepsis in the intensive care unit

MENTOR izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović

ZVANJE izvanredni profesor; viši znanstveni suradnik

ČLANOVI POVJERENSTVA

1. doc. dr. sc. Iva Bačak Kocman, predsjednica Povjerenstva

2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor

3. izv. prof. dr. sc. Rosana Ribić, član

4. doc. dr. sc. Sonja Obranić, zamjenski član

5.

Zadatak diplomskog rada

BROJ 260/SSD/2023

OPIS

Sepsa je generalizirana upalna reakcija koja nastaje kao posljedica prodora bakterija, gljiva ili njihovih toksina u krvotok. Sindrom sepse iznimno je važan javnozdravstveni problem zbog životno ugrožavajuće težine kliničke slike, okolnosti i učestalosti nastanka, različitih skupina bolesnika koje zahvaća (sitna djeca, stariji i imunokompromitirani bolesnici), kompleksnosti dijagnostike i liječenja, te visoke smrtnosti. Sepsa je najčešći uzrok smrti u jedinicama intenzivne skrbi, najčešći uzrok prijema u JIL te najveći izvor financijskih troškova. Najčešći uzroci sepse su infekcije povezane s primjenom centralnog venskog katetera, pneumonije povezane s primjenom mehaničke ventilacije, infekcije urinarnog trakta kao posljedice uvedenog urinarnog katetera i infekcije pridružene kirurškim ranama. U sklopu ovog diplomskog rada opisati će se pojavnost sepse kod pacijenata u jedinici intenzivnog liječenja Opće bolnice "Dr. Tomislav Bardek" u Koprivnici u razdoblju od 2019. do 2022. godine. Nadalje, svrha ovog rada je saznati učestalost obolijevanja od sepse, uzroke i ishodišta nastanka sepse, kao i utvrditi koliko je bolesnika dijalizirano, kolika je smrtnost bolesnika te postoje li razlike s obzirom na dob i spol bolesnika. Podaci će se prikupljati korištenjem bolničkog informatičkog sustava (BIS-a), nakon čega će biti i adekvatno obrađeni. U radu će se naglasiti i uloga visoko-educirane medicinske sestre u ovoj problematici.

ZADATAK URUČEN

10.6.2023.

POTPIS MENTORA

Tomislav Meštrović



Predgovor

Zahvaljujem svima koji su mi pomogli pri izradi ovog diplomskog rada svojim savjetima, preporukama i ostalim ne tako beznačajnim sitnicama, a posebno mom mentoru prof. dr. sc. Tomislavu Meštrović na uloženom trudu, razumjevanju, podršci i strpljenju.

Veliko hvala i mojim kolegicama odjela intenzivnog liječenja Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica na razumjevanju i podršci, a najviše onima koji su mi na bilo koji način pomogli tokom studiranja.

Posebno hvala mojim prijateljima i prijateljicama sa fakulteta na suradnji i druženju.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj obitelji, posebno suprugu Goranu te djeci Mateju i Luki koji su samnom prolazili kroz sve moje uspone i padove na putu da postanem magistra sestriinstva.

Sažetak

Sepsa je „po život opasna disfunkcija organa, uzrokovana nereguliranim imunološkim odgovorom domaćina na infekciju“. Sepsu uzrokuju mnogobrojni mikroorganizmi kao što su bakterije, virusi, gljivice, toksini. Sepsu može dobiti svatko, bez obzira na dob i spol. Rizničnim skupinama smatraju se kronični bolesnici, osobe starije od 65 godina, novorođenčad i mala djeca, trudnice te imunokompromitirani bolesnici. Za liječenje sepse potrebna je nadoknada tekućine, primjena antibiotika, kontrola glukoze u krvi, oksigenacija i prehrana. Najveći je izvor financijskih troškova te uzrok prijema i smrti u jedinicama intenzivnog liječenja.

Cilj ovog rada bio je ispitati pojavnost sepse kod pacijenata u Jedinici intenzivnog liječenja Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica u razdoblju od 2019. do 2022. godine. Nadalje, svrha ovog rada je saznati učestalost obolijevanja od sepse, vrsti prijema, uzroke i ishodišta nastanka sepse, koliko je bolesnika dijalizirano prije i za vrijeme pandemije COVID-19, koliko je bolesnika sa sepsom imalo COVID-19 bolest te ustanoviti kolika je smrtnost bolesnika s obzirom na dob i spol. Istraživanje je bilo retrospektivno i obuhvatilo je sve bolesnike kojima je dijagnosticirana sepsa ili su došli sa sepsom u jedinicu intenzivnog liječenja. Rezultati su prikazani sumiranjem individualnih podataka na odjelu intenzivne njege OB „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica u razdoblju od 01.01.2019. godine do 31.12.2022. godine uz odobrenje Etičkog povjerenstva.

Analizom dobivenih deskriptivnih pokazatelja uzorak ispitanika činio je 231 muškarac (54%) i 200 žena (46%). Osobe su bile pretežno starije dobi iznad 60 godina života (njih 88%). Najniža dob je 21 godina dok je najviša 93 godine. Naime, medijalna dob oboljelih muškaraca bila je 73 godine, dok je kod žena medijalna dob bila 75 godina. Broj hospitaliziranih pacijenata zbog sepse vrlo je različit u promatrane četiri godine. Najmanji je bio u pretpandemijskoj 2019. godini, a najveći u pandemijskim godinama 2021. i 2022. Većina pacijenata je hospitalizirana u JIL-a jednom (njih 94%). Dio ih je zbog pogoršanja stanja ponovno smješten u JIL-a, u istoj kalendarskoj godini (njih 6%). Veći udio hospitaliziranih u JIL-a bio je s drugih bolničkih odjela (oko 2/3) nego s hitnog prijema (oko 1/3). Kao najveći uzročnik sepse je bakterija *Acinetobacter baumannii* (23%), a na ostale četiri vrste bakterija otpadaju postoci pacijenata između 11% i 15%. Najveće ishodište infekcije kod bolesnika oboljelih od sepse liječenih u JIL-a bio je respiratorni sustav, kod 55% pacijenata. Većina bolesnika u JIL-a nije dijalizirana, približno 2/3. Preostalih 1/3 pacijenata

je dijalizirano CVVHDF metodom odnosno kontinuiranom venovenskom hemodijafiltracijom koja predstavlja kontinuiranu metodu nadomještanja bubrežne funkcije u liječenju anuričnih i oliguričnih bolesnika. Većina pacijenata sa sepsom (njih 77%) nije imala COVID-19 bolest. Liječenje sepse kod većine pacijenata nije bilo uspješno. Naime, od 100 liječenih bolesnika od sepse njih 69 je umrlo.

Sepsa je složen sindrom koji zahtijeva istinski individualiziranu procjenu bolesnika uz golemu lepezu kliničkih podataka i predstavlja glavni uzrok prijema i smrtnosti u jedinici intenzivnog liječenja. Prepoznavanje izvora infekcije bitan je korak u liječenju sepse koji se provodi odgovarajućim antibioticima, održavanjem cirkulatorne funkcije te provođenjem dijalize. Liječenje znakova i simptoma sepse u ranoj fazi dijagnoze pokazalo se boljim ishodom za pacijente i smanjila se učestalost morbiditeta i mortaliteta. Medicinske sestre igraju ključnu ulogu ne samo u prepoznavanju ranih znakova i simptoma u samom početku bolesti nego sudjeluju u pravovremenoj primjeni odgovarajuće terapije te na promicanju mjera u prevenciju bolesti. Veliki postotak slučajeva sepse je preventabilan i na tom segmentu podizanja javne svijesti o sepsi trebamo najviše raditi. Sepsa predstavlja vrlo ozbiljan globalni zdravstveni problem s posljedicama opasnim po život, što zahtijeva hitan fokus, posebice u ranoj dijagnostici te inovativnom i učinkovitim terapijskom liječenju. Kad posumnjamo na sepsu trebamo ju tretirati kao hitno stanje, pridržavati se propisanih preporuka i snopova prevencije te sudjelovati u educiranju sebe i drugih u cilju spašavanja života.

KLJUČNE RIJEČI: sepsa, jedinica intenzivnog liječenja, septički šok, infekcija, liječenje

Summary

Sepsis is a "life-threatening organ dysfunction caused by an unregulated immune response of the host to an infection". Sepsis is caused by many microorganisms such as bacteria, viruses, fungi and toxins. Anyone can get sepsis, regardless of age and gender. Chronic patients, people older than 65, newborns and small children, pregnant women, and immunocompromised patients are considered risk groups. Treatment of sepsis requires fluid replacement, antibiotic administration, corticosteroid therapy, blood glucose control, and oxygenation. It is the biggest source of financial costs and the cause of admission and death in intensive care units.

The aim of this work was to examine the occurrence of sepsis in patients in the Intensive Care Unit of the General Hospital, Dr. Tomislav Bardek" Koprivnica in the period from 2019 to 2022. Furthermore, the purpose of this paper is to find out the incidence of sepsis, the type of admission, the causes and origins of sepsis, how many patients were dialyzed before and during the COVID-19 pandemic, how many patients with sepsis had COVID-19 disease, and to determine the patient mortality rate with regard to age and sex. The research was retrospective and included all patients who were diagnosed with sepsis or came to the intensive care unit with sepsis. The results are presented by summarizing individual data at the intensive care unit of the General Hospital, Dr. Tomislav Bardek" Koprivnica in the period from 01.01.2019. until December 31, 2022. with the approval of the Ethics Committee.

Analyzing the obtained descriptive indicators, the sample of respondents consisted of 231 men (54%) and 200 women (46%). The people were predominantly older than 60 years of age (88%). The lowest age is 21, while the highest is 93. Namely, the median age of affected men was 73 years, while the median age of women was 75 years. The number of hospitalized patients due to sepsis is very different in the observed four years. It was the lowest in the pre-pandemic year 2019, and the highest in the pandemic years 2021 and 2022. Most patients were hospitalized in the ICU once (94%). Some of them were re-admitted to the ICU in the same calendar year due to worsening conditions (6% of them). A higher proportion of those hospitalized in the ICU are from other hospital departments (about 2/3) than from the emergency department (about 1/3). The biggest cause of sepsis is the bacterium *Acinetobacter baumannii* (23%), and the other four types of bacteria account for between 11% and 15% of

patients. The main source of infection in sepsis patients treated in the ICU was the respiratory system, in 55% of patients. Most patients in the ICU are not on dialysis, approximately 2/3 of them. The remaining 1/3 of the patients were dialyzed by the CVVHDF method (continuous venovenous hemodiafiltration, which represents a continuous method of replacement of renal function in the treatment of anuric and oliguric patients). Most patients with sepsis (77%) did not have COVID-19. Treatment of sepsis in most patients was not successful. Namely, out of 100 patients treated for sepsis, 69 of them died.

Sepsis is a complex syndrome that requires a truly individualized assessment of the patient with a huge array of clinical data and is the main cause of admission and mortality in the intensive care unit. Identifying the source of infection is an important step in the treatment of sepsis, which is carried out with appropriate antibiotics, maintaining circulatory function and conducting dialysis. Nurses play a key role not only in recognizing early signs and symptoms at the very beginning of the disease, but also in the timely application of appropriate therapy and in the promotion of disease prevention measures. A large percentage of sepsis cases are preventable, and we need to do the most work on that segment of raising public awareness about sepsis. Sepsis remains a serious global health problem with life-threatening consequences, which requires an urgent focus, especially on early diagnosis and innovative and effective therapeutic treatment. When we suspect sepsis, we should treat it as an emergency, adhere to prescribed recommendations and prevention bundles, and educate ourselves and others in order to save lives.

KEY WORDS: sepsis, intensive care unit, septic shock, infection, treatment

Popis korištenih kratica

SIRS - sistemska aktivacija prirođenog imuniteta (engl. Sistic Inflammatory Response Syndrome)

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

HDMSARIST - Hrvatsko društvo medicinskih sestara anestezije, reanimacije, intenzivne skrbi i transfuzije

CVVHDF - kontinuirana venovenska hemodijafiltracija

MRSA - meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

ARDS - akutni respiratorni distress sindrom

PROGRESS - engl. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis

ESBL - beta laktamaze proširenog spektra (engl. Extended-spectrum beta-lactamases)

MODS - multiorgansko zatajenje organa (engl. multiple organ dysfunction syndrome)

DIK - diseminirana intravaskularna koagulacija

I.V- intravenozna primjena lijeka

CVP – centralni venski tlak (engl .central venous pressure)

TT- tjelesna temperatura

ABS- acidobazni status

PCT- prokalcitonin

CRP - C-reaktivni protein (engl. c-reactive protein)

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

RTG – rendgenska snimka pluća

EKG – elektrokardiogram

KKS – kompletna krvna slika

GCS - Glasgow koma skala (engl. Glasgow Coma Scale)

SOFA - sekvencijalna procjena zatajenja organa (engl. Sequential Organ Failure Assessment)

CAUTI - infekcija urinarnog trakta povezana s kateterom (engl. catheterassociated urinary tract infection)

C-UTI – infekcija urinarnog trakta (engl. urinary tract infections)

COVID 19 – bolest uzrokovana koronavirusom

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

SSG - smjernice za preživljavanje sepse (engl. Surviving sepsis Guidelines)

DTV - duboka venska tromboza

HIV - virus humane imunodeficijencije (engl. Human immunodeficiency virus)

CRRT - kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija (engl. Continuous Renal Replacement Therapy)

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolešt (engl. Chronic obstructive pulmonary disease)

BIS – bolnički informacijski sustav

KZIB - Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević”

LMWH - heparin niske molekularne težine (engl. Low Molecular Weight Heparin)

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. SEPSA..... | 3 |
| 2.1. Znakovi i simptomi teške sepse | 6 |
| 2.2. Rizični čimbenici za nastanak sepse | 7 |
| 2.3. Uzroci sepse | 8 |
| 3. EPIDEMIOLOGIJA SEPSE | 10 |
| 4. ETIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA SEPSE | 13 |
| 5. PATOGENEZA SEPSE..... | 15 |
| 6. KLINIČKA SLIKA SEPSE | 18 |
| 7. DIJAGNOZA SEPSE..... | 20 |
| 7.1. Laboratorijska ispitivanja..... | 20 |
| 7.2. Identifikacija izvora infekcije..... | 22 |
| 7.2.1 Hemokultura..... | 22 |
| 7.2.2. Biomarkeri sepse | 23 |
| 8. LIJEČENJE SEPSE..... | 25 |
| 8.1. Komponente snopa akutne sepse..... | 25 |
| 8.2. Antimikrobna terapija | 27 |
| 8.3. Antivirusna terapija | 27 |
| 8.4. Empirijsko liječenje sindroma sepse | 28 |
| 8.5. Hemodinamska stabilnost | 29 |
| 8.6. Nadoknada kisika | 29 |
| 8.7. Njega koža i sluznica..... | 29 |
| 8.8. Opće liječenje sepse i septičkog šoka..... | 30 |
| 8.9. CVVHDF dijaliza..... | 31 |
| 9. MAGISTRA SESTRINSTVA U PREVENCIJI I LIJEČENJU SEPSE | 34 |
| 9.1. Uloga magistre sestrinstva | 35 |
| 9.2. Osnovni postupci skrbi bolesnika sa sepsom | 35 |
| 9.3. Ostali postupci skrbi bolesnika sa sepsom | 38 |
| 10. ISTRAŽIVAČKI DIO..... | 41 |
| 10.1 Ciljevi rada | 41 |

| | |
|--|----|
| 10.3. Metode istraživanja | 42 |
| 10.4. Rezultati istraživanja | 42 |
| 10.4.1. Deskriptivna statistička analiza | 43 |
| 10.4.2. Inferencijalna statistička analiza | 51 |
| 11. RASPRAVA..... | 56 |
| 12. ZAKLJUČAK | 63 |
| 13.LITERATURA..... | 66 |
| 14. Popis grafova..... | 70 |
| 15.Popis tablica | 70 |
| 16.Popis slika | 71 |
| 17.Prilozi | 72 |

1. Uvod

Sepsa je generalizirana upalna reakcija koja nastaje kao posljedica prodora gljivica, bakterija ili njihovih toksina u krvotok i posljedičnog općeg upalnog odgovora kao rezultat stvaranja raznih interkulina i citokina [1]. Sepsa kao neregulirani imunološki odgovor po život opasne disfunkcije organa uzrokovane patogenima otpornim na lijekove, glavna je globalna zdravstvena prijetnja koja pridonosi velikom teretu bolesti. Sepsu uzrokuju mnogobrojni mikroorganizmi uključujući bakterije, viruse, gljivice i toksine. Klinički ishodi sepse ovise o pravovremenoj dijagnozi i odgovarajućoj ranoj terapijskoj intervenciji, a klinički sindrom sepse važan je javnozdravstveni problem zbog životno ugrožavajuće težine kliničke slike, okolnosti i učestalosti nastanka, različitih skupina bolesnika koje zahvaća (novorođenčad i dojenčad, trudnice, osobe starije od 65 godina, osobe s teškim ozljedama, osobe s kroničnim stanjima, osobe s oslabljenim imunološkim sustavom), kompleksnosti dijagnostike i liječenja te visoke smrtnosti [2].

Sepsa je najveći izvor financijskih troškova i najčešći uzrok prijema i smrti u jedinicama intenzivnog liječenja. Smatra se da godišnje u svijetu umre od sepse više od 10 000 000 ljudi, a oboli od 3 do 10 bolesnika na 100 ljudi u visoko razvijenim zemljama [4]. U jedinicama intenzivnoga liječenja (JIL) intahospitalne odnosno bolničke infekcije i sepsa u usporedbi s drugim bolničkim odjelima prosječno su 5 do 10 puta učestalije [5]. Sepse su najčešće povezane s primjenom centralnog venskog katetera (CVK), urinarnog katetera koji dovodi do infekcije urinarnog trakta, primjenom mehaničke ventilacije zbog koje dolazi do pneumonije, te infekcija koje su najčešće pridružene operativnim ranama. Invazivno liječenje uzroka sepse dodatno otežava stanje intenzivnoga bolesnika, usporava njegov oporavak, produžuje dužinu hospitalizacije i povećava mortalitet [5]. Za liječenje sepse potrebna je nadoknada tekućine, primjena antibiotika, terapija kortikosteroidima, kontrola glukoze u krvi i oksigenacija. Uvođenjem kontinuirane venovenske hemodijafiltracije (CVVHDF dijalize) u JIL-a, a koja predstavlja kontinuiranu metodu nadomještanja bubrežne funkcije, postigao se veliki učinak i napredak u liječenju anuričnih i oliguričnih bolesnika [6]. Liječenje sepse je zbog težine bolesti i imunološkog odgovora kod pacijenta vrlo nepredvidljivo [7]. U Hrvatskoj sepsa je

često nedovoljno prepoznata kod medicinskog osoblja, stoga su bitne dodatne edukacije, informiranje i širenje svijesti o prevenciji sepse i hitnosti liječenja [7].

Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica svake godine bilježi trend rasta broja oboljelih i umrlih od sepse. Na odjel JIL-a OB „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica u prosjeku svakih pet do sedam dana primi se pacijent s dijagnozom sepse. Cilj ovog rada je prikazati rezultate dobivene sumiranjem induvidulanih podataka pacijenata oboljelih od sepse kroz četiri kalendarske godine; 2019. god. do 2022. dod. na odjelu intenzivne njege OB „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica. Prikupljeni podaci bit će grupirani s obzirom na dob i spol bolesnika oboljelih i umrlih od sepse, prema uzroku i ishodištu sepse, prema vrsti prijema, prema broju dijaliziranih bolesnika prije i za vrijeme pandemije COVID-19 i prema broju bolesnika sa sepsom koji su imali i COVID-19 bolest. Obradeni podaci bit će formirani u tablice i grafove, izraženi u postocima diferencirani prema dobi, spolu, vrsti prijema, izvoru i vrsti infekcije, liječenju dijalizom, s COVID-19 bolesti i ishodom bolesnika. U radu bit će naglašena i uloga magistre sestrinstva u specifičnostima i identifikaciji ranih znakova i simptoma sepse te provedbi implementacije skrbi pacijenta sa sepsom ili septičkim šokom.

2. Sepsa

Sepsa je teško kliničko stanje koje proizlazi iz dugotrajne bakterijemije, a vodi se kao hitno medicinsko stanje i poremećaj opasan po život. Rezultat je abnormalnog odgovora domaćina na infekciju koja dovodi do akutne disfunkcije organa [28]. Sepsa je glavni ubojica u svim dobima i zemljama, posebno u zemljama niskog ekonomskog statusa i ostaje najčešći uzrok prijema i smrti u JIL-u. Nastaje kao posljedica prodora mikroorganizama i njihovih toksina u krvotok i posljedičnog općeg upalnog odgovora kao rezultat stvaranja raznih interkulina i citokina [1]. Sepsa je uobičajeno stanje koje je povezano s visokom smrtnošću i za mnoge od onih koji prežive, dugoročnim morbiditetom. Više od polovice slučajeva sepse stečeno je u zajednici, a 50% do 60% pacijenata u JIL-u sa sepsom ili septičkim šokom primaju se izravno iz hitnog bolničkog odjela [9]. Pneumonija i infekcije mokraćnog sustava najčešće su žarišne točke kod sepse, septičkog šoka, bakterijemije i najčešći razlozi prijema u JIL-a.

Zbog mnogih nedoumica kada je riječ o bakterijemiji, infekciji i sepsi, te zbog raznovrsne uporabe tih naziva navedene su sljedeće definicije:

Infekcija označava prisutnost mikroorganizama u organizmu domaćina u kojem izaziva opću i upalnu reakciju [22].

Bakterijemija označava stanje prisutnosti bakterija u krvotoku. Ulazak bakterija u krv najčešće prolazi bez pojave simptoma (asptomatska bakterijemija), a samo katkad uzrokuje pojavu općih simptoma kao što su vrućica ili tresavica. Bakterijske infekcije uzrokuju većinu slučajeva sepse. Sepsa također može biti posljedica drugih infekcija, uključujući virusne infekcije, kao što su COVID-19 i gripa ili gljivične infekcije [18].

Teška sepsa je sepsa povezana s disfunkcijom organa (jedan ili više) udaljenih od mjesta infekcije, te abnormalnošću hipoperfuzije ili hipotenzije. Abnormalnosti hipoperfuzije mogu uključivati, ali nisu ograničene na laktacidozu, oliguriju i akutnu promjenu mentalnog statusa [18].

Septički šok označava prisutnost sepse i hipotenzije koja zahtijeva vazopresorsku terapiju za održavanje srednjeg arterijskog tlaka od 65 mmHg ili više i serumski laktat veći od 2 mmol/L unatoč odgovarajućoj nadoknadi tekućine. Za dokazivanje septičkog šoka mogu se

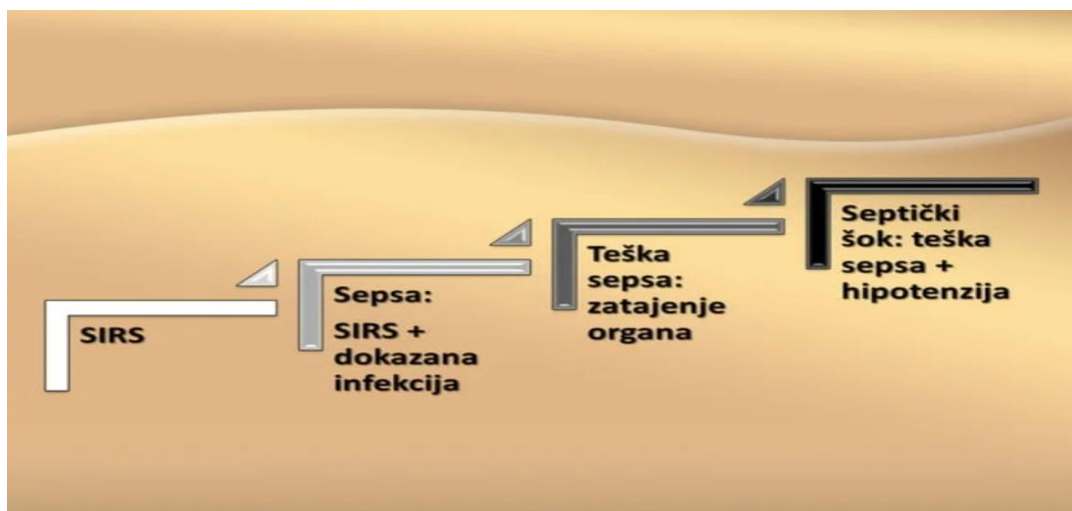
koristiti i drugi pokazatelji tkivne hipoperfuzije, kao što su oligurija, promijenjen mentalni status (Glasgowska ljestvica kome od 13 ili manje) i odgođeno kapilarno punjenje [8].

Multiorgansko zatajenje organa (MODS) podrazumijeva zatajenje više od dva organa koji zahtijevaju potporne terapijske mjere za održavanje njihove funkcije, odnosno homeostaze. Popuštanje četiri ili više sistema organa dovodi u 100% slučajeva do smrti [22].

Sepsa je sustavni odgovor na infekciju s dokazanom ili klinički sumnjivom infekcijom. Danas se smatra da sama infekcija po sebi nije uzrok zatajivanja organa u sepsi, nego da je to odgovor na upalnu reakciju organizma, odnosno sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS). Autori nove definicije sepsom smatraju SIRS prouzročen bilo kojim uzročnikom s težim oblikom bolesti. Da bi se po toj definiciji postavila dijagnoza SIRS-a, odnosno sepse, moraju biti ispunjena najmanje dva od ovih kriterija:

- vrućica (temperatura viša od 38 °C) ili hipotermija (temperatura niža od 36 °C)
- tahikardija (broj otkucaja srca veći od 90 otkucaja u minuti)
- tahipneja (brzina disanja veća od 20 udisaja u minuti)
- leukocitoza (WBC veći od 12 000/cu mm)/leukopenija (bijelih krvnih stanica (WBC) manji od 4 000/cu mm) s ili bez nezrelih (više od 10%)

Prisutnost dva od ova četiri klinička znaka neophodna su za dijagnozu sindroma sustavnog upalnog odgovora. Nakon toga, sindrom sustavnog upalnog odgovora s infektivnim izvorom dovoljan je za kliničku definiciju sepse [9].



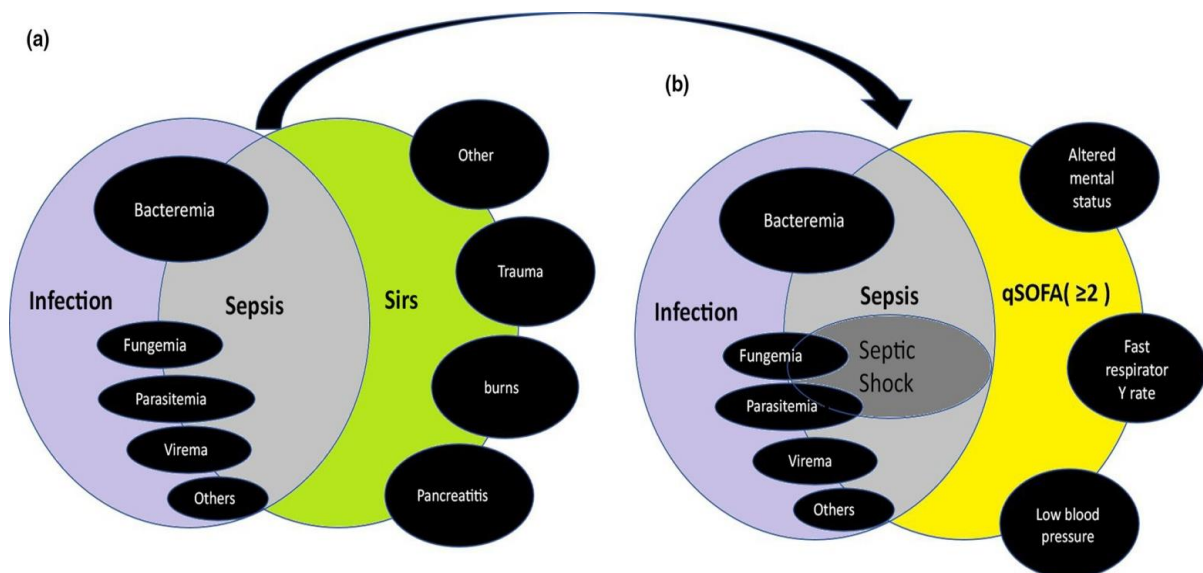
Slika 2.1. Definicija sepse, teške sepse i septičkog šoka

Izvor: <https://www.slideshare.net/DominaPetri/sepsa>

Definicija sepse se mijenjala tijekom godina. Tako je definicija sepse modificirana 2001.god., i ponovno 2016. god. Najnoviju definiciju sepse dala je radna skupina koja se sastojala od osoblja iz odjela za zarazne bolesti, JIL-a te specijalista kirurgije i pulmologije (Singer et al., 2016.) [46]. SIRS je zamijenjen skraćenom sekvencijalnom ocjenom zatajenja organa poznatom kao brza sekvencijalna procjena zatajenja organa (qSOFA). Kriteriji qSOFA identificiraju bolesnike koji bi trebali daljnju kliničku i laboratorijsku obradu (sva 3 kriterija moraju biti prisutna):

- frekvencija disanja $\geq 22/\text{min}$
- promijenjena svijest
- sistolički tlak $\leq 100 \text{ mmHg}$

Novi dijagnostički kriteriji za sepsu razlikuju se za pacijente u JIL-u i za one na drugim odjelima. Za pacijente s infekcijom na intenzivnoj njezi ili sumnjom na infekciju, kada je rezultat SOFA 2 boda, dijagnoza je sepsa; za pacijente s infekcijom izvan intenzivne njege ili sumnjom na infekciju, postoje dva qSOFA (sistolički krvni tlak manji od 100 mmHg, pad brzine disanja veći od 22/min, promjena svijesti) ili više od dvije pozitivne dijagnoze kao sepsa [48].



Slika 2.2. Međuodnos između sindroma sistemskog upalnog odgovora (SIRS), sepse i infekcije (Bone et al.,1992.) i moderne definicije sepse-3

Izvor:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds3.10089#mds310089>

-bib-0102

Simptomi sepse nisu specifični. Mogu se razlikovati od osobe do osobe, a sepsa se kod djece može pojaviti drugačije nego kod odraslih.

Osoba sa sepsom može imati jedan ili više sljedećih znakova ili simptoma:

- visok broj otkucaja srca ili slab puls
- groznica, drhtavica ili osjećaj velike hladnoće
- zbunjenost ili dezorijentacija
- kratkoća daha
- ekstremna bol ili nelagoda
- vlažna ili znojna koža

2.1. Znakovi i simptomi teške sepse

Teška sepsa definira se kao sepsa i disfunkcija krajnjih organa. Sepsa može zahvatiti mnogo različitih dijelova tijela, tako da postoji pojava od mnogo različitih simptoma.

Znakovi i simptomi teške sepse:

- promijenjen mentalni status
- oligurija ili anurija
- hipoksija
- cijanoza
- ileus
- septikemija

Bolesnici koji napreduju od sepse do septičkog šoka imat će znakove i simptome teške sepse s hipotenzijom. Važno je napomenuti da u ranom "kompenziranom" stadiju šoka krvni tlak može biti održan, a mogu biti prisutni i drugi znakovi distributivnog šoka, npr. topli ekstremiteti, ponovno punjenje kapilara (manje od jedne sekunde) i ograničeni puls, također poznat kao topli šok. Ova faza šoka, ako se agresivno liječi reanimacijom tekućinom i vazoaktivnom potporom, može se poništiti. S progresijom septičkog šoka u nekompensirani stadij dolazi do hipotenzije, a pacijenti mogu imati hladne ekstremitete, odgođeno ponovno punjenje kapilara (više od tri sekunde) i vlaknasto pulsiranje, također poznato kao hladni šok [10].

2.2. Rizični čimbenici za nastanak sepse

Čimbenici koji su potencijalno odgovorni za sve veću učestalost sepse su: povećana svijest i osjetljivost za dijagnozu, povećan broj pacijenata koji imaju kompromitirani imunološki status, povećana uporaba agresivnih invazivnih postupaka u dijagnostici i liječenju bolesnika, rastući broj rezistentnih mikroorganizama koji se susreću u kliničkim uvjetima te sve veći broj starijih pacijenata koji su u većem riziku od razvoja sepse i septičkog šoka.

Rizični čimbenici za nastanak sepse:

| |
|--|
| Liječenje u intenzivnoj jedinici |
| Bakterijemija |
| Starija dob (>65 godina) |
| Imunokompromitiranost <ul style="list-style-type: none">• maligna bolest• bubrežna insuficijencija• jetrena insuficijencija• AIDS• asplenija• imunosupresivni lijekovi• šećerna bolest |
| Domicilna pneumonija |
| Prethodna hospitalizacija (posebno zbog <i>Clostridium difficile</i> infekcije) |
| Genetski čimbenici |

Tablica 2.2.1. Rizični čimbenici za nastanak sepse
Izvor: *Infektologija, Dragan Lepur i suradnici, str. 348*

2.3. Uzroci sepsa

Potencijalno sepsa može biti uzrokovana bilo kojom vrstom zaraznog patogena koji napada tijelo ili toksinima koje izlučuje patogen. Infekcija može biti ograničena na određeni organ ili se može proširiti po cijelom tijelu bolesnika putem krvotoka. Najčešći mikroorganizmi koji uzrokuju sepsu kod bolesnika su: *Streptococcus pneumoniae*, virus influence i bakterije koje uzrokuju urinarne i gastrointestinalne infekcije.

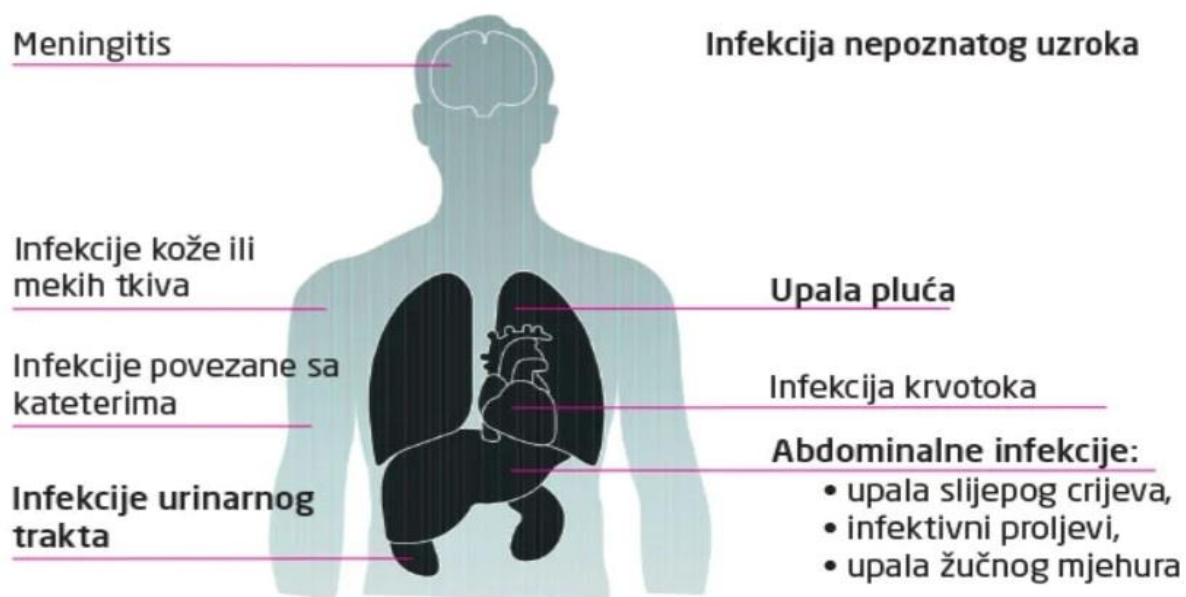
U 2017. godini najveći doprinos slučajevima sepsa i smrtnosti povezanoj sa sepsom u svim dobnim skupinama bile su bolesti proljeva (9,2 do 15 milijuna slučajeva godišnje) i infekcije donjeg dišnog sustava (1,8–2,8 milijuna godišnje). Međutim, nezarazne bolesti su u porastu; jedna trećina slučajeva sepsa i gotovo polovica svih smrtnih slučajeva povezanih sa sepsom u 2017. godini bili su posljedica temeljne ozljede ili kronične bolesti. Poremećaji majke bili su najčešća nezarazna bolest komplicirana sepsom. Među nedonoščadi i djecom najčešći uzroci smrti uzrokovani sepsom bili su neonatalni poremećaji, proljevaste bolesti i infekcije donjeg dišnog sustava. *Streptokok skupine B* vodeći je uzročnik neonatalne i majčine sepsa, iako je *Escherichia coli* prijetnja u nastajanju. Oba su patogena pokazala značajnu otpornost na liječenje i smatraju se prioritarnim patogenima za istraživanje i razvoj novih antibiotika [47].

Sepsa nastaje kada mikroorganizmi i toksini koji proizvode određene bakterije potaknu stanice u tijelu da oslobode citokine koje su okidači upale. Citokini pomažu imunološkom sustavu u borbi protiv infekcija, a mogu imati i štetne učinke koji mogu:

- uzrokovati pad krvnog tlaka i širenje krvnih žila (vazodilataciju)
- unutar organa uzrokovati zgrušavanje krvi u sitnim krvnim žilama

Bilo koja vrsta infekcije može dovesti do sepsa. Ona uključuje bakterijske, virusne ili gljivične infekcije. Uzroci infekcije kod sepsa:

- infekcije: u mokraćnom, respiratornom (pluća) i gastrointestinalnom sustavu (trbuh)
- svi tipovi bakterija otporni na antibiotike
- imunokompromitirani i stariji bolesnici
- oslabljenost imuniteta kod pacijenata koji boluju od kronične bolesti (dijabetes, HIV)
- infekcije nakon opsežnog operativnog zahvata [38]



Slika 2.3.1. Izvori infekcije sepse

Izvor: <https://zzjz-bjelovar.hr/2022/09/14/svjestski-dan-sepse-budi-dio-globalnog-pokreta/>

Europska prevalencija infekcija u intenzivnoj njezi iz 2009. godine (studija EPIC II) utvrdila je da gram-negativne bakterijske infekcije daleko premašuju druge etiologije kao najčešći uzrok sindroma sepse s učestalošću od 62%, a slijede gram-pozitivne infekcije s 47%. Povećanje prevalencije može se pripisati izvođenju invazivnih postupaka i povećanoj incidenciji nozokomijalnih infekcija [2]. Prevladavajući mikroorganizmi izolirani u bolesnika su *Staphylococcus aureus* (20%), *Pseudomonas* (20%) i *Escherichia coli* (16%). Dominantna mjesta infekcije su respiratorni sustav (42%), krvotok (21%) i genitourinarni sustav (10%) [4]. Sindromi sepse uzrokovani multirezistentnim bakterijskim sojevima meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*, enterokoki rezistentni na vankomicin (VRE) su u porastu s trenutnom incidencijom do 25%, virusi i paraziti uzrokuju mnogo manje slučajeva i identificiraju se u 2% do 4% slučajeva [31].

3. Epidemiologija sepse

Sepsa je po život opasna bolest koja se javlja kada tjelesni odgovor na infekciju ošteti vlastita tkiva i organe. Sepsa može zahvatiti svakoga i može se potaknuti bilo kojom vrstom infekcije. Pojavljuje u svim životnim razdobljima, a najčešće se javlja kod novorođenčadi, dojenčadi, odraslih ili starijih od 65 godina, imunokompromitiranih i kroničnih bolesnika, posebice onih koji su prošli veće operativne zahvate, kod osoba s oslabljenim imunološkim sustavom, s kroničnim zdravstvenim stanjima poput dijabetesa, bolesti pluća, raka i bolesti bubrega, osoba s nedavnom teškom bolešću ili hospitalizacijom, kod ljudi koji su preživjeli sepsu i kod osoba s mnogobrojnim komorbiditetima [12]. Čest je uzrok morbiditeta i letaliteta širom svijeta i može se očekivati danji rast pojavnosti sepse s obzirom na starenje populacije. U današnje vrijeme žene oboljevaju nešto manje od muškaraca. Prognoza sepse ovisi i o brojnim čimbenicima: značajkama bolesnika (dob, kronične bolesti i sl.) kliničkoj slici, uzročniku i ishodištu infekcije, lokalizaciji sekundarnih žarišta infekcije, o zahvaćenosti pojedinih organskih sustava, hemodinamskim promjenama, patogenezi, intenzitetu upalne reakcije, etiologiji bolesti, pravodobnom postavljanju dijagnoze i liječenju. Smrtnost od sepse ovisi broju zahvaćenosti organskih sustava, imunokompromitiranosti bolesnika, leukopeniji, šoku, hipotermiji te diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK). Smrtnost septičnih bolesnika kreće se između 20% do 60% ovisno o dijagnozi [15].

Sepsa se javlja kod 1 do 2% svih hospitaliziranih bolesnika i kod oko 25% bolesnika u JIL-u, gdje predstavlja glavni uzrok smrti. U svijetu, stopa smrtnosti na odjelima intenzivnog liječenja kreće se oko 20%. Kod klasične sepse učestalost je do 40% a kod septičkog šoka > 60 % [16]. Među septičkim pacijentima koji su primljeni na intenzivnu njegu u cijelom svijetu, najčešći izvor infekcije su pluća (64 %), abdomen (20%), krvotok (15%) i urinarni trakt (14%). Od izoliranih organizama, 62% su gram-negativne bakterije a 47% su gram-pozitivne bakterije [27].

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), sepsa je odgovorna za jedan od pet smrtnih slučajeva u svijetu. Svake godine ima 49 milijuna slučajeva sepse, od kojih se gotovo polovica javlja kod djece. Otprilike polovica pacijenata dobije infekciju u bolnici. U industrijaliziranim zemljama sepsa je odgovorna za onoliko smrti koliko i srčani udari. U zemljama u razvoju puerperalna sepsa ostaje glavni uzrok smrti žena nakon poroda. Procjene sugeriraju da bi se broj slučajeva oboljelih od sepse mogao udvostručiti u sljedećih 50 godina, posebice kao rezultat starenja stanovništva. U 2017. godini WHO je skrenuo pozornost svojih

država članica na razmjere problema posebno za javno zdravstvo izdavanjem rezolucije kojom ih potiče na poboljšanje epidemioloških podataka, preventivnih strategija, dijagnostike i liječenja, kao i istraživanja sepse [13].

Svatko se može zaraziti, a gotovo svaka infekcija, uključujući COVID-19, može dovesti do sepse. U jednoj godini:

- najmanje 1,7 milijuna odraslih u Americi razvije sepsu
- najmanje 350 000 odraslih osoba koje razviju sepsu umiru tijekom hospitalizacije ili nakon otpusta iz bolnice
- jedna od tri osobe koja umre u bolnici imala je sepsu tijekom hospitalizacije
- sepsa ili infekcija koja uzrokuje sepsu, počinje prije nego što pacijent dođe u bolnicu u gotovo 87% slučajeva [27].

U SAD-u sepsa je drugi vodeći uzrok smrti kod nesrčanih bolesnika, i deseti uzrok smrti prema ukupnim podacima iz centara za prevenciju i kontrolu bolesti u SAD-u [18]. Sepsa je povezana s visokim morbiditetom i mortalitetom, a nedavno je utvrđeno da pogađa gotovo 1,7 milijuna odraslih osoba u SAD-u svake godine. Bez obzira na nove tehnologije i tretmane, smrtnost ostaje oko 20% do 25% diljem zemlje. Na sve veću zabilježenu prevalenciju sepse, velika se važnost pridaje liječenju i ranom prepoznavanju ovog procesa bolesti, s najnovijim izvješćem o proračunu od oko 23,7 milijardi dolara u 2013. god. [13].

Sepsa predstavlja veliki problem u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj. U Hrvatskoj ne postoji registar oboljelih i umrlih od sepse i nije poznato koliki je zapravo sepsa problem u našoj zemlji. U svijetu je pokrenuta velika globalna akcija protiv sepse u koju se uključilo i Hrvatsko društvo medicinskih sestara anestezije, reanimacije, intenzivne skrbi i transfuzije (HDMSARIST) zajedno s srodnim društvima. Društvo je pokrenulo i kampanju "Zaustavimo sepsu", koja provodi javnozdravstvene akcije i edukacije građana o prepoznavanju prvih simptoma i znakova sepse. Projekt "Zaustavimo sepsu", u Hrvatskoj osnovan je 2014. godine s ciljem smanjenja broja oboljelih i umrlih od sepse. Za edukaciju zdravstvenih djelatnika i građana HDMSARIST je napravio letke, brošure i postere o znakovima i simptomima sepse, džepne kartice za zdravstvene djelatnike, organizirao brojna edukativna predavanja, itd. [12].

Rezultati i podaci iz registra PROGRESS (engl. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis) prikazani u razdoblju od 2002. do prosinca 2005. godine, a koji su obuhvatili sedam zemalja i 276 JIL-a, pokazali su da je u 45,7% bolesnika dijagnosticirana teška sepsa prije prijema u JIL, u 29,1 % pri prijemu u JIL, a u 25,2% bolesnika nakon prijema u JIL. Smrtnost u JIL-u bila je prosječno 39,2%, a u bolnici 49,6%. Duljina boravka bolesnika u JIL-u bila je prosječno 14,6 dana, a u bolnici 28,2 dana [10].

4. Etiologija i klasifikacija sepse

S obzirom na mjesto izvora infekcije, sepsa može biti *izvanbolnička* (domicilna) i *bolnička* (hospitalna), odnosno sepsa povezana sa zdravstvenom skrbi. Prema mjestu ishodišta sepsa može biti *primarna*, kad mjesto infekcije nije poznato ili je smještno endovaskularno (krvne žile, srce) ili *sekundarna*, kad postoji uočljivo infekcijsko žarište iz kojeg je došlo do prodora bakterija u krv ili se radi o infekciji urogenitalnog sustava npr. pijelonefritis ili akutni prostatitis, pneumonija, infekcija kože i mekih tkiva. Uzročni mikroorganizmi sepse mogu biti i pripadnici bakterijske flore samog bolesnika (endogena infekcija) ili se mogu prenijeti iz okoline (egzogena infekcija) [22].

Uzročnici izvanbolničke sepse su najčešće enterobakterije. Među njima sepsu najviše uzrokuje *Escherichia coli*, a sepsa izazvana ovim uzročnikom najčešće je sekundarna. U 60% bolesnika sepsa nastaje kao posljedica infekcije mokraćnih putova, u 15% bolesnika kao infekcija žučnih vodova, u 7 % bolesnika kao intestinalna infekcija, a u oko 8% bolesnika ulazno je mjesto nepoznato. Od ostalih uzročnika sepse najčešći su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, a u djece *Haemophilus influenzae* i meningokok [12]. U današnje vrijeme raste broj gram-pozitivnih sepse i u izvanbolničkoj sredini. Udio gram negativnih bakterija (pseudomonasa i enterobakterija) kao uzročnika intrahospitalnih sepse znatno je veći kod bolničkih sepsi, a one su uzročnici 50-70% sepse u hospitaliziranih bolesnika. U današnje vrijeme sve više prevladavaju koagulaza-negativni, najčešće meticilin-rezistentni stafilokoki te *Candida*. Javljaju se kao uzročnici sepse u bolesnika s teškim kroničnim ili malignim bolestima, nakon određenih kirurških zahvata, u terminalnoj fazi bolesti itd., a u takvih bolesnika sepsa je glavni neposredni uzrok smrti. *Pseudomonas* je glavni uzročnik sepse kod bolesnika sa neutropenijom, opeklinama, karcinomom, akutnom mijeloičnom leukemijom [26]. Sepsa i septički šok također mogu nastati i zbog rupture ili perforacije zdjeličnih ili intraabdominalnih organa, direktnim ulaskom mikroorganizama u krvotok putem intravenske infuzije (centralni venski kateteri, intravenski put), nakon kirurških zahvata, a nastanak im potiču različiti agresivni dijagnostički i terapijski postupci kojima se narušava integritet kože i sluznica i time se uzročnici izravno unose u krvni opticaj [8].

Sepsa se razlikuje i prema uvjetujućim čimbenicima. Tu ubrajamo novorođenačku sepsu, sepsu kod alkoholičara i dijabetičara. Novorođenačka sepsa najčešće nastaje infekcijom pupka ili aspiracijom odnosno gutanjem inficirane amnionske tekućine nakon čega kod djeteta dolazi do diseminacije bakterija krvlju, a može biti rana i kasna. Rana se javlja tijekom prvih sedam

dana djetetova života, a usko je vezana uz komplikacije tijekom trudnoće i visoku smrtnost, a kasna nastaje uzročnicima stečenim iz okoline, a najveći faktor i uzrok za njen nastanak je intravaskularni kateter. Novorođenačku sepsu najčešće uzrokuju *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus grupe B*, *Pseudomonas aeruginosa* kod bolničke pneumonije i *Escherichia coli* kao značajan uzročnik kasne sepse [11]. Sepsu kod dijabetičara najčešće uzrokuju *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*. Kod alkoholičara najčešći uzročnici sepse su *Streptococcus pneumoniae* i *Klebsiella pneumoniae*, a kod ciroze jetre *Salmonella*, *Vibrio*, *Yersinia* i ostale gram-negativne bakterije [26].

Bakterijske infekcije jedan su od najčešćih uzročnika sepse, a gljivične, parazitske i virusne infekcije potencijalni su uzročnici sepse. Infekcija koja dovodi do sepse može započeti u različitim dijelovima tijela bolesnika. Uobičajena mjesta i vrste infekcija koje mogu dovesti do sepse uključuju:

Dišni sustav

- infekcije koje zahvaćaju pluća (upala pluća)

Mokraćni sustav

- infekcije mokraćnog sustava osobito u bolesnika koji imaju postavljen urinarni kateter

Gastrointestinalni sustav

- infekcija slijepog crijeva (apendicitis)
- problemi s crijevima
- infekcija u trbušnoj šupljini (peritonitis)
- infekcije žučnog mjehura ili jetre

Središnji živčani sustav

- infekcije mozga ili leđne moždine

Koža

- bakterije mogu ući u kožu kroz rane, upale ili otvore napravljene kateterima
- stanja kao što je celulitis (upala vezivnog tkiva kože)

5. Patogeneza sepse

Sepsa se opisuje kao sindrom koji se sastoji od složene patofiziološke i biokemijske disregulacije potaknute mnogim endogenim čimbenicima kao odgovor na bakterijske, virusne, parazitske ili gljivične infekcije. Pokazalo se da su kod bakterijskih infekcija gram-pozitivne bakterije češće nego gram-negativne bakterijske infekcije. Različite vrste bakterija i patogena imaju različite učinke na tijelo i stoga mogu promijeniti i patofiziologiju sepse. Potencijalno sepsa može biti uzrokovana bilo kojom vrstom zaraznog patogena koji napada tijelo ili toksinima koje izlučuje patogen. Infekcija može biti ograničena na određeni organ ili se može proširiti po cijelom tijelu putem krvotoka. Najčešći mikroorganizmi koji uzrokuju sepsu su: *Streptococcus pneumoniae*, virus influence i bakterije koje najčešće uzrokuju urinarne i gastrointestinalne infekcije. Sama definicija sepse je nedavno modificirana i ažurirana, zbog napretka u našem razumijevanju temeljne patofiziologije, na temelju molekularnih i kliničkih istraživanja. Na temelju nove definicije, sepsa se definira kao "po život opasna disfunkcija organa, uzrokovana nereguliranim imunološkim odgovorom domaćina na infekciju."

Patogeneza sepse je vrlo složena. Većinu kliničkih i laboratorijskih značajki sepse uzrokuju medijatori (posrednici) upalne reakcije. U tome sudjeluje niz kemijskih spojeva (citokini i interkulini) s različitim biološkim djelovanjima. Neki od njih potiču, a neki suzbijaju upalnu reakciju zaustavljanjem razmnožavanja mikroorganizama. Jednom pokrenuta upalna reakcija, neovisno o uzročnom čimbeniku ima isti tijek, ali međutim prekomjerno stvaranje pojedinih medijatora može dovesti do poremećaja mikrocirkulacije, poremećaja koagulacije i hipoksije tkiva, oslabljene cirkulacije, oštećenja endotela kapilara i povećanje njihove propusnosti[23]. Za pojavu sepse moraju postojati dva osobna preduvjeta koja moraju biti zadovoljena, a to su: virulentnost uzročnika i oslabljena otpornost domaćina. Do sepse najviše dolazi kad patogeni mikroorganizmi dopijevaju u cirkulaciju preko kože i sluznica probavnog, urogenitalnog i respiratornog sustava. Drugi preduvjet je čovjekova podložnost nastanku sepse, odnosno narušenost njegovih prirodnih obrambenih sustava kao što su koža, sluznica te stanični i humoralni imunostni sustav. Faktori koji onemogućavaju i spriječavaju nastanak sepse su integriteti mehaničkih barijera kao što su koža, sluznice respiratornog i gastrointestinalnog trakta te prohodnost mokraćnih putova i crijeva [12]. Takva zaštita narušena je u bolesnika s izrazito smanjenom općom i specifičnom obranom, odnosno u bolesnika sa zloćudnim bolestima, opsežnim opeklinama, ranama, ozljedama kože, dekubitusima, u bolesnika nakon

kirurških, invazivnih dijagnostičkih i terapijskih zahvata, imunokompromitiranih bolesnika, bolesnika s težim kroničnim bolestima neoplazmama raznih organa i hipotenzivnim stanjima [28].

Predispozicijske čimbenike za pojavu sepse čine epidemiološki podaci koji upućuju na akutne ili kronične bolesti bolesnika koje pogoduju nastanku infekcije, stečene ili nasljedne imunodeficijencije, genetske čimbenike i izloženost određenim mikroorganizmima. Bakterija nakon ulaska u organizam razvija infekciju koja može ostati lokalizirana ili može izazvati opću upalnu reakciju stanične stijenke svojim enzimima, toksinima i dijelovima strukture. Druga mogućnost razvoja sepse je generalizacija infekcije krvlju i stvaranja septičnih žarišta u raznim organima [18]. Uz infekciju organa i razvoj septičkih žarišta (apscesa) u organima, učestaliji uzrok oštećenja organa jest opća upalna reakcija s promjenama u mikrocirkulaciji, hipoksičnim oštećenjem stanice te unutarstaničnim promjenama vezanih za metabolizam stanice i stvaranje adenzin-trifosfata [12]. Sepsu i bakterijemiju mogu uzrokovati različite vrste bakterija, ali i neki nebakterijski uzročnici, kao što su gljive i virusi. U JIL-a kod pacijenata pri produljenom boravku najčešći izolirani mikroorganizmi su gram negativne bakterije (*Escherichiacoli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* i *Pseudomonas aeruginosa*) koje mogu stvoriti kliničku sliku s pojavom tzv. endotoksičnog šoka, za što su odgovorni endotoksini, koji nastaju razgradnjom različitih bakterija [17]. Gram pozitivne bakterije, a koje uključuju *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* i *Enterococcus* najviše prethode pojavi sepse i septičkog šoka, a infekcija najčešće nastaje kod nedavno implantiranih protetičkih naprava u bolesnika npr.: pacemakera, zglobova, srčanih valvula, invazivnih naprava, endotrahealnih tubusa, drenova, vaskularnih i urinarnih katetera. Infekcije kojima su uzročnici gljive nastaju kod pacijenata koji su bili na terapiji antibiotika širokog spektra i steroida, od kojih je najčešća *Candida albicans*, a sve više se spominju i druge vrste kao što su *C. torulopsis*, *C. glabrata* i *C. krusei* [16]. Sepsa je ekstremni odgovor tijela na infekciju. Sepsa se događa kada infekcija koju već bolesnik ima pokrene lančanu reakciju u cijelom tijelu. Infekcije koje dovode do sepse najčešće započinju na koži, u respiratornom sustavu te urinarnom i gastrointestinalnom traktu. Bez pravodobnog liječenja, sepsa može brzo dovesti do oštećenja tkiva, zatajenja organa i smrti [14].

| Uobičajena mjesta infekcije | Uobičajeni mikroorganizmi |
|-----------------------------|---|
| Respiratorni sustav | Pneumokok, stafilokok, atipične infekcije, kao što su mikoplazma i legionela, virusi i gram negativni bacili |
| Gastrointestinalni sustav | Gram negativne bakterije kao što su <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , anaerobni organizmi, <i>Enterococcus</i> , <i>Candida</i> |
| Koža/meko tkivo | <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> osjetljiv na meticilin, Gram negativni bacili |
| Mokraćni sustav | Gram-negativni bacili, <i>Enterococcus</i> |
| Intravaskularni kateteri | MRSA, koagulaza negativni stafilokok, gram negativni bacili |
| Središnji živčani sustav | Neisseria, pneumokok, gram pozitivni bacili |
| Endokarditis | MRSA, koagulaza negativni stafilokok |

Tablica 5.1. Uobičajena mjesta infekcije i uzročni mikroorganizmi

Izvor: *Infektologija, Dragan Lepur i suradnici, str. 349*

6. Klinička slika sepse

Sepsa je opća, generalizirana bolest koja je karakterizirana različitim simptomima i znakovima zahvaćenosti raznih organskih sustava [18]. Osnovni simptomi i znakovi sepse jesu temperatura s tresavicom, vrućica, tahikardija i tahipneja, a u ostale znakove sepse ubrajamo promjene na koži te znakove disfunkcije organskih sustava [8]. Na sepsu treba posumnjati u bolesnika s bilo kojom infekcijom i promjenom upalnih parametara. Prvi znakovi sepse mogu biti hiperventilacija i ubrzano disanje. Vrućica se pojavljuje u gotovo svih septičnih bolesnika, a u starijih iscrpljenih bolesnika s teškim kroničnim bolestima, u imunokompromitiranih i alkoholičara pojavljuje se sepsa praćena hipotermijom (TT – tjelesna temperatura niža od 35°C) što rezultira lošom prognozom. Smetnje mikrocirkulacije često prethode porastu temperature, javljaju se promjene na koži koje se manifestiraju lividitetom okrajina, koljena, dojki odnosno tkz. marmorizacija [18]. Kod vrućice, tresavice i tahikardije povećava se srčana frekvencija i rast krvnog tlaka. U ranoj fazi sepse bolesnici su poremećenog stanja svijesti, adinamični, blijedi, mutna pogleda, postaju konfuzni i delirantni i ti simptomi upućuju na septičnu encefalopatiju. U kasnoj fazi sepse dolazi do oštećenja bubrežne (akutno bubrežno zatajenje) i jetrene funkcije (ikterus), kod oštećenja pluća javlja se ARDS (akutni respiratorni distresni sindrom), kod poremećaja hemoragije javlja se makrohematurija, zatim melena koja nastaje zbog puknuća ulkusa na želučanoj sluznici, javlja se i krvarenje iz nosa i usne šupljine te krvarenja po koži koja dovode do razvoja DIK-e, poslije može nastati i nekroza (gangrena) kože, što može rezultirati kasnijom demarkacijom i amputacijom [13]. Ako tijekom sepse dođe do zatajivanja dvaju ili više organskih sustava, govori se o MODS-u, odnosno o multiorganskom zatajenju. Taj oblik zatajenja naziva se i teškom sepsom. Smrtnost bolesnika u ovom stadiju izrazito raste, ovisno o broju zahvaćenih organskih sustava. Septički šok je najteži oblik sepse, razvija se u 20 do 30% bolesnika i rezultira visokom stopom smrtnosti od više 50% [18].

Osnovni kriteriji upalnog odgovora (SIRS):

| ODRASLI | DJECA |
|---|--|
| Vrućica > 38 °C ili hipotermija < 36 °C | Vrućica > 38 °C ili hipotermija < 36 °C |
| Tahikardija > 90 - 100/min | Tahikardija > 2 standardne devijacije od normalne za dob |
| Tahipneja > 20/min ili hiperventilacija uz pCO ₂ < 32mmHg | Tahipneja > standardne devijacije od normalne za dob |
| Leukociti > 12x 10 ⁹ /L ili <4 x 10 ⁹ /L ili 10% nezrelih neutrofila u diferencijalnoj krvnoj slici | Leukociti >12 x 10 ⁹ /L ili < 4x 10 ⁹ /L ili 10 % nezrelih neutrofila u diferencijalnoj krvnoj slici |

Tablica 6.1. Osnovni kriteriji jakog upalnog odgovora

Izvor: Klinička infektologija, Josip Begovac i suradnici, str.102

7. Dijagnoza sepse

Za postavljanje dijagnoze sepse u bolesnika ubrajamo tri skupine kliničkih i laboratorijskih podataka, a to su: opće sustavne manifestacije, manifestacije organske disfunkcije/zatajenja i mikrobiološka dokumentacija. Opće sustavne manifestacije uzimaju se u obzir prema SIRS kriterijima. Manifestacije zatajenja ili disfunkcije organa mogu se vidjeti u promjenama trombocita, bilirubina, kreatinina, leukocita i različitih markera. Mikrobiološka dokumentacija uključuje hemokulture, urin, peritonealne, sinovijalne, respiratorne sekrete i cerebrospinalnu tekućinu.

Sepsa ima varijabilnu prezentaciju ovisno o izvoru početne infekcije i ne mora biti vidljiva sve do kasnog tijeka bolesti, kada su znakovi i simptomi očiti. Postoji nekoliko medicinskih stanja koja oponašaju sepsu i koje treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi (npr. akutna plućna embolija, akutni infarkt miokarda, akutni pankreatitis, akutna reakcija na transfuziju, adrenalna kriza, akutna apstinencija od alkohola, tireotoksikoza). Kako bi potvrdili dijagnozu sepse, kliničari moraju dobiti povijesne, kliničke, laboratorijske i radiografske podatke koji potvrđuju infekciju i disfunkciju organa [10]. SIRS definiramo kao „prisutnost dva ili više od sljedećih kliničkih znakova: temperatura viša od 38 °C ili niža od 36 °C, tahikardija >90/min, tahipneja >22/min ili PaCO₂ 12,000/mm³ odnosno leukopenija i tu je važnost kliničara da prepoznaju znakove sustavnog upalnog odgovora kao i kliničku sliku septičnog pacijenta i zatajenja organa kako bi se postavila rana dijagnoza sepse, započelo čim ranije liječenje koje je ključno za postizanje dobrog ishoda“ [16].

7.1. Laboratorijska ispitivanja

Za dijagnozu sepse prema kliničkoj slici septičnog bolesnika rade se laboratorijske pretrage i radiološka dijagnostika. Laboratorijske pretrage uključuju mjerenje laktata, prokalcitonina, jetrenih enzima, koagulogram i analizu urina [22]. Uzorkovanje arterijske ili venske krvi može odrediti stupanj acidobaznih abnormalnosti, koje su česte kod sepse i vjerojatno su sekundarne zbog hipoperfuzije tkiva (laktacidoza) i bubrežne disfunkcije. Od radiološke dijagnostike rade se ultrazvuk srca, abdomena i urotrakta, elektokardiografija, radiografija prsnog koša s dodatnim studijama prema indikacijama (npr. ehokardiografija za sumnju na endokarditis, računalna tomografija prsnog koša za empijem ili pleuralni izljev, računalna tomografija abdomena/zdjelice za bubrežni ili abdominalni apsces) [20].

Dijagnostičke pretrage u septičnih bolesnika

| LABORATORIJSKE PRETRAGE | RADIOLOŠKE PRETRAGE | BAKTERIOLOŠKE PRETRAGE |
|--|--|---|
| sedimentacija eritrocita (SE) | RTG (rendgenska snimka pluća) | hemokultura (aerobno i anaerobno) |
| C- reaktivni protein (CRP) | ultrazvuk (UZV) trbuha | kultura mokraće |
| Prokalcitonin (PCT) | ultrazvuk (UZV) srca (u slučaju sumnje na endokarditis) | kultura likvora |
| kompletna krvna slika (KKS) | EKG (elektrokardiogram) | kultura materijala dobivenih iz apscesa, drenaže ili ulceracije |
| biokemijski panel (GUK, elektroliti, bilirubin, urea, kreatinin, jetreni enzimi) | | kultura sputuma (kod pneumonije) |
| koagulogram (PV, APTV, fibrinogen) | | |
| urin biokemijski i urinokultura | | |
| likvor biokemijski i citološki pregled | | |

Tablica 7.1.1. Dijagnostičke pretrage u septičnih bolesnika

Izvor: Klinička infektologija, Josip Begovac i suradnici, str.101

7.2. Identifikacija izvora infekcije

7.2.1 Hemokultura

Hemokultura služi za identifikaciju uzročnog mikroorganizma kod oboljelih od sepse [20]. Za postizanje njene najveće moguće osjetljivosti i specifičnosti potrebno je ispravno uzeti uzorke. Svaka priprema mjesta venepunkcije mora biti pažljiva i od ključnog je značaja za izbjegavanje lažno pozitivnih kultura. Mjesto venepunkcije treba biti oprano s klorheksidinom ili alkoholom i biti pušteno da se osuši. Uzorke krvi za hemokulturu treba uzeti prije primjene antibiotske terapije s dva različita mjesta, i to iz periferne krvi i središnjeg venskog katetera, ako postoji. Uzorke treba uzeti u dva seta, aerobnom i anaerobnom [20]. Pojava koagulaza-negativnih stafilokoka u hemokulturi najčešće upućuje na kontaminaciju te bi u tom slučaju trebala biti ponovljena, ali njihova pojava u drugoj kulturi trebala bi pobuditi sumnju na infektivni endokarditis ili infekciju proteze [21].

Za identifikaciju bakterijskog uzročnika od ostalih uzoraka uzimaju se kulture urina, stolice (za proljev ili nedavnu upotrebu antibiotika), sputuma (za respiratorne simptome), kože i mekog tkiva (za kožni apsces, ulceraciju ili drenažu). Kulture cerebrospinalne, zglobne, pleuralne i peritonealne tekućine uzimaju se prema kliničkim indikacijama. Uzorak urina uzima se iz urinarnog katetera te se iz njega dobiva urinokultura koja se smatra značajnom ako se u njoj nađe više od 10^8 bakterija, a među ostalim uzorak može poslužiti i za antigensko testiranje u slučaju *Pneumococcus spp.* i *L. pneumophila* [20]. Bronhijalni uzorci odnosno uzroci sputuma značajni su u slučaju postojanja pneumonije, a uzimaju se pomoću sukcijskog katetera iz endotrahealnog tubusa, kateterske četkice ili bronhoskopijom, a najpouzdaniji su ako su uzeti iz dubokih dijelova respiratornog stabla [19]. Neophodan je što brži transport uzorka do mikrobiološkog laboratorija, ako odmah ne mogu biti procesuirani uzorci se mogu spremati u frižider ili zamrznuti.

7.2.2. Biomarkeri sepse

Biomarkeri su mjerljive tvari čija se koncentracija povećava ili smanjuje kao odgovor na bolesti, infekcije ili druge čimbenike okoliša. Razina specifičnog biomarkera ili kombinacije biomarkera daju naznaku prisutnosti medicinskog stanja ili bolesti. Za kliničku dijagnostiku sepse trebaju se koristiti specifični biomarkeri povezani sa sepsom radi brzog prepoznavanja infekcija, racionalne primjene antibiotika, procjene učinka intervencija, terapijskog praćenja funkcije organa za prognozu, itd. Iako danas postoji više od 170 biomarkera koji su prijavljeni za dijagnozu sepse malo ih je primjenjivo u kliničkoj dijagnozi, a svaki ima prednosti i ograničenja [36].

Prokalcitonin

Prokalcitonin je marker upale kojeg proizvode citokini i bakterijski endotoksini, a naširoko se koristi kao pokazatelj bakterijske sepse. Vrijednost prokalcitonina manja od 0,5 ng po ml smatra se normalnom razinom, a bolesnici s razinama većim od 2-10 ng po ml imaju veću vjerojatnost razvoja bakterijske sepse. Razina prokalcitonina raste unutar četiri sata nakon pojave infekcije i dostiže vrhunac od 12 do 48 sati. Razine prokalcitonina imaju statistički značajan odnos s težinom sepse. Zbog kratkog poluživota, razine prokalcitonina također su korisne za praćenje odgovora na terapiju i davanje smjernica za prekid uzimanja antibiotika, osobito kod bakterijske pneumonije. Nemogućnost uklanjanja prokalcitonina za najmanje 80% unutar 72 sata povezana je s većom smrtnošću povezanom sa sepsom u hospitaliziranih pacijenata [36].

C-reaktivni protein (CRP)

CRP je protein akutne faze sintetiziran od strane hepatocita kada je tijelo pogođeno invazijom mikroba ili oštećenjem tkiva. CRP je najviše proučavan marker infekcije i upale. Tijekom infekcije patogenima, razina CRP-a raste unutar 6-8 sati i dostiže vrhunac nakon 36-50 sati. Razina CRP unutar 48 sati prije liječenja potencijalno pomaže u procjeni odgovora bolesnika sa sepsom na započinjanje antimikrobne terapije, a razina CRP pri prijemu može poslužiti kao koristan marker rane infekcije.

Laktat

Povećane razine laktata u bolesnika sa sepsom rezultat su hipoksije tkiva, aerobne glikolize ili smanjenog klirensa (npr. disfunkcija jetre). Razina laktata veća od 18 mg po dL (2 mmol po L) dijagnostički je kriterij za septički šok. Povišene razine laktata ne smiju se zanemariti u bolesnika sa sepsom, čak ni s normalnim krvnim tlakom. Mjerenja laktata treba provoditi svakih četiri do šest sati dok se razine ne normaliziraju. Reanimacija tekućine vođena laktatom smanjuje ukupnu smrtnost u usporedbi s praćenjem laktata. Nemogućnost uklanjanja laktata tijekom liječenja sepse trebala bi potaknuti ponovnu procjenu odgovarajuće kontrole izvora infekcije [5].

8. Liječenje sepse

Liječenje sepse je vrlo složeno i obuhvaća antibiotsku terapiju, simptomatsku terapiju, dobru njegu i prehranu bolesnika. Kod septičnog bolesnika potrebna je i potpora organizmu kao što je oksigenacija, mehanička ventilacija, hemodijaliza, primjena krvi i krvnih derivata, upotreba vazoaktivnih lijekova itd. Antimikrobno liječenje osnova je liječenja septičkog bolesnika i s njim treba započeti što prije, a pri izboru antibiotika treba se rukovoditi kliničkim podacima, laboratorijskim i mikrobiološkim nalazima [23]. Početno liječenje infekcije zahtijeva utvrđivanje vjerojatne dijagnoze, uzimanje različitih kultura, pokretanje odgovarajuće i pravovremene empirijske antimikrobne terapije i kontrolu izvora. Slabljenje odgovora domaćina i popratna disfunkcija organa dijelovi su stalne kardiopulmonalne reanimacije [29].

Liječenje je, zbog svoje složenosti, grupirano u 2 paketa skrbi, 3-satni i 6-satni paket liječenja akutne sepse i 24-satni paket liječenja sepse.

8.1. Komponente snopa akutne sepse

Paket od tri sata

- uzeti odgovarajuće kulture prije primjene antibiotika
- odredite razinu laktata u plazmi
- primijeniti odgovarajuće antibiotike širokog spektra
- započeti primjenu kristaloida od 30 ml/kg za hipotenziju ili razinu laktata veću ili jednaku 4 mmol/L unutar prva 3 sata

Paket od šest sati

- uvesti vazopresore ako je pacijent hipotenzivan tijekom ili nakon reanimacije tekućinom kako bi se održala srednja razina arterijskog tlaka veća ili jednaka 65 mmHg
- u slučaju dugotrajne hipotenzije nakon početne primjene tekućine ili ako je početni laktat veći od 4 mmol/L potrebno je ponovno procijeniti status volumena, perfuziju tkiva i dokumentirati nalaze
- ponovno izmjeriti laktat ako je početni laktat bio povišen

Komponente paketa za upravljanje sepsom (dovršava se u sljedeća 24 sata)

- primijeniti niske doze steroida ako je indicirano: hidrokortizon u dozi od 200 mg na dan
- održavati razinu glukoze u krvi ispod 180 mg/dL
- održavati plato tlaka u dišnim putovima na manje od 30 cm H₂O u pacijenata ovisnih o ventilatoru: primijeniti strategiju ventilatora koja štiti pluća
- svakodnevno ponovno procijeniti antibiotsku terapiju za deeskalaciju kada je to potrebno
- rano započinjanje enteralne prehrane umjesto potpune brze ili parenteralne prehrane
- provesti kontrolu izvora, gdje je naznačeno, unutar 12 sati od identifikacije
- provesti profilaksu duboke venske tromboze
- primijeniti profilaksu stresnog ulkusa kako biste spriječili krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava (GI) [12]

8.2. Antimikrobna terapija

Antimikrobnu terapiju preporučuje se započeti što je prije moguće nakon postavljanja dijagnoze teške sepse ili septičkog šoka. Antimikrobna terapija od iznimne je važnosti za ishod bolesti. Kašnjenjem i odgađanjem u primjeni odgovarajuće antimikrobne terapije s obzirom na etiologiju i lokalizaciju bolesti povećava se smrtnost bolesnika. Izrađene su preporuke za početak terapije unutar jednog sata od dijagnoze. Unatoč opažanju da smrtnost od sepse nije povezana s mjestom infekcije ili uzročnikom, uključujući organizme otporne na više lijekova, odgoda u davanju odgovarajućih antibiotika utječe na smrtnost. Iz tog razloga se preporučuju antibiotici širokog spektra koji ciljaju na sumnjivi izvor infekcije. Odabir vrste antibiotika temelji se na procjeni etiologije, predispozicije, patogeneze infekcije i poznavanju osjetljivosti pojedinih uzročnika [28].

Antibiotike širokog spektra i dalje treba voditi prema:

- sumnji na infekciju u zajednici naspram bolničke infekcije
- prethodnim mikrobiološkim obrascima kod pojedinca
- antibiogramu za ustanovu

Preporuka je brza deeskalacija čim rezultati kulture budu dostupni.

8.3. Antivirusna terapija

Antivirusna terapija dolazi u obzir samo kod respiratorne egzacerbacije i sindroma sistemskog upalnog odgovora u sezoni gripe. Pacijenti s neutropenijom i oni na potpunoj parenteralnoj prehrani sa središnjim venskim pristupom trebat će empirijske antimikotike ako nastave pokazivati SIRS odgovor nakon primjene empirijskih antibiotika [22]. Kada kliničar posumnja na sepsu kao uzrok SIRS-a kod specifičnih predisponiranih pojedinaca (npr. kod opće slabosti, imunosupresije, neutropenije ili asplenije), indicirana je empirijska antibiotska terapija širokog spektra odmah nakon uzimanja uzorka kulture. Empirijsko liječenje, ako nam nije jasna žarišna infekcija, obuhvaća antibiotike širokog spektra koji će djelovati najčešće na gram-negativne uzročnike. Nakon pristizanja mikrobioloških nalaza terapiju je potrebno prilagoditi s obzirom na djelovanje antibiotika, željene farmakokinetičke ciljeve, funkciju bolesnikovih organskih sustava, rizika od nuspojava lijekova te cijenu liječenja [29].

8.4. Empirijsko liječenje sindroma sepse

| MJESTO INFEKCIJE | PATOGEN | ANTIBIOTIK |
|---|---|---|
| pluća (bolnička infekcija) | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> | Cefepim ili tikarcilin/klavulanat Piperacilin/tazobactam + aminoglikozid |
| trbuh ili mala zdjelica | Gram-negativni bacilli, anaerobi | Tikarcilin/klavulanat ili piperacillin/tazobaktam + aminoglikozid Imipenem ili meropenem |
| mokraćni sustav | <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> | Ciprofloksacin Ceftriakson |
| koža | <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , miješani aerobi/anaerobi (nekrotizirajući fasciitis) | Kloksacilin ili vankomicin Tikarcilin/klavulanat Piperacilin/tazobaktam Imipenem ili meropenem |
| bakterijemija nepoznatog izvora (bolnička infekcija) | MRSA gram-negativni bacili | Cefepim + vankomicin |
| bakterijemija nepoznatog izvora (izvanbolnička infekcija) | <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>E.</i> <i>coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> | Vankomicin + ceftriakson ili cefepim |

Tablica 8.4.1. Empirijsko liječenje sindroma sepse

Izvor: *Infektivne bolesti Southwick F, Ivić I. str.8*

8.5. Hemodinamska stabilnost

Osiguravanje hemodinamske stabilnosti kod sepse od iznimne je važnosti. Kod teške sepse i septičkog šoka, smjernice za preživljene sepse preporučuju početnu primjenu izotoničnih kristaloida u bolusu od 30 ml/kg, a kasnije se dnevna količina unesene tekućine određuje prema vrijednostima krvnog tlaka, centralnoga venskog tlaka (CVP) i diureze. Osnovni cilj je održavanje tekućine u intravaskularnom prostoru unatoč tomu što zbog promijenjene propusnosti kapilara veći dio tekućine izlazi u intersticij. Ako se uz nadoknadu tekućine ne postignu zadovoljavajuće vrijednosti krvnog tlaka poseže se za primjenom simpatomimetika (noradrenalina, dopamina, dobutamina) [12]. Kontrola primarnog izvora može uključivati kiruršku intervenciju, npr. inciziju i drenažu infekcije rane, drenažu zatvorenog apscesa i sakupljanje cijevi ili eksploratornu operaciju.

8.6. Nadoknada kisika

Septični bolesnici imaju značajniju potrebu za respiratornom potporom. Kisik se kod septičnih bolesnika primjenjuje preko nosnog katetera, obične ili Venturi maske, a u slučaju većeg zatajivanja disanja primjenjuje se endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija. Kod takvih bolesnika važno je procijeniti, pratiti i podržavati isporuku kisika, jer dostava kisika kao i njegova iskoristivost može biti teško oštećena stoga je nužno raditi čestu kontrolu respiratornog statusa i kontrolu acidobaznog statusa (ABS) te arterijske i venske saturacije krvi [18].

8.7. Njega koža i sluznica

Prevenција i tretiranje dekubitusa važni su kod teško oboljelih pacijenata, posebno onih sa sepsom i septičkim šokom jer su slabije pokretni ili potpuno nepokretni. Nastanak dekubitusa može se spriječiti pravilnim mjerama koje uključuju procjenu rizičnih čimbenika, te ostalih intervencija poput primjene antidekubitalnih pomagala, promjene položaja svaka dva sata te provođenjem ostalih intervencija prema protokolu. Kod pacijenata provjerava se i usna šupljina radi mogućnosti postojanja bijelih plakova po jeziku i sluznici jer se upotrebom antibiotika povećava rizik od infekcija [22]. Usnu šupljinu kod pacijenata na mehaničkoj

ventilaciji potrebno je čistiti klorheksidinskim pripravcima svaka četiri sata prema protokolu, a čime se ujedno utječe i na sprečavanje pojave infekcije u respiratornom traktu. Potrebno je provoditi i svakodnevni pregled rana i mjesta uboda iv. katetera i kanila, ako postoje bilo kakve promijene na takvim mjestima potrebno je to dokumentirati.

8.8. Opće liječenje sepse i septičkog šoka

| | |
|----------------------------------|--|
| Mehanička ventilacija | Ciljni dišni volumen je od 6 mL/kg idealne tjelesne težine. Ako sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS) povezan sa sepsom cilja na disajne volumene od 6 ml/kg idealne tjelesne težine i tlak u dišnim putovima od 30 cm H ₂ O. U jedinicama intenzivne njege s iskustvom u praksi, pacijente s teškim ARDS-om treba ventilirati u ležećem položaju 16 sati svaki dan. Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) može smanjiti smrtnost u bolesnika s vrlo teškim ARDS-om, pa te bolesnike treba uputiti u ECMO službu za pronalaženje. |
| Profilaksa venske tromboembolije | Farmakološka profilaksa kod pacijenata uključuje korištenje nefrakcioniranog heparina ili heparina niske molekularne težine kad nema kontraindikacije za uporabu. Preporuka za nefarmakološku profilaksu uključuje; čarape protiv embolije i razmatranje pasivne i rane mobilizacije, gdje je to prikladno. |
| Prehrana | Preporuča se rano započinjanje enteralnog hranjenja bolesnika hipokaloričnom ili potpunom enteralnom ishranom u bolesnika koji mogu tolerirati enteralno hranjenje. Rano hranjenje treba započeti unutar 48 sati, a idealno je da se ciljevi hranjenja postignu unutar 72 sata od prijema u JIL. Ako se enteralna prehrana ne uspostavi u potpunosti unutar tjedan dana, treba razmotriti parenteralnu dopunu. |
| Kontrola glukoze | Glukozom u krvi treba upravljati korištenjem protokoliziranog pristupa s početkom nakon što su dvije uzastopne razine >10 mmol/L. Ciljna razina glukoze u krvi u bolesnika je 6-10 mmol/L. Mjerenje treba provoditi svakih 1-2 sata dok se vrijednosti i brzine infuzije inzulina ne stabiliziraju, zatim svaka četiri sata nakon toga u bolesnika koji primaju infuziju inzulina. |

| | | |
|-------------------------------------|---|---|
| Sedacija analgezija | i | Kontinuiranu ili povremenu sedaciju treba svesti na najmanju moguću mjeru bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Uobičajeni pristupi također uključuju provedbu protokola pod vodstvom medicinske sestre, primjenu intermitentne sedacije i dnevnog prekida sedacije. Sedativi kratkog djelovanja, uključujući propofol i deksmedetomidin, mogu rezultirati boljim ishodima za pacijenta. Druge smjernice za bol, agitaciju i delirij pružaju dodatne pojedinosti o provedbi upravljanja sedacijom za mehanički ventilirane pacijente sa sepsom i septičkim šokom. |
| Pozicioniranje rana mobilizacija | i | Podignuto uzglavlje između 30 i 45° za mehanički ventilirane pacijente. Redovita njega tlačnog područja prema smjernicama za specifičnu jedinicu. Aktivna i rana mobilizacija trebala bi započeti čim je pacijent dovoljno stabilan da može sudjelovati. Iako do danas nijedna studija nije otkrila poboljšanja u kratkoročnoj i dugoročnoj smrtnosti, aktivna rana mobilizacija može poboljšati status mobilnosti i snagu mišića, s nekoliko većih multicentričnih ispitivanja u tijeku. |
| Ciljevi liječenja | | Sepsa je česta kod starijih pacijenata i kod pacijenata s ozbiljnim zdravstvenim stanjima i neograničene intervencije neće biti prikladne za sve pacijente. Ograničenja liječenja mogu uključivati uskraćivanje i povlačenje tretmana za održavanje života kada oni više ne daju ishod prihvatljiv pojedinom pacijentu. Dogovor o ciljevima liječenja trebao bi kad god je to moguće biti utemeljen na pacijentovim unaprijed izraženim željama bilo obitelji ili bliskim prijateljima ili u pravnim dokumentima kao što su prethodne upute ili oporuke za život. |

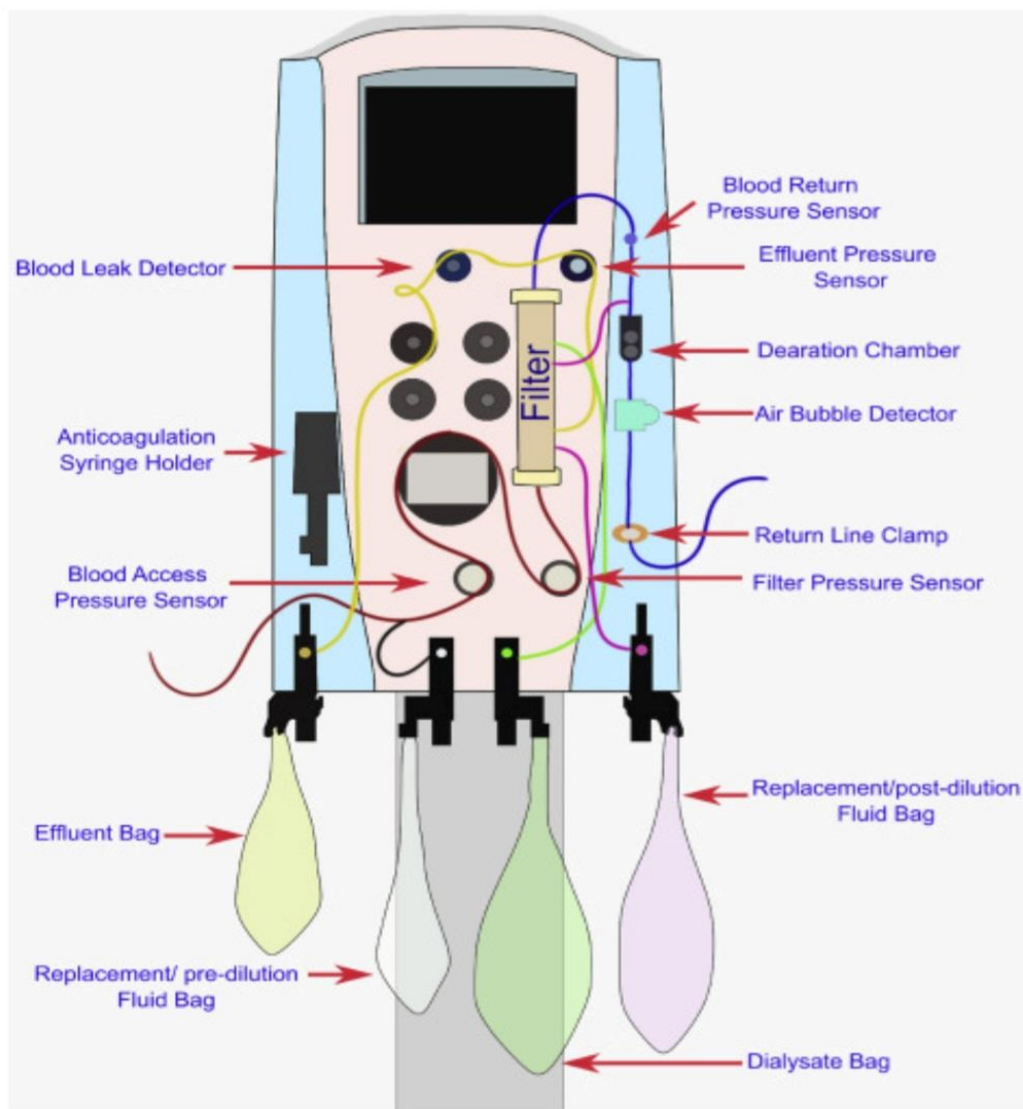
Tablica br. 8.8.1. Opće liječenje kritično bolesnog bolesnika sa sepsom i septičkim šokom

8.9. CVVHDF dijaliza

Septički šok je najčešći uzrok akutne ozljede bubrega i povezan je s najvećom smrtnošću bolesnika u JIL-u. Za liječenje akutne ozljede bubrega koristi se nadomjesna bubrežna terapija, a provodi se kao kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija. Nadomjesna bubrežna terapija koristi se za liječenje uremije, preopterećenja tekućinom i metaboličkog poremećaja, kao što je teška hiperkalijemija koja prati akutnu ozljedu bubrega, snižava temperaturu i često smanjuje potrebu za vazopresorima [24]. Rana primjena bubrežne nadomjesne terapije može

ograničiti ozljede organa, preopterećenje tekućinom te ukloniti upalne medijatore odgovorne za kliničke manifestacije sepse.

Terapijska metoda liječenja septičnog stanja i kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije koja se danas koristi u jedinici intenzivnog liječenja je i CVVHDF dijaliza koja se provodi na Prismaflex aparatu [9]. Prismaflex je aparat koji omogućuje metaboličku kontrolu (uklanjanje otpadnih produkata metabolizma), acidobaznu ravnotežu organizma, ravnotežu elektrolita, uklanjanje viška tekućine iz organizma, odstranjuje bakterije, citokine, srednje i male molekule, te zahtjeva upotrebu nadomjesne otopine elektrolita. Prednost kontinuirane bubrežne nadomjesne terapije je mogućnost primjene u hemodinamski nestabilnih pacijenata, precizna kontrola volumena, efikasna kontrola uremije, metaboličke acidoze i hiperkalijemije. Kao zamjenska tekućina koriste se sterilizirane otopine s bikarbonatnim puferom ili otopine s laktatnim puferom. Kod dijalize koristi se i antikoagulantna terapija koja se stavlja u špricu na aparat. Antikoagulacija je potrebna kako bi se smanjilo zgrušavanje krvi u kompletu cijevi za krv i filtru. Opcije za antikoagulaciju uključuju heparin, heparin niske molekularne težine (LMWH) i fondaparinksnatrij. O izboru i doziranju antikoagulantna odlučuje nadležni liječnik koji je upoznat s antikoagulacijskim režimom te poznaje kliničko stanje i potrebe bolesnika [37]. Rad na Prismaflexu danas su preuzele medicinske sestre koje rade u jedinicama intenzivnog liječenja uz nadzor nefrologa i anesteziologa [24]. Medicinske sestre koje upravljaju radom takvog aparata prolaze adekvatnu edukaciju. Aparat na sebi ima mnoštvo sigurnosnih funkcija, zvučnih i svjetlosnih alarma koji sprječavaju moguće komplikacije, upozoravaju na bilo kakvu pogrešku u radu aparata ili s aparatom, kada treba promijeniti vreće s otopinama i time olakšavaju posao medicinskoj sestri. Medicinska sestra zadužena je za pripremu pacijenta, pripremu pribora kao i kontinuirani nadzor istog. Vaskularni pristup općenito se postiže upotrebom katetera s dvostrukim lumenom koji se postavlja u veliku središnju venu. Uobičajena mjesta za pristup venama uključuju unutarnju jugularnu venu, femoralnu venu i venu subklaviju. O uvjetima liječenja (npr. izbor modaliteta CRRT-a, antikoagulacija, vaskularni pristup nadomjesnom tekućinom, brzine protoka krvi, brzina ultrafiltracije, protok dijalizata i volumen nadomjesne tekućine) odlučuje liječnik uzimajući u obzir stanje pacijenta (npr. temeljnu bolest, hemodinamsku nestabilnost, tjelesna težina) i potrebe [36].



Slika br. 8.9.1. Dijagram Prismaflexa

Izvor: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1548559521000392>

Medicinska sestra s drugom sterilnom sestrom pripaja pacijenta na dijalizni aparat i tijekom dijalize prati pacijenta. Prati njegove vitalne parametre, puls, vrijednosti krvnog i centralnog venskog tlaka, vrijednosti invazivnog hemodinamskog monitoringa, prati satnu diurezu, turgor kože i sluznice, primjenjuje ordiniranu primjenu tekućine prema protokolu, te vadi laboratorijske nalaze i o svim promjenama obavještava liječnika.

9. Magistra sestrinstva u prevenciji i liječenju sepse

Kao primarni pružatelji zdravstvenih usluga uz krevet, medicinske sestre su u jedinstvenoj poziciji da identificiraju rane znakove i simptome sepse i cjelokupnog kliničkog pogoršanja kod svojih pacijenata. Biti medicinskom sestrom u JIL-u vrlo je izazovno, zahtjevno i složeno, jer fokus skrbi dramatično se mijenjao, kao i sestrinska skrb, a sama znanstvena otkrića i napredak tehnologije rezultirali su znatnim promjenama na području skrbi za kritično oboljelog bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Sestrinstvo u koraku s tehnološkim napretkom usmjereno je na liječenje bolesnika, što ostavlja sve manje vremena, energije i naglaska na fokus sestrinske skrbi. Kod pacijenata sa sepsom presudno je rano otkrivanje i brzo započinjanje antibiotika i drugih mjera potpore; dodatno, fokusirana procjena od glave do pete i vitalni znakovi kamen su temeljac njege bolesnika sa sepsom. Ranom dijagnozom sepse povećavamo mogućnost preživljavanja svakog pacijenta. Medicinska sestra kao aktivan sudionik u procesu liječenja može pravovremeno prepoznati simptome sepse kako bi pacijent u najkraćem mogućem roku od pojave simptoma bio podvrgnut terapiji i liječenju te kako bi se spriječila progresija sepse u septički šok. Radi iznimno vrlo važnog ranog prepoznavanja simptoma i znakova sepse, medicinske sestre u JIL-a rade svakodnevni skrining pacijenata na sepsu. Kod oboljelih važno je postaviti dijagnozu sepse u njenom ranom stadiju kako bi se izbjegla progresija u septički šok. Pri monitoringu pacijenta s već postavljenom dijagnozom sepse također je važna i procjena prema bodovnoj skali SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). SOFA skala služi za procjenu organske disfunkcije koja dolazi kod prelaska sepse u septički šok. Skala se sastoji od šest parametara i različitih rezultata za neurološki, respiratorni, kardiološki, bubrežni, hematološki i hepatički sustav [18]. Povećanjem bodova u prvih 24 do 48 sati povećava se mogućnost letalnog ishoda.

9.1. Uloga magistre sestrinstva

U radu na odjelu jedinice intenzivnog liječenja neophodno je stručno znanje i vještine medicinskih sestara kako bi pravovremeno mogle identificirati odnosno prepoznati pogoršanje stanja pacijenata koje je rezultat novonastale sepse. Znanje i vještine medicinskih sestara potrebne su i za provedbu implementacije skrbi za pacijenta sa sepsom ili septičkim šokom. Skrb za bolesnika sa sepsom prije svega započinje vlastitom edukacijom i pojedinačnom odgovornošću. U JIL-a plan skrbi za pacijente sa sepsom i septičkim šokom prije svega odnosi se na ranu dijagnozu sepse, uklanjanje izvora infekcije, sprječavanje komplikacija održavanje odgovarajuće perfuzije tkiva i cirkulacijskog volumena i pružanje informacija o procesu bolesti i potrebama liječenja ovisno o reakciji organizma na terapiju.

9.2. Osnovni postupci skrbi bolesnika sa sepsom

Prvi postupci koji se provode u jedinicama intenzivnog liječenja kod bolesnika sa sepsom i septičkim šokom i predstavljaju imperativ skrbi su:

Uzimanje uzoraka krvi za laboratorijske pretrage, hemokulture i mikrobiološke uzorke

Laboratorijski nalazi u dijagnostici sepse su vrlo vremenski osjetljivi. Važno je što ranije izvaditi uzorke jer nam nalazi govore u korist učinkovitog/neučinkovitog liječenja te određuju sljedeće korake u liječenju [39].

Adekvatna primjena I.V. antibiotika

Važno je prije primjene antibiotika izvaditi hemokulture kako bi se identificirao patogen.

Primjena optimizirane volumne nadoknade

Bolesnici oboljeli od sepse trebaju volumnu nadoknadu, posebno u prvim satima bolesti. Od najvažnijih postupaka koje provodi medicinska sestra važno je spomenuti sljedeće:

- pratiti fizičke znakove nedostatnog volumena tekućine (turgor kože i sluznica)
- pratiti vitalne parametre (vrijednosti krvnog tlaka, pulsa, disanja)
- mjeriti CVP, pratiti vrijednosti invazivnog hemodinamskog monitoringa
- pratiti satnu diurezu i mjeriti specifičnu težinu urina

- primijeniti ordiniranu i.v. infuziju prema protokolu

Procijeniti i nadzirati cardiac output bolesnika (volumen krvi koje srca pumpa). Medicinska sestra u suradnji s liječnikom komunicira o stanju cardiac outputa pacijenta, i na temelju vrijednosti primjenjuje ordinirane vazopresore ili dodatni volumen. Izbor za mjerenje cardiac outputa bio bi neinvazivni cardiac output monitoring ili monitoring centralnog venskog tlaka. S obzirom na to da je u prvim satima bolesti povećan rizik za smanjenje cardiac outputa zbog smanjenog punjenja pretklijetki srca vrlo je važno provoditi sljedeće intervencije:

- pratiti boju kože, temperaturu i vlažnost
- pratiti stanje svijesti bolesnika
- pratiti vrijednosti krvnog tlaka i pulsa
- pratiti periferni puls i kapilarno punjenje
- nadzirati pojavu edema
- pratiti satnu diurezu
- mjeriti CVP
- pratiti vrijednosti saturacije kisika
- monitorirati unos tekućine ako je potrebno provesti ograničeni unos volumena
- kontrolirati laboratorijske nalaze (ABS, krvnu sliku, elektrolite, kreatinin)

Procijeniti, pratiti i podržavati isporuku kisika

Septični bolesnici mogu imati značajnu potrebu za respiratornim suportom. Dostava kisika kao i njegova iskoristivost može biti teško oštećena stoga je nužno raditi čestu kontrolu respiratornog statusa, kontrolu ABS-a te venske i arterijske saturacije krvi [18]. Uz česte kontrole respiratornog statusa neophodno je provoditi i sljedeće postupke:

- namjestiti bolesnika u povišeni položaj 45 stupnjeva ako nije kontraindicirano i ako bolesnik tolerira povišeni položaj
- nadzirati i održavati vrijednosti saturacije kisika iznad 90% i više
- izbjegavati primjenu visokih doza kisika kod bolesnika s KOPB-om ako drugačije nije ordinirano
- ako je bolesnik pri svijesti, poticati ga na ispravne vježbe disanja
- procijeniti potrebu za intubacijom i mehaničkom ventilacijom

- aspirirati pacijenta prema potrebi i prema protokolu
- kontrolirati laboratorijske nalaze (ABS – parcijalni tlak kisika i ugljičnog dioksida)

Prevenција infekcije

S obzirom na to da su pacijenti već inficirani određenim patogenom te da im je imunostni sustav narušen, važno je spriječiti pogoršanje stanja novim patogenom [22]. Asepsa je ključ rada prilikom svih intervencija sa septičkim bolesnicima. Centralni venski kateteri, urinarni kateter su neophodni za liječenje bolesnika, ali isto tako mogu predstavljati izvor infekcije, stoga je potreban nadzor nad svakim invazivnim kateterom.

Procijeniti, pratiti i provoditi intervencije za snižavanje/podizanje tjelesne temperature tijela

Bolesnici s fluktuirajućom tjelesnom temperaturom moraju imati kontinuirani monitoring temperature. U većem broju slučajeva bolesnici imaju povišenu tjelesnu temperaturu stoga je kod njih važno provoditi sljedeće intervencije:

- skinuti/maknuti višak odjeće i prekrivače
- prilagoditi temperaturu prostorije
- primijeniti ordinirane antipiretike
- poticati unos tekućine per os
- pratiti fizičke znakove dehidracije (turgor kože i sluznica, vlažnost kože, diurezu urina)
- primijeniti neinvazivne metode hlađenja (hladni oblozi, prekrivači koji hlade) [40]

9.3. Ostali postupci skrbi bolesnika sa sepsom

Osim navedenih osnovnih postupaka koje zdravstveni profesionalci moraju provoditi, postoji široki spektar ostalih postupaka u zdravstvenoj skrbi koji su nezaobilazni i vrlo važni u adekvatnom zbrinjavanju bolesnika sa sepsom:

Prehrana i nutritivni status pacijenta:

- prehrana može spriječiti stanična oštećenja, umanjiti metabolički odgovor na stres, te pozitivno utjecati na odgovor imunološkog sustava na infekciju. Medicinska sestra u suradnji s liječnicima razrađuje plan prehrane za pacijenta, vodi računa o kontroli i unosu dovoljne količine nutrijenata
- preporučuje se davati 8-10 kcal/kg TT/d te postupno povećavati tijekom tjedan dana do preporučene količine, pažljivo rehidrirati bolesnika i monitorirati kardiovaskularni sustav
- prema smjernicama Surviving sepsis Guidelines (SSG) ne preporučuje se gladovanje već se preporučuje rana oralna ili enteralna prehrana (uvedena unutar 24-48 sati od zaprimanja pacijenata u JIL)

Njega kože i sluznica:

- prevencija i tretiranje dekubitusa važni su zadaci medicinske sestre kod teško oboljelih pacijenata, posebno onih sa sepsom i septičkim šokom jer su često nepokretni, slabije pokretni te stoga skloniji nastanku dekubitusa. Medicinska sestra može spriječiti nastanak dekubitusa pravilnim mjerama sprječavanja što uključuje procjenu rizičnih čimbenika te ostalim intervencijama poput primjene antidekubitalnih pomagala, promjene položaja svaka 2 sata te provođenjem ostalih intervencija prema protokolu
- provjerava se usna šupljina radi mogućnosti postojanja bijelih plakova po jeziku i sluznici čime upotreba antibiotika povećava rizik od infekcija. Usnu šupljinu pacijenata na mehaničkoj ventilaciji potrebno je čistiti klorheksidinskim pripravcima svaka 4 sata prema protokolu, a time ujedno utječe i na sprečavanje pojave infekcije u respiratornom traktu
- potrebno je svakodnevni pregled rana i mjesta gdje su postavljeni kateteri, mjesta uboda kod postavljanja i.v. kanila i centralnih venskih katetera. Bilo kakve promijene na mjestima lokalne upale i infekcije, sputuma ili kod drenaže rane, potrebno je dokumentirati. Lokalna upala ili flebitis mogu biti mjesta ulaska infekcije.

Mehanička ventilacija:

- bolesnici oboljeli od sepse u fazi pogoršanja bolesti zahtijevaju dodatnu respiratornu potporu. Kod mehanički ventiliranih pacijenata preporučuje se povišeno uzglavlje 30-45°, a u slučajevima kod kupanja pacijenta ili okretanja preporučuje se naslon za leđa koji je uzdignut za 10°
- kod bolesnika koji su duže od 72 sata na mehaničkoj ventilaciji, potrebna je sukcija sekreta korištenjem endotrahealnih i trahealnih katetera
- ako postoji mogućnost odjela kod pacijenta na mehaničkoj ventilaciji koristiti zatvorenu sukciju radi evakuacije sekreta zbog nemogućnosti ulaska mikroorganizama u respiratorni sustav, iako se njihova efikasnost još uvijek procjenjuje i ispituje
- osim povišenog uzglavlja, nužno je provoditi njegu usne šupljine prema već spomenutom protokolu – klorheksidinskim pripravcima svaka 4 sata

Centralni venski kateteri:

- primijeniti aseptične uvjete prilikom asistiranja kod postavljanja CVK
- primijeniti klorheksidinske pripravke za pripremu kože prilikom uvođenja CVK i kasnije za njegu katetera i/ili koristiti klorheksidinske pokrivke za prevoj CVK
- preporuka je zamjena sistema svakih 72 do 96 sati, osim u slučaju primjene krvnih pripravaka i lipida gdje se za svaku dozu mijenja sistem

Urinarni kateteri:

- u akutnoj fazi bolesti, nužno je postaviti urinarni kateter kako bi se mogla pratiti satna diureza, a sve mjere intervencija trebalo bi usmjeriti na što kraće trajanje kateterizacije
- važno je svakodnevno, nekoliko puta dnevno provoditi higijenu perianalne regije

Rana identifikacija i započinjanje liječenja pacijenata u sepsi i septičkom šoku omogućit će medicinskoj sestri da intervenira s brzinom, vještinom i samopouzdanjem tijekom rada unutar multidisciplinarnog tima kako bi se pružio najbolji ishod za pacijente na temelju postavljene dijagnoze. Liječenje i prevenciju septičkog šoka najbolje je obavljati uz međuprofesionalni tim koji uključuje liječnike, medicinske sestre, fizioterapeute i ostalo nemedicinsko osoblje u jedinici intenzivnog liječenja. Ključ liječenja je rana dijagnoza i reanimacija kako bi se održala perfuzija krajnjih organa [26]. Bolesnici sa sepsom skloni su mnogim komplikacijama

koje imaju visoku smrtnost, stoga su pomno praćenje i prevencija komplikacija od iznimne važnosti. Primarni poremećaji poput dijabetesa, zatajenja bubrega ili jetre moraju se liječiti. Lijekove koji utječu na imunološki sustav treba prekinuti. Potrebno je posavjetovati se s dijetetičarom jer postoje dobri dokazi da je rana enteralna prehrana korisna. Medicinska sestra treba osigurati profilaksu DVT (duboka venska tromboza) i dekubitusa. Medicinska sestra također treba nadzirati sve katetere na infekciju ako je potrebno zamijeniti ih ili ukloniti. Liječnici bi trebali pratiti nalaze kultura i osigurati da pacijent uzima antibiotike osjetljive na organizam. Kliničari bi se trebali prakticirati pranje ruku i pridržavati aseptičkih tehnika tijekom izvođenja invazivnih postupaka. Cijeli tim trebao bi međusobno komunicirati kako bi se osiguralo da pacijent dobije optimalnu njegu.

Pandemija COVID-19 značajno je utjecala na praksu medicinskih sestara na odjelu intenzivne njege, a posljedično i na radno opterećenje. COVID-19 značajno je utjecao i na produljuje vrijeme njege u jedinici intenzivne njege, a omjer medicinske sestre i pacijenta nije bio optimalan. COVID-19 je iz temelja promijenio medicinsku praksu na intenzivnoj njezi u pogledu težine stanja, smrtnosti i broju ventiliranih pacijenata. Postoji velika potreba za povećanjem broja medicinskog osoblja u jedinici intenzivnog liječenja kako bi se adekvatno upravljalo drugim mogućim pandemijama zaraznih bolesti, osigurala kvaliteta i sigurnost skrbi te poboljšao ishod pacijenata.

Ishodi septičkog šoka ovise o dobi bolesnika, povezanim komorbiditetima, funkciji bubrega, potrebi za dijalizom, potrebi mehaničke ventilacije, odgovoru na liječenje te kontroli izvora infekcije koju treba što prije staviti pod kontrolu. Izvor infekcije ako se ne stavi pod kontrolu i dalje se pogoršava unatoč antibiotskoj i kirurškoj terapiji. Kod hospitaliziranih pacijenata potrebno je kontinuirano educirati bolesnika i obitelj prije otpusta o znakovima i simptomima sepse uz uvažavanje da klinička slika izgleda drugačije za svakog bolesnika. Osobe koje su preživjele epizode akutne sepse izložene su povećanom riziku od smrti u godini nakon otpusta iz bolnice a više od polovice svih preživjelih prijavi smanjenu kvalitetu života povezanu sa zdravljem s fizičkim i kognitivnim oštećenjima koja utječu na njihovu sposobnost obavljanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti život.

10. ISTRAŽIVAČKI DIO

U praktičnom djelu rada bit će prikazani ciljevi rada, ispitanici i metode prikupljanja i obrade podataka.

10.1 Ciljevi rada

U radu će biti prikazani podaci dobiveni retrospektivnim istraživanjem kroz četiri kalendarske godine od 2019. god. do 2022. godine. Podaci su se prikupljali putem korištenja BIS-a i medicinske dokumentacije, a odnose se na pacijente oboljele od sepse na odjelu JIL-a Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica. Obrađeni podaci formirani su u tablice i grafove, izraženi u postocima diferencirani prema dobi, spolu, vrsti prijema, izvoru i vrsti infekcije, liječenju dijalizom, s COVID-19 bolesti i ishodom bolesnika.

Prema ciljevima istraživanja postavljene su iduće hipoteze:

H1 - Ne postoji statistički značajna razlika u dobi pacijenata muškaraca u odnosu na dob pacijenata žena koji su oboljeli od sepse

H2 - Ne postoji statistički značajna razlika u proporciji dijaliziranih pacijenata sa sepsom prije i tijekom pandemije bolesti COVID-19

H3 - Ne postoji statistički značajna razlika u proporciji infekcije mokraćnog sustava promatrano po pojedinim godinama

H4 - Bakterija *Acinetobacter baumannii* (MRAB) se pojavljuje u podjednakom omjeru svih promatranih godina u odnosu na druge uzročnike sepse

H5 - Dob umrlih muškaraca oboljelih od sepse statistički se značajno ne razlikuje od dobi umrlih žena oboljelih od sepse

10.3. Metode istraživanja

Istraživanje je bilo retrospektivno i obuhvatilo je sve bolesnike kojima je dijagnosticirana sepsa ili su došli sa sepsom u JIL-a u razdoblju od 2019. god. do 2022. god. Podaci su uzeti iz informatičkog bolničkog sustava (BIS) i medicinske dokumentacije, a vezani su za odjel jedinice intenzivnog liječenja Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica uz prethodno odobrenje Etičkog povjerenstva OB Koprivnica.

10.4. Rezultati istraživanja

Istraživanjem učestalosti, uzroka i liječenja sepse obuhvaćen je 431 pacijent hospitaliziran u JIL-u Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica u razdoblju od 2019. do 2022. godine. Dakle, korišten je veći prigodni uzorak ($n = 431$), a podaci su prikupljeni početkom 2023. godine iz bolničkog informacijskog sustava, a manji dio je trebalo obraditi ručno. Prikupljeno je 12 podataka (varijabli) koji se mogu podijeliti u tri skupine:

- dva opća podatka o pacijentima (spol i datum rođenja)
- četiri podatka o hospitalizaciji (godina hospitalizacije, broj prijema, način hospitalizacije i uputna dijagnoza)
- šest podataka o liječenju i ishodu liječenja (glavna dijagnoza, ishodište sepse, uzročnik sepse, dijaliza, COVID-19 i ishod liječenja)

Podaci iz bolničkog informacijskog sustava su izdvojeni za odjel JIL-a po godinama hospitalizacije i zatim su objedinjeni u jednoj excel datoteci. Potom su konvertirani u SPSS datoteku i na osnovu SPSS datoteke izvedene su statističke analize programom IBM SPSS Statistics 25 (*SPSS Inc., Chicago, IL, SAD*), a grafički prikazi su izrađeni pomoću Microsoft Office Excela 2010. za Windows (*Microsoft Corporation, Redmont, WA, SAD*).

Metode statističke analize koje su ovdje korištene su:

- a) deskriptivne metode (tabelarni i grafički prikazi, postoci, srednje vrijednosti i mjere disperzije)
- b) inferencijalne metode (Kolmogorov-Smirnovljev test normalnosti distribucije godina života pacijenata, hi-kvadrat test, Mann-Whitneyev U test i test razlike proporcija za nezavisne uzorke)

Zaključci u vezi razlika i povezanosti među varijablama doneseni su na najčešće korištenom nivou značajnosti od 0,05 odnosno uz pouzdanost od 95%.

Rezultati analize su izneseni i opisani u tri poglavlja:

- deskriptivna statistička analiza
- inferencijalna statistička analiza
- zaključci u vezi hipoteza

10.4.1. Deskriptivna statistička analiza

Uzorak ispitanika činio je 231 muškarac (54%) i 200 žena (46%). Osobe su bile pretežno starije dobi iznad 60 godina života (njih 88%).

U tablici 10.4.1.1. su navedene frekvencije (apsolutne i relativne) pacijenata prema spolu i dobi, u tablici 10.4.1.3. su podaci o hospitalizaciji, dok su u tablici 10.4.1.5. podaci o liječenju pacijenata na JIL-u.

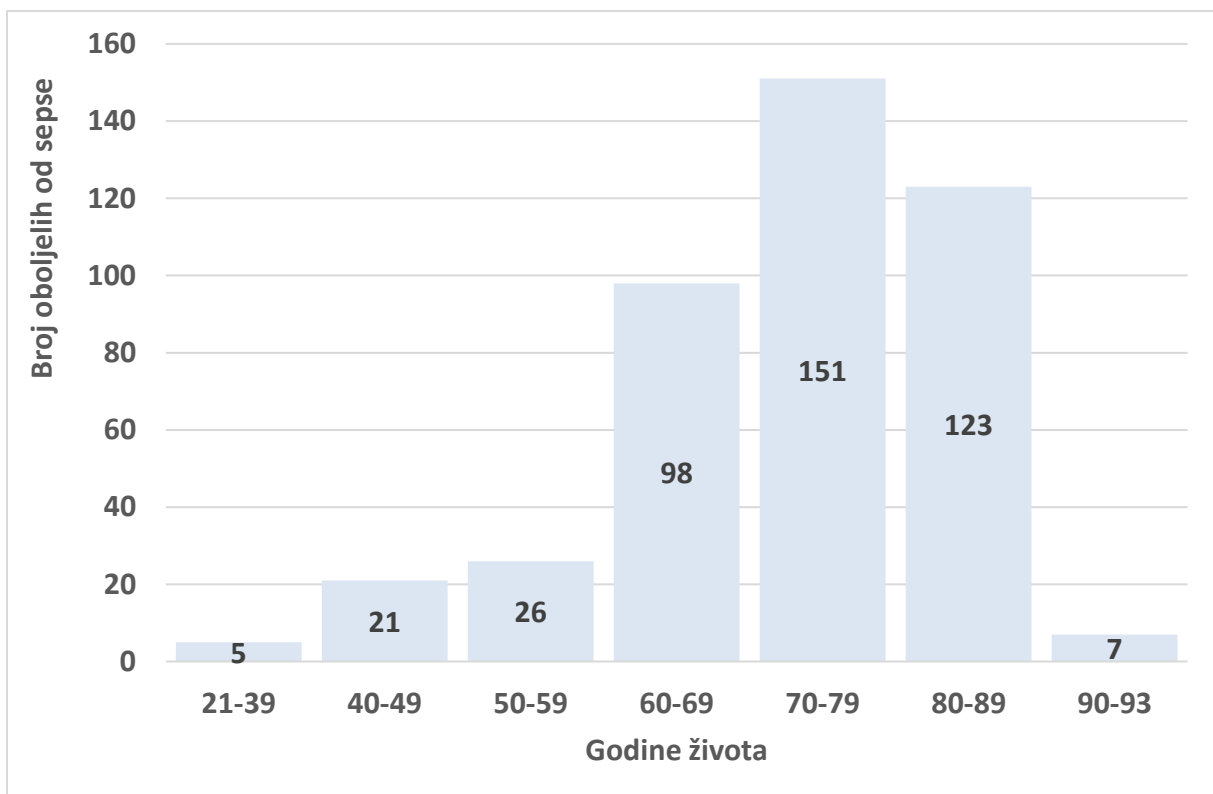
| VARIJABLA I OBLIK VARIJABLE | BROJ ISPIT. | % ISPIT. |
|--------------------------------|----------------|-------------|
| SPOL ISPITANIKA: | | |
| muški | 231 | 54 |
| ženski | 200 | 46 |
| Ukupno | 431 | 100 |
| DOB ISPITANIKA: | | |
| 20-39 | 5 | 6 |
| 40-49 | 21 | |
| 50-59 | 26 | 6 |
| 60-69 | 98 | 23 |
| 70-79 | 151 | 35 |
| 80-89 | 123 | 30 |
| 90-99 | 7 | |
| Ukupno | 431 | 100 |

Tablica 10.4.1.1. Podaci o spolu i dobi pacijenata hospitaliziranih u Jedinici intenzivnog liječenja Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica između 2019. i 2022. godine (n = 431)

Izvor: Autor M.K.

Udio hospitaliziranih muškaraca zbog sepse na JIL-u po promatranim godinama se kretao od 50% do 59%. Dakle, taj je udio bio svih godina isti ili veći od udjela hospitaliziranih žena. Na osnovu datuma rođenja pacijenata izračunata je dob pojedinih pacijenata sredinom godine u kojoj su hospitalizirani.

Najniža dob je 21 godina dok je najviša 93 godine. Iz pojedinačnih godina života izračunata je prosječna dob pacijenata na JIL-u zbog sepse od 72,2 godine, medijan je 74, mod je 73. Prosječna starost hospitaliziranih pacijenata kretala se, po promatranim godinama, između 68,8 i 73,0 godina i pokazuje blagi rast. Distribucija hospitaliziranih pacijenata prema dobi je ljevostrano asimetrična (prevladavaju starije dobne grupe). Disperzija pacijenata prema dobi je umjerena ($\sigma = 11,79$ tako da je koeficijent varijacije 16%). Distribucija pacijenata prema dobi nije normalnog oblika budući da je Kolmogorov-Smirnovljev testom dobiven $p < 0,001$ ($z = 0,085$). Stoga je kod inferencijalne statističke analize prema dobi, kao omjernoj varijabli, dozvoljena upotreba samo neparametrijskih metoda analize. Na grafikonu 10.4.1.2. je pomoću histograma broj liječenih pacijenata od sepse prema godinama života. Pojedinačne dobi pacijenta grupirane su u sedam desetogodišnjih dobnih grupa kako je to prikazano u tablici 10.4.1.1. i na grafikonu 10.4.1.2. Za potrebe inferencijalne statističke analize korišteno je pet dobnih grupa (21-49, 50-59, 60-69, 70-79 i 80-93).



Grafikon 10.4.1.2. Broj pacijenata oboljelih od sepse prema godinama života prikazani histogramom

Izvor: Autor M.K.

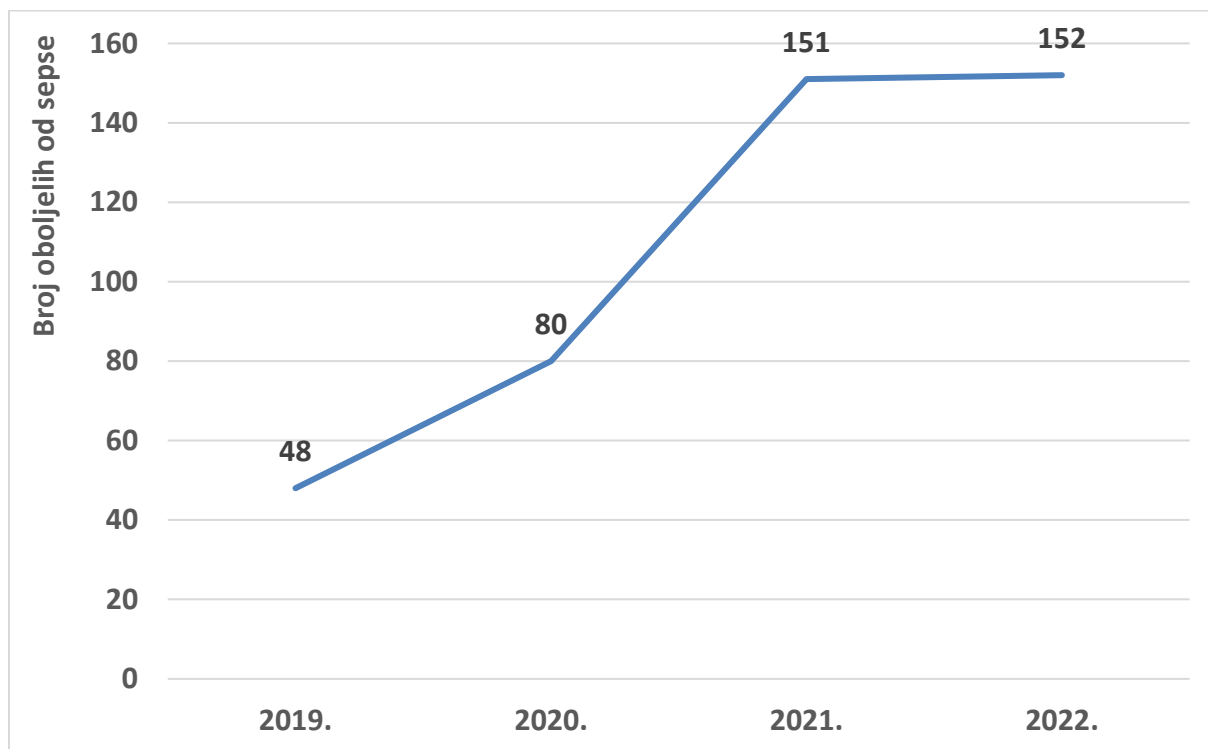
| <i>VARIJABLA I OBLIK VARIJABLE</i> | <i>BROJ ISPIT.</i> | <i>% ISPIT.</i> |
|--|------------------------|---------------------|
| <i>GODINA HOSPITALIZACIJE:</i> | | |
| <i>2019.</i> | 48 | 11 |
| <i>2020.</i> | 80 | 19 |
| <i>2021.</i> | 151 | 35 |
| <i>2022.</i> | 152 | 35 |
| <i>Ukupno</i> | 431 | 100 |
| <i>BROJ PRIJEMA PACIJENATA:</i> | | |
| <i>1</i> | 407 | 94 |
| <i>2</i> | 23 | 6 |
| <i>3</i> | 1 | |
| <i>Ukupno</i> | 431 | 100 |
| <i>NAČIN HOSPITALIZACIJE:</i> | | |
| <i>primljen putem hitnog prijema</i> | 156 | 36 |
| <i>primljen sa drugog bolničkog odjela</i> | 275 | 64 |
| <i>Ukupno</i> | 431 | 100 |
| <i>UPUTNA DIJAGNOZA:</i> | | |
| <i>U07.1 Akutna respiratorna bolest uzrokovana 2019- noCoV</i> | 73 | 17 |
| <i>R06 Nepravilnosti disanja</i> | 55 | 13 |
| <i>R10 Boli u trbuhu i u zdjelici</i> | 54 | 12 |
| <i>R50 Vrućica nepoznata podrijetla</i> | 53 | 12 |
| <i>R53 Slabost i umor</i> | 19 | 4 |
| <i>I64 Inzult, neoznačen kao krvarenje ili infarkt</i> | 12 | 3 |
| <i>J18 Pneumonija, nespecificiranog uzročnika</i> | 11 | 3 |
| <i>ostale dijagnoze</i> | 154 | 36 |
| <i>Ukupno</i> | 431 | 100 |

*Tablica 10.4.1.3. Podaci o hospitalizaciji pacijenata u Jedinici intenzivnog liječenja Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica između 2019. i 2022. godine (n = 431)
Izvor: Autor M.K.*

Broj hospitaliziranih pacijenata zbog sepse vrlo je različit u promatrane četiri godine (tablica 10.4.1.3). Najmanji je bio u pretpandemijskoj 2019. godini, a najveći u pandemijskim godinama 2021. i 2022. godini (grafikon 10.4.1.2).

Većina pacijenata je hospitalizirana u JIL-u jednom (njih 94%). Dio ih je zbog pogoršanja stanja ponovno smješten u JIL-a u istoj kalendarskoj godini (6% njih). Veći je udio hospitaliziranih u JIL-a s drugih bolničkih odjela (oko 2/3) nego s hitnog prijema (oko 1/3). Kada se promatraju ti udjeli po godinama onda se uočava rast hospitalizacija kroz hitni prijem (sa 27% na 39%) odnosno pad hospitalizacija s drugih odjela (s 73% na 61%).

Uputna dijagnoza je vrlo šarolika kod hospitaliziranih pacijenata budući da ih ima ukupno 109. Međutim, prve četiri dijagnoze što su navedene u tablici 10.4.1.3. (U07.1, R06, R10 i R50) odnose se na 55% pacijenata. Naredne tri dijagnoze (R53, I64 i J18) odnose se na 10% pacijenata. Preostalih 36% pacijenata imaju rijetke dijagnoze jer se pojavljuju samo kod jednog ili kod dva pacijenta (ostale dijagnoze).



*Grafikon 10.4.1.4. Broj pacijenata u Jedinici intenzivnog liječenja oboljeli od sepse po promatranim godinama (n = 431)
Izvor: Autor M.K.*

| VARIJABLA I OBLIK VARIJABLE | BROJ ISPIT. | % ISPIT. |
|---------------------------------------|----------------|-------------|
| GLAVNA DIJAGNOZA: | | |
| A41.9 Sepsa nespecificirana | 401 | 93 |
| ostale vrste sepse | 30 | 7 |
| Ukupno : | 431 | 100 |
| UZROČNIK SEPSE: | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 61 | 14 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 66 | 15 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 47 | 11 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 54 | 13 |
| <i>Acinetobacter baumannii (MRAB)</i> | 98 | 23 |
| Ostali uzročnici | 105 | 24 |
| Ukupno: | 431 | 100 |
| ISHODIŠTE INFEKCIJE: | | |
| mokračni sustav | 59 | 14 |
| meke česti (kronične rane, apscesi) | 36 | 8 |
| respiratorni sustav | 238 | 55 |
| hemokultura | 13 | 3 |
| kirurške rane | 54 | 13 |
| infekcije bez jasnog ishodišta | 31 | 7 |
| Ukupno: | 431 | 100 |
| PROVEDENA DIJALIZA: | | |
| dijalizirani (CVVHDF) | 135 | 31 |
| nisu dijalizirani | 296 | 69 |
| Ukupno: | 431 | 100 |
| SEPSA I COVID 19: | | |
| Covid 19 pozitivni | 99 | 23 |
| Covid 19 negativni | 332 | 77 |
| Ukupno | 431 | 100 |
| ISHOD LIJEČENJA SEPSE: | | |
| umrli | 298 | 69 |
| otpušteni | 133 | 31 |
| Ukupno: | 431 | 100 |

Tablica 10.4.1.5. Podaci o liječenju pacijenata zbog sepse u Jedinici intenzivnog liječenja - prema glavnoj dijagnozi, uzročniku sepse, ishodištu sepse, dijalizi, Covid 19 i prema ishodu liječenja (n = 431)
Izvor: Autor M.K.

Glavna dijagnoza kod 93% pacijenata na JIL-u (tablica 10.4.1.5.) bila je nespecificirana sepsa (A41.9). Preostalih 7% pacijenata imalo je sljedeće dijagnoze:

| | |
|--|-------------|
| A41.0 Sepsa koju uzrokuje <i>Staphylococcus aureus</i> | 5 slučajeva |
| A41.1 Sepsa uzrokovana drugim specificiranim stafilokokima | 1 slučaj |
| A41.50 Sepsa uzrokovana nespecificiranim Gram-negativnim organizmima | 9 slučajeva |
| A41.51 Sepsa uzrokovana <i>Escherichia coli</i> (E.coli) | 5 slučajeva |
| A41.52 Sepsa uzrokovana <i>Pseudomonas</i> | 3 slučaja |
| A41.58 Sepsa uzrokovana ostalim Gram-negativnim organizmima | 3 slučaja |
| A41.8 Ostale specificirane sepse | 3 slučaja |
| B37.7 Sepsa uzrokovana kandidom | 1 slučaj |

Kao uzročnik sepse najviše njih je u kategoriji ostalih uzročnika (24%), a odmah iza njih se nalazi bakterija *Acinetobacter baumannii* (23%). Na ostale četiri vrste bakterija otpadaju postoci pacijenata između 11% i 15%.

Najveće ishodište infekcije kod bolesnika oboljelih od sepse liječenih u JIL-a bio je respiratorni sustav, kod 55% pacijenata (grafikon 10.4.1.6). Drugo značajno ishodište infekcije kod bolesnika je mokraćni sustav (14%) dok su treće ishodište infekcije kirurške rane. Na preostala tri ishodišta infekcije otpadaju postoci pacijenata manji od 10%. To su meke česti (8%), hemokultura (3%) i infekcije bez jasnog ishodišta (7%). Broj liječenih pacijenata od sepse prikazan je grafički prema ishodištima infekcije i prema promatranim godinama višestrukim stupcima (grafikon 10.4.1.6).

Većina bolesnika na JIL-u nije dijalizirana, približno njih 2/3. Preostala 1/3 pacijenata je dijalizirana CVVHDF metodom. U promatrane četiri godine dijalizirano je 31% pacijenata, ali je taj broj po promatranim godinama varirao:

| | |
|-------|-------------------|
| 2019. | 31% dijaliziranih |
| 2020. | 38% dijaliziranih |
| 2021. | 25% dijaliziranih |
| 2022. | 35% dijaliziranih |

Većina pacijenata sa sepsom (njih 77%) nije imalo Covid 19. U prosjeku, svaki četvrti pacijent u JIL-a imao je, osim sepse, i zarazu COVID-19. Liječenje tih 23% pacijenata time se još više kompliciralo.

Postotak pacijenata COVID-19 pozitivnih varirao je po godinama:

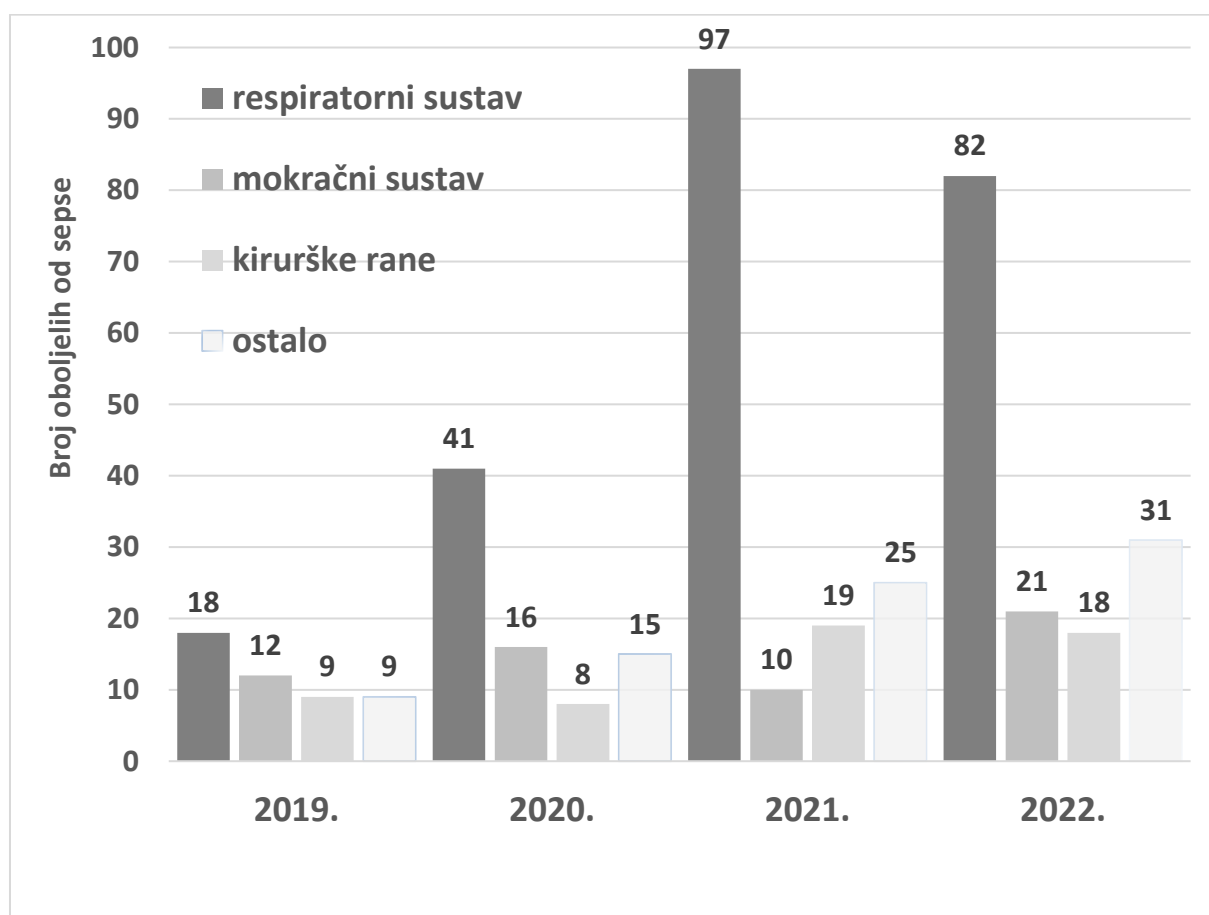
2020. 20% COVID-19 pozitivnih

2021. 36% COVID-19 pozitivnih

2022. 18% COVID-19 pozitivnih

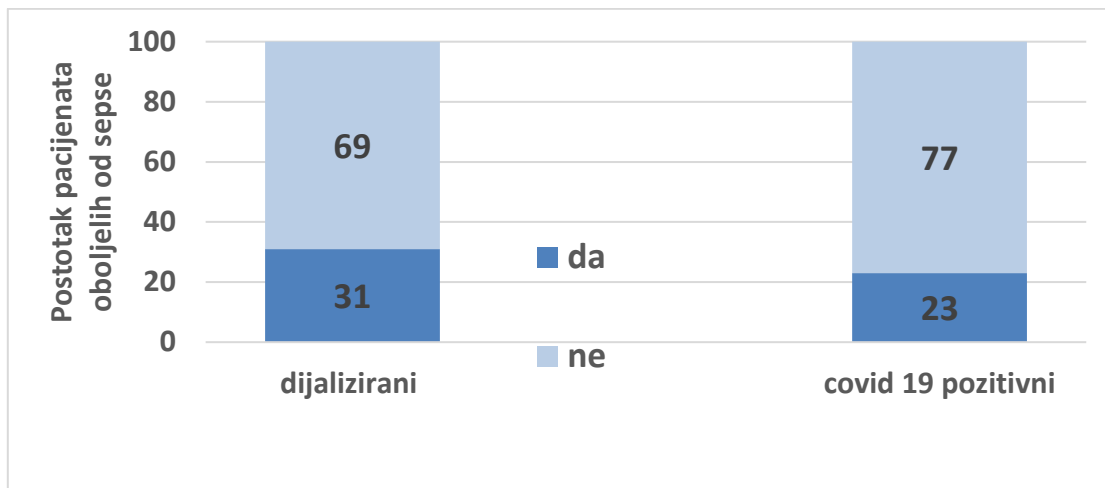
Na grafikonu br.10.4.1.7. prikazana je struktura pacijenata oboljelih od sepse koji su dijalizirani jednim strukturnim stupcem dok je struktura pacijenata oboljelih od sepse prema COVID-19 zarazi prikazana drugim strukturnim stupcem.

Nažalost, liječenje sepse kod većine pacijenata nije bilo uspješno. Naime, od 100 liječenih bolesnika od sepse njih 69 je umrlo. Postotak umrlih prema spolu i prema dobi prikazan je razdijeljenim stupcima na grafikonu 10.4.1.8.



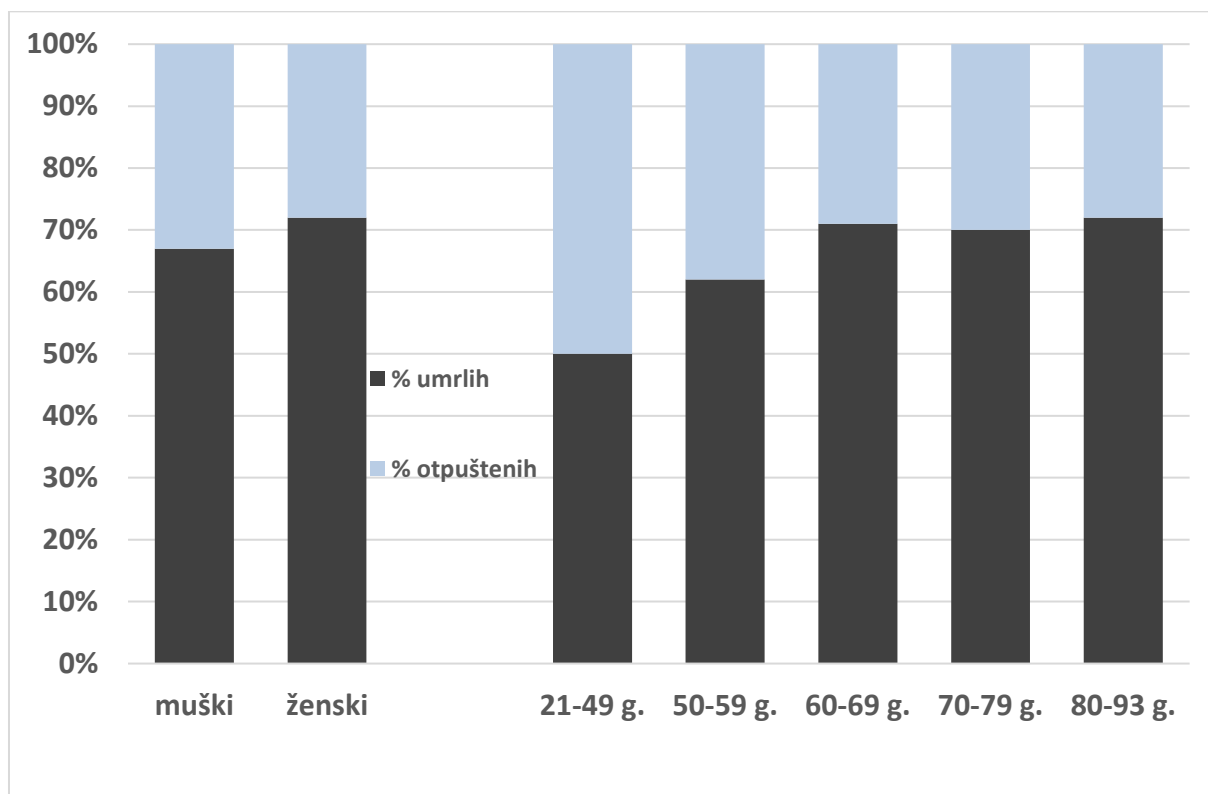
Grafikon br. 10.4.1.6. Broj pacijenata oboljelih od sepse prema ishodištu infekcije i prema promatranim godinama prikazani višestrukim stupcima (n = 431)

Izvor: Autor M.K.



Grafikon br. 10.4.1.7. Postotak dijaliziranih pacijenata sa sepsom i postotak Covid 19 pozitivnih pacijenata prikazani sa dva strukturalna stupca (n = 431)

Izvor: Autor M.K.



Grafikon br. 10.4.1.8. Postotak umrlih pacijenata oboljelih od sepse prema spolu i prema dobi (n = 431)

Izvor: Autor M.K.

10.4.2. Inferencijalna statistička analiza

Ova je analiza napravljena različitim metodama pa su rezultati prezentirani u nekoliko skupina prema tome koja je metoda korištena.

Prvu skupinu analiza sačinjavaju neparametrijski testovi kojima je svrha utvrditi postoje li statistički značajne razlike u dobi pacijenata oboljelih od sepse s obzirom na nezavisne varijable (spol i ishod liječenja). Razlika se ne smatra statistički značajnom ako je $p > 0,05$ dok se može smatrati statistički značajnom ako je $p < 0,05$. Ako nezavisna varijabla ima dvije kategorije koristi se Mann-Whitneyev U test. Taj test koristi medijalne vrijednosti, a ne aritmetičke sredine jer one nisu reprezentativne srednje vrijednosti kod distribucija koje ne sličie normalnoj distribuciji. Ovdje su izvedena dva U testa, a dobiveni rezultati iskazani su u tablici br. 10.4.2.1. ispod koje se nalazi interpretacija dobivenih rezultata. Dobiveni rezultati pokazuju da je medijalna dob oboljelih muškaraca je 73 godine, dok kod žena medijalna dob iznosi 75 godina.

| | TESTNA KATEGORIJA (NEZAVISNA) VARIJ. | PODSKUP ISPITANIKA | BROJ ISPIT. | SREDIN E RANGO VA | U | Z | P ¹⁾ |
|----|--------------------------------------|--------------------|-------------|-------------------|-------|--------|-----------------|
| 1. | Dob pacijenata | muški | 231 | 198,12 | | | |
| | | ženski | 200 | 236,65 | 18970 | -3,204 | 0,001*** |
| 2. | Dob pacijenata | umrli muški | 155 | 138,74 | | | |
| | | umrle žene | 143 | 161,17 | 9414 | -2,247 | 0,025* |

Tablica 10.4.2.1. Rezultati usporedbe medijana za dob oboljelih pacijenata pomoću Mann-Whitneyevog U testa ($n = 431$)

Napomena: * statistička značajnost do 5%; ** statistička značajnost do 1%; *** statistička značajnost do 0,1%

Izvor: Autor M.K.

Zaključci na osnovu rezultata navedenih u tablici br. 10.4.2.1. su sljedeći:

- dob liječenih muškaraca od sepse statistički je značajno manja nego što je dob kod liječenih žena od sepse ($198,12 < 236,65$) jer je $p = 0,001$.
- dob je kod umrlih pacijenata muškaraca niža u odnosu na dob umrlih žena ($138,74 < 161,17$). Ta je razlika u dobi statistički značajna jer je $p = 0,025$.

Drugu skupinu analiza čine hi-kvadrat testovi kojima je svrha provjeriti postoji li statistički značajna povezanost između nekih nominalnih varijabli ($p < 0,05$) ili te povezanosti nema ($p > 0,05$). Podaci za ovu analizu smještavaju se u kombinirane tabele (tabele kontingencije) s različitim brojem kolona odnosno redova. Ovdje su izvedena tri hi-kvadrat testa koji su dali rezultate što su upisani u tablicu 10.4.2.2.

| R B | VARIJABLE U KONTINGENCIJSKOJ TABELI | FORMAT KONTING TABELE | N | X ² | DF | P | KOREKT. TESTA |
|--------|--|-----------------------------|-----|--------------------|----|-------|------------------|
| 1. | Ishodište infekcije Promatrana godina | 6 x 4 | 431 | 21,411 | 15 | 0,124 | ne (25%) |
| 2. | Uzročnik sepse Promatrana godina | 6 x 4 | 431 | 9,465 | 15 | 0,852 | da |
| 3. | Spol Ishod liječenja sepse (umro, otpušten) | 2 x 2 | 431 | 0,778 ^Y | 1 | 0,378 | da |

Tablica 10.4.2.2. Rezultati hi-kvadrat testova (n = 431)

Napomene: n = veličina uzorka u testu; χ^2 = hi-kvadrat vrijednost dobivena u testu; df = broj stupnjeva slobode; p = vjerojatnost odbacivanja istinite nul hipoteze o nepostojanju povezanosti između varijabli;

** statistička značajnost do 5%; ** statistička značajnost do 1%; *** statistička značajnost do 0,1%*

Test je korektan ukoliko je kod njegovog izvođenja bilo manje od 20% očekivanih frekvencija manjih od 5. Ukoliko je više od 20% očekivanih frekvencija bilo manje od 5 test nije korektan. Postotak očekivanih frekvencija koje su manje od 5 odštampan je u zagradi ispod riječi „ne“.

^Y = izračunata vrijednost hi-kvadrata uz Yatesovu korekciju za kontinuitet.

Izvor: Autor M.K.

Zaključci u vezi provedenih hi-kvadrat testova su sljedeći:

- između ishodišta infekcije (mokraćni sustav itd.) i promatrane godine (2019., 2020., 2021., 2022.) ne postoji statistički značajna povezanost ($p = 0,124$). Test je izveden na osnovu opaženih frekvencija što se nalaze u kontingencijskoj tablici 10.4.2.3.
- između uzročnika infekcije (MRAB itd.) i promatrane godine (2019., 2020., 2021., 2022.) ne postoji statistički značajna povezanost ($p = 0,852$). Test je izveden na osnovu opaženih frekvencija što se nalaze u kontingencijskoj tablici 10.4.2.4.
- između spola pacijenta i ishoda liječenja sepse (umro, otpušten) ne postoji statistički značajna povezanost ($p = 0,378$).

| ISHODIŠTE INFEKCIJE | GODINA | | | | UKUPNO |
|--------------------------|--------|-------|-------|-------|--------|
| | 2019. | 2020. | 2021. | 2022. | |
| mokračni sustav | 12 | 16 | 10 | 21 | 59 |
| meke česti | 4 | 6 | 11 | 15 | 36 |
| respiratorni sustav | 18 | 41 | 97 | 82 | 238 |
| hemokultura | 1 | 2 | 4 | 6 | 13 |
| kirurške rane | 9 | 8 | 19 | 18 | 54 |
| infekc.bez jasnog ishod. | 4 | 7 | 10 | 10 | 31 |
| Ukupno | 48 | 80 | 151 | 152 | 431 |

Tablica 10.4.2.3. Pacijenti oboljeli od sepse prema ishodištu infekcije i prema promatranoj godini (n = 431)

| UZROČNIK SEPSE | GODINA | | | | UKUPNO |
|---------------------------------------|--------|------|------|------|--------|
| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | |
| <i>Escherichia coli</i> | 9 | 12 | 15 | 25 | 61 |
| <i>Klebsiella pneumonie</i> | 9 | 11 | 24 | 22 | 66 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 6 | 8 | 19 | 14 | 47 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 6 | 10 | 18 | 20 | 54 |
| <i>Acinetobacter baumannii (MRAB)</i> | 7 | 15 | 41 | 35 | 98 |
| ostali uzročnici | 11 | 24 | 34 | 36 | 105 |
| Ukupno | 48 | 80 | 151 | 152 | 431 |

Tablica 10.4.2.4. Pacijenti oboljeli od sepse prema uzročniku sepse i prema promatranoj godini (n = 431)

Izvor: Autor M.K.

Treću skupinu analiza čine testovi razlike između proporcija. Te razlike između proporcija mogu biti slučajne ($p > 0,05$) ili statistički značajna ($p < 0,05$). Ovaj se test može koristiti neovisno o normalnosti distribucije promatrane varijable. Kod njegove primjene mogu se uspoređivati dvije proporcije (t-test), tri ili više proporcija (hi-kvadrat test). Obje vrste testova razlike proporcija, što su izvedeni u pet različitih situacija, dali su rezultate navedene u tablici 10.4.2.4.

| R B | VARIJABLA | PODGRUPA ISPITANIKA | BROJ ISPIT. | PROPORCIJA | T ILI X ² | P |
|--------|--|----------------------------------|------------------------|--|--|--------------------|
| 1. | Dijalizirani pacijenti prije pandemije i u pandemij.godinama | 2019. 2020-2022 | 48 383 | 15/48=0,3125 120/383=0,3133 | t = 0,012 | 0,991 |
| 2. | Ishodište infekcije je mokraćni sustav | 2019. 2020. 2021. 2022. | 48 80 151 152 | 12/48=0,250 16/80=0,200 10/151=0,066 21/152=0,138 | $\chi^2=12,324$ df=3 $\Phi=0,17$ | 0,006 ** |
| 3. | Uzročnik infekcije je MRAB bakterija | 2019. 2020. 2021. 2022. | 48 80 151 152 | 7/48=0,145 15/80=0,188 41/151=0,272 35/152=0,230 | $\chi^2=3,263$ | 0,353 |
| 4. | Pacijenti Covid 19 pozitivni | 2020. 2021. 2022. | 80 151 152 | 16/80=0,200 55/151=0,364 28/152=0,184 | $\chi^2=10,836$ df=2 $\Phi=0,17$ | 0,004 ** |
| 5. | Ishod liječenja sepse prema spolu | muški ženski | 231 200 | 155/231=0,671 143/200=0,715 | t = 0,990 | 0,323 |

Tablica 10.4.2.5. Rezultati testova usporedbe dvije, tri ili četiri proporcije (n = 431)
Napomena: * statistička značajnost do 5%; ** statistička značajnost do 1%; *** statistička značajnost do 0,1%

Izvor: Autor M.K.

Zaključci na osnovu rezultata u tablici 10.4.2.5. su sljedeći:

1. Proporcija dijaliziranih pacijenata u 2019. godini vrlo je slična proporciji dijaliziranih pacijenata u pandemijskim godinama ($0,3125 \approx 0,3133$). Stoga razlika između tih proporcija nije statistički značajna ($p = 0,991$).
2. Mokraćni sustav jedan je od najčešćih ishodišta sepse (u 13,7% slučajeva) u promatrane četiri godine (proporcija je 0,137). No, ta proporcija po pojedinim godinama nije slična: varira od 0,066 2021. godine do 0,250 2019. godine. Razlika između četiri proporcije što su navedene u tablici br.10.4.2.14. statistički je značajna ($\chi^2 = 12,324$ df = 3 n = 431 p = 0,006).
3. Bakterija MRAB je najčešći uzročnik sepse u 22,7% slučajeva u promatrane četiri godine (proporcija je 0,227). No, ta proporcija po pojedinim godinama nije slična: varira od 0,145 2019. godine do 0,272 2021. godine. Međutim, razlika između četiri proporcije što su navedene u tabeli 8 ipak nije statistički značajna kako to pokazuje hi-kvadrat test ($\chi^2 = 3,263$ df = 3 n = 431 p = 0,353).

4. U pandemijskim godinama 25,8% oboljelih od sepse bilo je i Covid 19 pozitivno. No, ta proporcija po pojedinim godinama varira od 0,184 2022. godine do 0,364 2021. godine. Razlika između triju proporcija što su navedene u tablici 10.4.2.5., pod rednim brojem 4, statistički je značajna ($\chi^2 = 10,836$ $df = 2$ $n = 431$ $\Phi = 0,17$ $p = 0,004$).
5. Proporcija umrlih muškaraca zbog sepse manja je od proporcije umrlih žena od sepse ($0,671 < 0,715$). Međutim, prema t-testu, ta razlika nije statistički značajna ($t = 0,990$ $p = 0,323$)

11. Rasprava

Retrospektivnim istraživanjem i analizom dobivenih podataka kroz četiri kalendarske godine od 2019. god. do 2022. God. obuhvaćen je ukupno 431 bolesnik sa sepsom u jedinici intenzivnog liječenja OB „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica.

Analizom dobivenih deskriptivnih pokazatelja uzorak ispitanika činio je 231 muškarac (54%) i 200 žena (46%). Osobe su bile pretežno starije dobi iznad 60 godina života (njih 88%). Udio hospitaliziranih muškaraca zbog sepse u JIL-a po promatranim godinama se kretao od 50% do 59%. Dakle, taj je udio bio svih godina isti ili veći od udjela hospitaliziranih žena. Najniža dob bila je 21 godina dok je najviša 93 godine. Iz pojedinačnih godina života izračunata je prosječna dob pacijenata u JIL-a zbog sepse od 72,2 god.. Prosječna starost hospitaliziranih pacijenata kretala se, po promatranim godinama, između 68,8 i 73,0 godina i pokazuje blagi rast kroz godine. Naime, medijalna dob oboljelih muškaraca je 73 godine, dok je kod žena medijalna dob 75 godina. Broj hospitaliziranih pacijenata zbog sepse vrlo je različit kroz promatrane četiri godine. Najmanji je bio u pretpandemijskoj 2019. godini, a najveći u pandemijskim godinama 2021. i 2022. godini. Većina pacijenata je hospitalizirana u JIL-a jednom (njih 94%). Dio ih je zbog pogoršanja stanja ponovno smješten u JIL-a u istoj kalendarskoj godini (6% njih). Veći je udio hospitaliziranih u JIL s drugih bolničkih odjela (oko 2/3) nego s hitnog prijema (oko 1/3). Kada se promatraju ti udjeli po godinama onda se uočava rast hospitalizacija kroz hitni prijem (s 27% na 39%) odnosno pad hospitalizacija s drugih odjela (sa 73% na 61%). Kao uzročnik sepse najviše njih je u kategoriji ostalih uzročnika (24%), a odmah iza njih se nalazi bakterija *Acinetobacter baumannii* (23%). Na ostale četiri vrste bakterija otpadaju postoci pacijenata između 11% i 15%. Najveće ishodište infekcije kod bolesnika oboljelih od sepse liječenih u JIL-a bio je respiratorni sustav, kod 55% pacijenata. Drugo značajno ishodište infekcije kod bolesnika je mokraćni sustav (14%) dok su treće ishodište infekcije kirurške rane. Na preostala tri ishodišta infekcije otpadaju postoci pacijenata manji od 10%. To su meke česti (8%), hemokultura (3%) i infekcije bez jasnog ishodišta (7%). Većina bolesnika u JIL-a nije dijalizirana, približno njih 2/3. Preostala 1/3 pacijenata je dijalizirana CVVHDF metodom. U promatrane četiri godine dijalizirano je 31% pacijenata, ali je taj broj po promatranim godinama varirao. Većina pacijenata sa sepsom (njih 77%) nije imalo COVID-19. U prosjeku, svaki četvrti pacijent na JIL-u imao je, osim sepse, i zarazu COVID-19. Liječenje tih 23%

pacijenata time se još više kompliciralo. Postotak pacijenata COVID-19 pozitivnih varirao je po godinama. Liječenje sepse kod većine pacijenata nije bilo uspješno. Naime, od 100 liječenih bolesnika od sepse njih 69 je umrlo.

U ovom je radu postavljeno pet hipoteza. U nastavku su iznesene sve hipoteze, dokazi o njihovoj točnosti ili netočnosti i zaključak o njihovom prihvaćanju odnosno odbacivanju.

Prva hipoteza je glasila: „Ne postoji statistički značajna razlika u dobi pacijenata muškaraca u odnosu na dob pacijenata žena koji su oboljeli od sepse.“ Dokaz da ta hipoteza nije točna je rezultat dobiven U-testom. Naime, u tablici 10.4.2.1. je pod rednim brojem 1 navedeno da je medijalna dob oboljelih muškaraca manja od medijalne dobi oboljelih žena te da je ta razlika statistički značajna ($p = 0,001$). Naime, medijalna dob oboljelih muškaraca je 73 godine, dok kod žena medijalna dob iznosi 75 godina. Slijedom toga treba zaključiti da navedena hipoteza nije točna te da se ona **odbacuje** kao neistinita. Cilj je bio dokazati da ne postoji statistička razlika u dobi muškaraca i žena oboljelih od sepse, a dobivena je značajna statistička razlika između dobi muškaraca i žena koji su oboljeli od sepse. U istraživanju su prevladavale žene, a medijan njihove dobi je bio 75 godina, dok je u muškaraca medijan dobi bio 73 godine. Učestalost sepse u odnosu prema medijalnoj dobi manja je kod muškaraca nego kod žena.

Sepsa je čest sindrom koji najčešće zahvaća muškarce s medijanom dobi od 60 godina, a žene s medijanom dobi od 70 godina. Dvadeset godina nakon političke deklaracije Europske unije namijenjene su poticanju ali i poboljšanju vanjskih i rodničkih aspekata biomedicinskih i zdravstvenih istraživanja, zajednica intenzivne skrbi i dalje oklijeva pozabaviti se temama koje se odnose na razlike između muškaraca i žena u epidemiologiji bolesti, manifestacijama i ishodom. Važno je razumjeti ulogu dobi i spola u epidemiologiji, kliničkoj prezentaciji sepse i razumijevanju vanjskih razlika u sepsi kod ljudi. Nekoliko je studija izvijestilo o razlikama temeljenim na dobi i spolu u epidemiologiji sepse i sve te studije pokazuju dosljedno veći rizik od sepse prema manjoj starosnoj dobi u muškaraca. Jedna nacionalna studija objavila je da su muški pacijenti doprinijeli 63,8% od 187 587 epizoda septičkog šoka uključenih u studiju. Čak i tijekom stalnog porasta incidencije septičkog šoka uočenog tijekom 4 godine, ova spolna i dobna razlika ostaje dosljedna [31]. Razlozi koji leže u pozadini prema manjoj medijalnoj dobi muškaraca oboljelih od sepse ostaju nejasni. Izneseno je nekoliko objašnjenja za ovaj fenomen, a istina je vjerojatno kombinacija svih njih. Hipoteze uključuju fiziološke karakteristike koje utječu na različitu osjetljivost na infekcije, veću sklonost napredovanju od

sepsa do teških infekcija i vanjske razlike u liječenju sepsa. Dodatni čimbenici također mogu igrati ulogu u interakciji između sepsa, dobi i spola bolesnika. Pušenje, konzumacija alkohola i rekreacijske aktivnosti razlikuju se između muškaraca i žena. Takvi uzroci također mogu utjecati na vjerojatnost izloženosti okoliša zaraznim bolestima (točnije patogenima).

Epidemiološke studije pokazuju vanjske razlike u pogledu razvoja septičkih komplikacija i zatajenja više organa kod muškaraca. U tom smislu, Offner et al. identificirali su muški spol i ranu dob muškaraca kao neovisni čimbenik rizika za razvoj teških infekcija u kirurških bolesnika u JIL-u. McGowan et., al. također su izvijestili o značajno većoj incidenciji bakteriemičnih infekcija prema dobi kod muškaraca u usporedbi sa ženama.

U velikoj regionalnoj talijanskoj kohorti u regiji Pijemont istraživao se spol i dob primljenih pacijenata. Uključeni su svi pacijenti primljeni na jednu od 24 sudjelujuće medicinske i/ili kirurške JIL između 3. travnja 2006. i 29. rujna 2006. godine. Od 3902 pacijenta oboljelih od sepsa uključena u studiju, 63,5% bili su muškarci s manjom dobnom razlikom u godinama nego žene [32].

Druga hipoteza je glasila: „Ne postoji statistički značajna razlika u proporciji dijaliziranih pacijenata sa sepsom prije i tijekom pandemije bolesti COVID-19.“ Postoji jedan dokaz da je navedena hipoteza točna a to je rezultat dobiven u testu razlike proporcija (tablica 10.4.2.5., redni broj 1). U vezi tog rezultata je ispod navedene tablice navedeno da su proporcije dijaliziranih pacijenata vrlo slične pretpandemijske 2019. godine u odnosu na pandemijske godine 2020-2022. Dobivena p vrijednost od 0,991 znači da se te proporcije statistički značajno ne razlikuju. Stoga treba nesumnjivo zaključiti da se navedena hipoteza **prihvaća** kao istinita. Cilj je bio dokazati da ne postoji razlika u broju dijaliziranih pacijenata oboljelih od sepsa u jedinici intenzivnog liječenja prije i za vrijeme COVID-19 pandemije. Analiza nije ukazala statistički značajnu razliku u broju dijaliziranih pacijenata ovisno o COVID-19 pandemiji.

Teška infekcija COVID-19 može oštetiti bubrege i uzrokovati akutnu tubularnu nekrozu, što dovodi do proteinurije, hematurije i povišenog kreatinina u serumu, ali nema dokaza da infekcija COVID-19 utječe na bubrege kod pacijenata s blagom do umjerenom bolešću. Međutim, abnormalnosti bubrega opažene su u 20% do 63% teških bolesnika kojima je potrebna hospitalizacija. Oni se manifestiraju kao prisutnost proteina i crvenih krvnih stanica u mokraći; mali dio je imao povišenu razinu kreatinina u plazmi (19%) i dušika iz uree (27%).

U jednoj od bolnica u Wuhanu od 17. siječnja 2020. do 3. ožujka 2020 provedena je retrospektivna analiza kod 85 pacijenata oboljelih od sepsa i COVID -19. 27,06% (23/85)

bolesnika imalo je akutno zatajenje bubrega i bilo dijalizirano. Slučajevi prije COVID-19 pandemije u ranijem istraživanju pokazali su da je 15% bolesnika sa sepsom imalo akutno zatajenje bubrega i bilo dijalizirano [33].

U Hrvatskoj se provodila opservacijska retrospektivna studija 38 odraslih bolesnika liječenih u JIL-u s dokazanim COVID-19 i sepsom u razdoblju od 11. ožujka do 6. lipnja 2020. godine liječenih u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” (KZIB) u Zagrebu . Ovom se studijom opisuje 38 kritično oboljelih bolesnika s laboratorijski potvrđenom COVID-19 i hipoksemijskim respiratornim zatajenjem. Metode kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije primijenjene su kod 13 (34%) bolesnika [34]. U usporedbi s izvješćima iz Kine [33], veći je broj bolesnika razvio akutnu renalnu insuficijenciju te je primijenjena CRRT. Patogeneza renalne insuficijencije u COVID-19 još nije u potpunosti razjašnjena, a mogla bi biti povezana s ACE2, staničnim receptorom za SARS CoV-2, izraženom na respiratornom epitelu, ali i bubrežima.

Treća hipoteza je glasila: „Ne postoji statistički značajna razlika u proporciji infekcije mokraćnog sustava promatrano po pojedinim godinama.“ Dokaz da ta hipoteza nije točna je rezultat dobiven testom razlike između proporcija (tablica 10.4.2.5., redni broj 2) Proporcije pacijenata oboljelih od sepse zbog infekcije mokraćnog sustava po pojedinim godinama statistički se značajno razlikuje ($p = 0,006$). Te proporcije variraju između 0,066 i 0,250. Slijedom toga treba zaključiti da navedena hipoteza nije točna te da se ona **odbacuje**. Cilj je bio dokazati da ne postoji statistički značajna razlika u rastu postotka infekcije mokraćnog sustava oboljelih od sepse u jedinici intenzivnog liječenja promatrano po pojedinim godinama. Analizom podataka dokazala se statistički značajna razlika rasta infekcije mokraćnog sustava po pojedinim godinama prije i za vrijeme pandemije COVID-19.

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) među najčešćim su uzrocima sepse koja se javlja u bolnicama, najčešća je infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi i javlja se u svim dobima i spolovima. Infekcije mogu varirati od jednostavne upale mokraćnog mjehura, to jest cistitisa, te do teških slučajeva uroseptičkog šoka. Procjenjuje se da je u jedinicama intenzivnog liječenja do 95% mokraćnih infekcija povezano s trajnim kateterom. Niz čimbenika može izazvati predispoziciju za razvoj C-UTI (infekcija urinarnog trakta (engl. urinary tract infections)) osobito produljeni boravak u intenzivnoj njezi, imunološke promjene, potreba za stalnim kateterom u mokraćnom mjehuru i liječenje antibioticima. Strategija za prevenciju C-UTI u JIL-u opsežno je razvijena u projektu UTI-ZERO i ne postoje različiti aspekti primjenjivi na pacijente s infekcijom COVID-19. Langford i sur. procijenili su prisutnost u

meta-analizi iz 2020. godine. Veća incidencija nozokomijalne bakterijemije primijećena je kod pacijenata s COVID-19 primljenih u bolnicu nego kod pacijenata koji nemaju COVID-19 (5,3% naspram 1,4%; $p < 0,001$), a prijem na intenzivnu njegu je štoviše identificiran kao rizik faktor [41].

U SAD-u provedena je retrospektivna studija u 12 mjeseci prije COVID-19 i 6 mjeseci tijekom pandemije COVID-19. Uključeni su bili hospitalizirani pacijenti koji su imali urinarni kateter tijekom svog boravka u bolnici između ožujka 2019. i kolovoza 2020 i usporedili su podatke iz 12 mjeseci prije (ožujak 2019. – veljača 2020.) i 6 mjeseci tijekom (ožujak – kolovoz 2020.) pandemije COVID-19. Ukupne stope infekcije s urinarnim kateterom nisu pokazale značajnu razliku između razdoblja prije COVID-19 (0,86 na 1000 dana s kateterom) i razdoblja COVID-19 (0,77 na 1000 dana s kateterom). Nisu otkrili značajne razlike unutar odjela intenzivne njege, ali su otkrili poboljšanje u stopama CAUTI (infekcija urinarnog trakta povezana s kateterom (engl. catheter-associated urinary tract infection)) u okruženju izvan odjela intenzivne njege od razdoblja prije COVID-19 do razdoblja pandemije [42].

Četvrta hipoteza je glasila: „Bakterija *Acinetobacter baumannii* (MRAB) se pojavljuje u podjednakom omjeru svih promatranih godina u odnosu na druge uzročnike sepse.“

Postoji jedan dokaz da je navedena hipoteza točna a to je rezultat dobiven također u testu razlike proporcija (tablica 10.4.2.5., redni broj 3). Dobivena p vrijednost od 0,353 znači da se proporcije oboljelih zbog navedenog uzročnika sepse statistički značajno ne razlikuju.

Stoga treba zaključiti da se navedena hipoteza **prihvaća** kao istinita. Cilj je bio dokazati da se bakterija *Acinetobacter baumannii* (MRAB) pojavljuje u podjednakom omjeru svih promatranih godina u odnosu na druge uzročnike sepse u jedinici intenzivnog liječenja.

Acinetobacter baumannii (AB) jedan je od najčešće izoliranih sojeva bakterija u bolesnika na odjelima intenzivne njege (JIL), koji predstavlja velike terapijske probleme zbog svoje rezistencije na više lijekova. Međunarodne studije su pokazale da *Acinetobacter spp.* infekcije predstavljaju 7,9% pneumonija povezanih s mehaničkom ventilacijom i 5,7 do 15,7% infekcija krvotoka na JIL-u, a u Hrvatskoj se pojavila 2002. godine. Klinički izolati *A. baumannii* u Hrvatskoj su vrlo otporni na antibiotike, a otpornost na karbapenemsku skupinu antibiotika jedna je od najučestalijih na svjetskoj razini.

Analiza bolničkih infekcija *Acinetobacter baumannii* u bolesnika liječenih na jedinici intenzivnog liječenja u Poljskoj. Istraživanje je obuhvatilo 2549 pacijenata liječenih u JIL-u s 20 kreveta Sveučilišne bolnice u Wrocławu od 01.01.2011. do 31.12.2016. Kod 2549

pacijenata na intenzivnoj njezi, AB je bio patogen u 183 (31%) slučajeva. Učestalost AB infekcije iznosila je 1,2% na dan. AB infekcije najčešće su se odnosile na pneumoniju uzrokovanu mehaničkom ventilacijom (73,8%). AB je bio osjetljiv na kolistin 98%, amikacin 10,7%, imipenem, 12,3% meropenem 11,5% i ciprofloksacin 2,4% [45].

Najčešći izolirani bakterijski uzročnik, izoliran iz aspirata bronha i brisa nosa u jednoj indijskoj studiji također je bio *Acinetobacter baumannii*. Retrospektivna studija provedena je od kolovoza 2015. do veljače 2016, uključena su 303 bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja *Acinetobacter baumannii* bio je najčešće izolirani organizam (29,2%) i bio je visoko otporan na karbapenem [43].

Peta hipoteza je glasila: „Dob umrlih muškaraca oboljelih od sepse statistički se značajno ne razlikuje od dobi umrlih žena oboljelih od sepse.“ Postoji jedan dokaz da navedena hipoteza nije točna. Prema U-testu (tablica 10.4.2.1., redni broj 2) razlika u dobi umrlih muškaraca od sepse statistički je značajno različita (manja) od dobi umrlih žena od sepse. Naime, dobivena je p vrijednost od 0,025. Stoga treba zaključiti da se navedena hipoteza **odbacuje** kao neistinita. Cilj istraživanja bio je utvrditi da se dob umrlih muškaraca statistički ne razlikuje od dobi umrlih žena u jedinici intenzivnog liječenja.

U jednoj velikoj kohorti pacijenata primljenih u bolnice i jedinice intenzivne njege u Ontariju tijekom dvogodišnjeg razdoblja istraživala se dobna razlika u kliničkom ishodu muškaraca i žena na odjelu intenzivne njege. Uključeni su bili muškarci i žene od 50 ili više godina i imali su sličnu težinu bolesti. Dokazano je bilo da je smrtnost je bila viša među ženama nego među muškarcima u JIL-u (15,4% naspram 12,7%; $p < 0,001$) i u bolnici (22,3% naspram 18,9%; $p < 0,001$). Ispitivala se i smrtnost prema dobnim desetljećima i po 20-godišnjim prirastima, također se otkrilo da je smrtnost bila značajno veća među kritično bolesnim starijim ženama nego među muškarcima. Smrtnost se nije značajno razlikovala između mlađih kritično bolesnih žena i muškaraca. Odredili su i jednogodišnju smrtnost za 85,7% kritično bolesnih pacijenata: ona je ostala viša među ženama nego među muškarcima (28,6% naspram 25,2%; $p < 0,001$) [44].

Literatura koja ispituje odnos između dobi i smrti povezane sa sepsom nije uvjerljiva. Neke studije izvješćuju o višim stopama smrtnosti prema dobi među muškarcima sa sepsom, a druge studije izvješćuju o višim stopama smrtnosti među ženama sa sepsom. Međutim, nekoliko studija također nije pronašlo statistički značajnu razliku u stopama smrtnosti muškaraca i žena sa sepsom. Sustavni pregled i meta analiza 13 studija (80 520 sudionika)

objavljenih između 2007. god. i 2020. god. također nisu otkrile značajne razlike u bolničkom mortalitetu i smrtnosti na intenzivnoj njezi između dobi muškaraca i žena sa sepsom, ali je razina dokaza za ovaj nalaz bila vrlo niska [50].

12. Zaključak

Sepsa je složen sindrom koji zahtijeva istinski individualiziranu procjenu bolesnika uz golemu lepezu kliničkih podataka a predstavlja glavni uzrok prijema i smrtnosti u jedinici intenzivnog liječenja. Izvan bolnice sepsa pogađa ranjive skupine kao što su stariji bolesnici s teškim kroničnim bolestima, imunokompromitirani bolesnici i djeca. Sepsa se najčešće javlja u bolnici, i to nakon opsežnih operativnih zahvata te u jedinici intenzivnog liječenja zbog ozbiljnih stanja pacijenata i velikih mogućnosti ulaska infekcija u organizam. Najčešći uzroci sepse jesu infekcije pluća (64%), abdomen (20%), krvotok (15%) i urinarni trakt (14%). Od izoliranih organizama, 62% su gram-negativne bakterije a 47% su gram-pozitivne bakterije [27]. Prepoznavanje izvora infekcije bitan je korak u liječenju sepse, koje se provodi odgovarajućim antibioticima, održavanjem cirkulatorne funkcije te provođenjem dijalize [22]. Pacijenti oboljeli od sepse se liječe u jedinici intenzivno liječenja, a njihov oporavak je dugotrajan. Liječenje znakova i simptoma sepse u ranoj fazi dijagnoze pokazalo se boljim ishodom za pacijente i time se smanjila se učestalost morbiditeta i mortaliteta. Medicinske sestre igraju ključnu ulogu ne samo u prepoznavanju ranih znakova i simptoma u samom početku bolesti nego sudjeluju u pravovremenoj primjeni odgovarajuće terapije te na promicanju mjera u prevenciju bolesti. Veliki postotak slučajeva sepse je preventabilan i na tom segmentu podizanja javne svijesti o sepsi trebamo najviše raditi. Sepsa ostaje ozbiljan globalni zdravstveni problem s posljedicama opasnim po život, što zahtijeva hitan fokus, posebice u ranoj dijagnostici te inovativnom i učinkovitom terapijskom liječenju. Kad posumnjamo na sepsu trebamo ju tretirati kao hitno stanje, pridržavati se propisanih preporuka i snopova prevencije, te educirati sebe i druge u cilju spašavanja života.

Za potrebe završnog rada cilj je bio ispitati pojavnost sepse kod pacijenata u Jedinici intenzivnog liječenja Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ u Koprivnici u razdoblju od 2019. do 2022. godine kao i saznati učestalost obolijevanja od sepse, uzroke i ishodišta nastanka sepse, ustanoviti kolika je smrtnost bolesnika s obzirom na dob i spol, koliko je bolesnika dijalizirano prije i za vrijeme pandemije COVID-19, koliko je bolesnika sa sepsom imalo COVID -19 bolest, te utvrditi postoje li razlike u obolijevanju od sepse s obzirom na dob i spol bolesnika.

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- uzorak ispitanika činio je 431 pacijent od čega 231 muškarac (54%) i 200 žena (46%). Oboljele osobe su bile pretežno starije dobi iznad 60 godina života (njih 88%). Udio hospitaliziranih muškaraca zbog sepse na JIL-u po promatranim godinama se kretao od 50% do 59%
- najniža dob je 21 godina dok je najviša 93 godine. Iz pojedinačnih godina života izračunata je prosječna dob pacijenata na JIL-u zbog sepse od 72,2 godine. Naime, medijalna dob oboljelih muškaraca bila je 73 godine, dok je kod žena medijalna dob bila 75 godina
- broj hospitaliziranih pacijenata zbog sepse vrlo je različit u promatrane četiri godine. Najmanji je bio u pretpandemijskoj 2019. godini, a najveći u pandemijskim godinama 2021. i 2022. godini. Većina pacijenata je hospitalizirana u JIL-u jednom (njih 94%). Dio ih je zbog pogoršanja stanja ponovno smješten u JIL-u u istoj kalendarskoj godini (6% njih)
- veći je udio hospitaliziranih u JIL s drugih bolničkih odjela (oko 2/3) nego s hitnog prijema (oko 1/3)
- najveći uzročnik sepse je bakterija *Acinetobacter baumannii* (23%)
- najveće ishodište infekcije kod bolesnika oboljelih od sepse liječenih u JIL-u bio je respiratorni sustav, kod 55% pacijenata
- većina bolesnika na JIL-u nije dijalizirana, približno njih 2/3. Preostala 1/3 pacijenata je dijalizirana CVVHDF metodom
- većina pacijenata sa sepsom (njih 77%) nije imalo COVID-19. U prosjeku, svaki četvrti pacijent na JIL-u imao je, osim sepse, i zarazu COVID-19
- liječenje sepse kod većine pacijenata nije bilo uspješno. Naime, od 100 liječenih bolesnika od sepse njih 69 je umrlo

MIHAELA
KOSEC

Sveučilište
Sjever



SVEUČILIŠTE
SJEVER

IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, MIHAELA KOSEC (*ime i prezime*) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (*obrisati nepotrebno*) rada pod naslovom UČESTALOST NASTANKA, UZROCI I LJEČENJE SEPE U JEDINICI (*upisati naslov*) te da u ~~ISTOMU LJEČENJU~~ navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:

(*upisati ime i prezime*)

Mihaela Kosec

(*vlastoručni potpis*)

Sukladno čl. 83. Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Sukladno čl. 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje znanstvena i umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.

13. LITERATURA

- [1] K. G., Spaleniak S, Antosiewicz S.: [Sepsis - still valid economic and epidemiological problem]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek.* 2018 Aug 29;45(266): str.77–80.
- [2] M. Oršolić: *Kliničke značajke bolesnika sa sindromom sepse*, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek 1997. str. 25-36
- [3] B. Baršić, V. Krajinović, *Sepsa - patogeneza, klinička slika i liječenje*, Meditex, svibanj, 2005. ; <https://hrcak.srce.hr/file/11554> dostupno 25.05.2023.
- [4] <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:096456> dostupno 15.05.2023.
- [5] D. Bartolek Hamp , G. Cavrić, I. Prkačin, K. Houra, D. Perović, T. Ljubičić, *Infekcija i sepsa kao posljedica invazivnih tehnika praćenja i liječenja bolesnika.* *Acta Medica Croat Časopis Akad Med Znan Hrv.* 2015. str. 9-203.
- [6] <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:139:936432> - dostupno 10.05.2023.
- [7] M. Pavlović, *Mogućnosti prevencije, liječenja i skrbi za bolesnika sa sepsom u Hrvatskoj*, University of Applied Health Sciences; 2017. Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:139:898857>
- [8] Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, severe sepsis, and septic shock. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, ur. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:914-34.
- [9] <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:139:936432> - dostupno 10.05.2023.
- [10] G. Cavrić, K. Nassabain, I. Prkačin, D. Bartolek Hamp: Nešto o definiciji i epidemiologiji sepse, *Acta Medica Croatica*, vol. 69, br. 3, 2015, str. 125-134.
- [11] B. Baršić, V. Krajinović: *Sepsa – patogeneza, klinička slika i liječenje*, *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik*, vol. 11, br. 58, svibanj 2005, str. 39-42.
- [12] J. Begovac: *Infektologija*, Profil international, Zagreb, 2006 str. 56-68
- [13] <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kriticna-stanja/sepsa-i-septicnisok>, - dostupno 2.3.2023.
- [14] Martin GS, *Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes*, *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 June ; 10(6): str.701-706
- [15] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. *Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults.* *JAMA* 1995; 247:968-974

- [16] Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987;147:1895-1906.
- [17] Vincent JL, Bihari D, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 1995; 274:639-644
- [18] Begovac, D.Božinović, M. Lisić, B. Baršić, S.Schönwald, *Infektologija*. 1. izd. Zagreb: Profil international; 2006. str. 196-216.
- [19] A.Kumar, D. Roberts, K. Wood, B.Light, J. Parrillo, S.Sharma, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*: *Critical Care Medicine*. 2006 Jun str. 89–96.
- [20] Zumla A. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. *Lancet Infect Dis*. 2010 May;10(5): str.303–324.
- [21] <https://studentconsult.inkling.com/read/ralston-davidsons-principlespractice-medicine23e/chapter23/presentingproblemsinblood#81fe88ad51c947139b374f849c21c5b7> - dostupno 10.05.2023.
- [22] D. Lepur i suradnici, *Infektologija*. Zagreb: Naklada slap; 2018. str.448-485
- [23] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M., Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Rana ciljno usmjerena terapija u liječenju teške sepse i septičkog šoka. *N Engl J Med*. 8. studenog 2001.; 345 (19): 1368-77
- [24] M. Turčić, A. Maljković, Prednosti i postupak primjene Prismaflex aparata u jil-u Slavenskog Broda, travnja 2018. godine, Available from: <https://sep.hr/prednosti-i-postupak-primjene-prismaflex-aparata-u-jil-u>, - dostupno 3.4.2023
- [25] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644–55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644
- [26] <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=12695> - dostupno 24.04.2023
- [27] <https://www.cdc.gov/sepsis/what-is-sepsis.html> dostupno 24.04.2023
- [28] A.Perner, AC.Gordon, D. De-Backer, G.Dimopoulos, J. Russell, J.Lipman J et al. Sepsa: granice u dijagnostici, reanimaciji i antibiotskoj terapiji. *Intenzivna njega Med*. 2016.; 42 (12): str.1958–1969.
- [29] I. Kuzman, *Infektologija*, Medicinska naklada, Zagreb, str.135-140, 2012

- [30] Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B., CUB-Réa mreža. Trenutna epidemiologija septičkog šoka: mreža CUB-Réa. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. srpnja 2003.; 168 (2): str.165-72.
- [31] Pietropaoli, AP; Pogled, LG; Oakes, D.; Fisher, SG Spolne razlike u smrtnosti kod bolesnika s teškom sepsom ili septičkim šokom. *Gend. Med.* **2010.**, 7, str.437–422. <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/3/746> dostupno 02.07.2023.
- [32] Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Učestalost i mortalitet teške sepse u kirurških bolesnika intenzivnog liječenja: utjecaj spola bolesnika na tijek i ishod bolesti. *Intenzivna njega Med.* 2000; 26 (2): str. 167–172 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641283> dostupno 02.07.2023
- [33] Yu Y, Xu D, Fu S, et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care* 2020; 24(1): 219.
- [34] <https://hrcak.srce.hr/file/357333> dostupno 03.07.2023.
- [35] https://mz.ks.gov.ba/sites/mz.ks.gov.ba/files/34_vodic_za_sprjecavanje_i_suzbijanje_bolnickih_infekcija.pdf - dostupno 25.05.2023
- [36] Pierrakos C, Vincent JL. Biomarkeri sepse: pregled. *Crit Care.* 2010.; 14 (1): R15. doi: 10.1186/cc8872., - dostupno 13.6.2023
- [37] Naka T., Shinozaki M. Shinozaki; Kontinuirana nadomjesna bubrežna terapija. *Bubrezi i dijaliza.* 2000;48:617-21.
- [38] Paul M. Maggio; Bakterijemija, sepsa i septički šok, Available from: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=18164>
- [39] Š. Draganić; Upotreba Cytosorb metode u zbrinjavanju septičnih stanja u jedinicama intenzivne skrbi. Available from: <https://repositorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A2039/datastream/PDF/view> - dostupno 10.6.2023.
- [40] <https://sveznalica.zvu.hr/islandora/object/zvu:4144> - dostupno 25.05.2023.
- [41] Potere N., Valeriani E., Candeloro M., Tana M., Porreca E., Abbate A., et al. Akutne komplikacije i mortalitet u hospitaliziranih bolesnika s koronavirusnom bolešću 2019: sustavni pregled i meta-analiza. *Crit Care.* 2020.; 24 :389. doi: 10.1186/s13054-020-03022-1.
- [42] Á. Estella, P. Vidal-Cortés, A. Rodríguez, D. Andaluz Ojeda, I. Martín-Loeches; Management of infectious complications associated with coronavirus infection in severe patients admitted to ICU, Received 2021 Feb 22; Accepted 2021 Apr 17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8382590/>

- [43] Mohamad G. Fakih, Angelo Bufalino: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, central-line-associated bloodstream infection (CLABSI), and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): The urgent need to refocus on hardwiring prevention efforts, Published online 2021 Feb 19. doi: 10.1017/ice.2021.70 Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007950/>
- [44] M. Mahendra, B. S. Jayaraj K. S. Lokesh S. K. Chaya, Antibiotic Prescription, Organisms and its Resistance Pattern in Patients Admitted to Respiratory ICU with Respiratory Infection in Mysuru 2018 Apr;22(4):223-230. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5930525/>
- [45] W. Duszynska, A. Litwin, S. Rojek; Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wroclaw, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study, 2018; 11: 629–635. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2096494/>
- [46] Ibrahim EH., Sherman G., Ward S. Fraser, VJ. Kollef, MH, The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000; 118: 146-155. Available from : [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)63135-9/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)63135-9/fulltext)
- [47] S. Kundu, S. Tabassum R. Kumar: A perspective on sepsis pathogenesis, biomarkers and diagnosis: A concise survey, 04 May 2020, Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds3.10089#mds310089-bib-0102>
- [48] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Globalna, regionalna i nacionalna incidencija i mortalitet od sepse, 1990.-2017.: analiza za studiju Globalnog tereta bolesti. *Lancet* (London, Engleska). 2020;395(10219):200-11.
- [49] Shankar-Hari, M.; Phillips, GS; Levy, ML; Seymour, CW; Liu, VX; Deutschman, CS; Angus, DC; Rubenfeld, GD; Singer, M.; Zadatak definicija sepse, F. Razvijanje nove definicije i procjena novih kliničkih kriterija za septički šok: za treće međunarodne konsenzusne definicije za sepsu i septički šok (Sepsis-3). *JAMA* 2016 , 315 , str. 775-787.
- [50] I.Lakbar, S.Einav, N. Lalevée , I.Martin-Loeches , Interactions between Gender and Sepsis—Implications for the Future 2023 Mar; 11(3): 746.

14. Popis grafova

Grafikon br.10.4.1.2. Broj pacijenata oboljelih od sepse prema godinama života prikazani histogramom

Grafikon br.10.4.1.4. Broj pacijenata u Jedinici intenzivnog liječenja oboljeli od sepse po promatranim godinama (n = 431)

Grafikon br.10.4.1.6. Broj pacijenata oboljelih od sepse prema ishodištu infekcije i prema promatranim godinama prikazani višestrukim stupcima (n = 431)

Grafikon br.10.4.1.7. Postotak dijaliziranih pacijenata sa sepsom i postotak Covid 19 pozitivnih pacijenata prikazani sa dva strukturna stupca (n = 431)

Grafikon br.10.4.1.8. Postotak umrlih pacijenata oboljelih od sepse prema spolu i prema dobi (n = 431)

15. Popis tablica

Tablica br.2.2.1. Rizični čimbenici za nastanak sepse

Tablica br.5.1. Uobičajena mjesta infekcije i uzročni mikroorganizmi

Tablica br.6.1. Osnovni kriteriji jakog upalnog odgovora

Tablica br.7.1.1. Dijagnostičke pretrage u septičnih bolesnika

Tablica br.8.4.1. Empirijsko liječenje sindroma sepse

Tablica br.8.8.1. Opće liječenje kritično bolesnog bolesnika sa sepsom i septičkim šokom

Tablica br.10.4.1.1. Podaci o spolu i dobi pacijenata hospitaliziranih u Jedinici intenzivnog liječenja Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica između 2019. i 2022. godine (n = 431)

Tablica br.10.4.1.3. Podaci o hospitalizaciji pacijenata u Jedinici intenzivnog liječenja Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica između 2019. i 2022. godine (n = 431)

Tablica br.10.4.1.5. Podaci o liječenju pacijenata zbog sepse u Jedinici intenzivnog liječenja - prema glavnoj dijagnozi, uzročniku sepse, ishodištu sepse, dijalizi, Covid 19 i prema ishodu liječenja (n = 431)

Tablica br.10.4.2.1. Rezultati usporedbe medijana za dob oboljelih pacijenata pomoću Mann-Whitneyevog U testa (n = 431)

Tablica br.10.4.2.2. Rezultati hi-kvadrat testova (n = 431)

Tablica br.10.4.2.3. Pacijenti oboljeli od sepse prema ishodištu infekcije i prema promatranjoj godini (n = 431)

Tablica br.10.4.2.4. Pacijenti oboljeli od sepse prema uzročniku sepse i prema promatranjoj godini (n = 431)

Tablica br.10.4.2.5. Rezultati testova usporedbe dvije, tri ili četiri proporcije (n = 431)

16. Popis slika

Slika br.2.1. Definicija sepse, teške sepse i septičkog šoka

Slika br. 2.2. Međudnos između sindroma sistemskog upalnog odgovora (SIRS), sepse i infekcije (Bone et al., 1992.) i moderne definicije sepse-3

Slika br. 2.3.1. Izvori infekcije sepse

Slika br. 8.9.1. Dijagram Prismaflexa

17. Prilozi

**OPĆA BOLNICA
"DR TOMISLAV BARDEK"
KOPRIVNICA**

KLASA: 053-02/23-01/12
URBROJ: 2137-84-01-23-2
U Koprivnici, 22.02.2023. godine

Na temelju članka 37. stavka 7. Statuta Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica, Etičko povjerenstvo Opće bolnice "Dr. Tomislav Bardek" Koprivnica na 31. sjednici održanoj 22.02.2023. godine donijelo je sljedeću:

O D L U K U

I.

Mihaeli Kosec, bacc.med.techn., odobrava se korištenje podataka u svrhu izrade diplomskog rada pod nazivom: *“Učestalost nastanka, uzroci i liječenje sepse u jedinici intenzivnog liječenja”*.

II.

Ova Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Obrazloženje:

Mihaela Kosec, bacc.med.techn., dostavila je Etičkom povjerenstvu Zamolbu, KLASA:053-02/23-01/12, URBROJ:15-23-1, a za odobrenjem korištenje podataka u svrhu izrade diplomskog rada pod nazivom: *“Učestalost nastanka, uzroci i liječenje sepse u jedinici intenzivnog liječenja”*.

Etičko povjerenstvo na temelju glasovanja jednoglasno je odobrilo navedeno korištenje podataka.

Etičko povjerenstvo napominje da se Etičkom povjerenstvu **nakon završenog istraživanja dostavi informacija o prikupljenim rezultatima.**

Predsjednik Etičkog povjerenstva:

Stjepan Gašparić, dr.med., subspecialist traumatologije



Dostaviti:

1. Mihaela Kosec, bacc.med.techn., E-mail: mihaelakosec28@gmail.com
2. Stjepan Gašparić, dr.med., subspecialist traumatologije – predsjednik Povjerenstva
3. Prim.prof.dr.sc. Elizabeta Horvatić, dr.med., specijalistica patološke anatomije
4. Mirna Zagrajski-Brkić, dr.med., subspecialistica psihoterapije
5. Ivica Stanišić, dr.med., subspecialist ginekološke onkologije
6. Željka Bakliža, dr.med., subspecialistica kardiologije
7. Ruža Evačić, mag.med.techn.
8. Nikolina Puc Obleščuk, spec. med. biokemije i laboratorijske medicine
9. Melita Kuharić, dipl.iur.
10. Vlč. Davor Šumandl
11. Pismohrana