

# UTJECAJ RANE PRIMJENE ANTIBIOTSKE TERAPIJE U ODJELU HITNE MEDICINE NA DULJINU I ISHOD LIJEČENJA BOLESNIKA SA SEPSOM I SEPTIČNIM ŠOKOM: rad s istraživanjem

---

**Radeljak, Marko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:768510>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
MENADŽMENT U SESTRINSTVU

Marko Radeljak

UTJECAJ RANE PRIMJENE ANTIBIOTSKE TERAPIJE U ODJELU HITNE MEDICINE  
NA DULJINU I ISHOD LIJEČENJA BOLESNIKA SA SEPSOM I SEPTIČNIM ŠOKOM:

rad s istraživanjem

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF  
NURSING MANAGMENT

Marko Radeljak

INFLUENCE OF EARLY APPLICATION OF ANTIBIOTIC THERAPY IN THE  
DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICINE ON THE LENGTH AND OUTCOME OF  
TREATMENT OF PATIENTS WITH SEPSIS AND SEPTIC SHOCK: research  
Master thesis

Rijeka, 2022.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivan Bubić, dr, med.

Diplomski rad obranjen je dana 20.10.2022. na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Irena Slavuljica, dr. med.
2. Suzana Vidrih, mag. med. techn.
3. prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.

## Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

## Opći podatci o studentu:

|                        |  |
|------------------------|--|
| Sastavnica             | Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci |
| Studij                 | Menadžment u sestrinstvu                           |
| Vrsta studentskog rada | Diplomski rad                                      |
| Ime i prezime studenta | Marko Radeljak                                     |
| JMBAG                  | 62060360   |

## Podatci o radu studenta:

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Naslov rada                   | UTJECAJ RANE PRIMJENE ANTIBIOTSKE TERAPIJE U ODJELU HITNE MEDICINE NA DULJINU I ISHOD LIJEČENJA BOLESNIKA SA SEPSOM I SEPTIČNIM ŠOKOM |
| Ime i prezime mentora         | Ivan Bubić  |
| Datum predaje rada            | 10.10.2022.   |
| Identifikacijski br. podneska | 36505743  |
| Datum provjere rada           | 14.10.2022.   |
| Ime datoteke                  | Radeljak diplomski  |
| Veličina datoteke             | 1,38 M  |
| Broj znakova                  | 24687   |
| Broj riječi                   | 4079  |
| Broj stranica                 | 30  |

## Podudarnost studentskog rada:

|                 |    |
|-----------------|----|
| Podudarnost (%) | 6% |
|-----------------|----|

## Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

|  |  |
|--|--|
| Mišljenje mentora                                |  |
| Datum izdavanja mišljenja                        | 14.10.2022.  |
| Rad zadovoljava uvjete izvornosti                | <input checked="" type="checkbox"/>  |
| Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti             | <input type="checkbox"/>   |
| Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno) | Rad je napisan sukladno pravilima pisanja diplomskog rada te sadrži sve potrebne elemente izvornog istraživanja. |

Datum  
14.10.2022.

Potpis mentora

*Ivan Bubić*



Sveučilište u Rijeci • Fakultet zdravstvenih studija  
University of Rijeka • Faculty of Health Studies  
Viktora Cara Emina 5 • 51000 Rijeka • CROATIA  
Phone: +385 51 688 266  
www.fzsri.uniri.hr

Rijeka, 28.7.2022.

### Odobrenje nacrtu diplomskog rada

Povjerenstvo za završne i diplomske radove Fakulteta zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci  
odobrava nacrt diplomskog rada:

UTJECAJ RANE PRIMJENE ANTIBIOTSKE TERAPIJE U ODJELU HITNE MEDICINE NA  
DULJINU I ISHOD LJEČENJA BOLESNIKA SA SEPSOM I SEPTIČNIM ŠOKOM: rad s  
istraživanjem

INFLUENCE OF EARLY APPLICATION OF ANTIBIOTIC THERAPY IN THE  
DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICINE ON THE LENGTH AND OUTCOME OF  
TREATMENT OF PATIENTS WITH SEPSIS AND SEPTIC SHOCK: research

Student: Marko Radeljak  
Mentor: izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija  
Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu

Povjerenstvo za završne i diplomske radove

Potpredsjednik Povjerenstva

Prof. dr. sc. Gordana Starčević Klasan, dr. med.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem cijeloj obitelji, ponajviše svojoj partnerici Brigiti, na podršci i pomoći za vrijeme studiranja. Također zahvala i mentoru izv. prof. dr. sc. Ivanu Bubiću, dr. med. na savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| <b>SAŽETAK</b> .....                                       | I  |
| <b>SUMMARY</b> .....                                       | II |
| <b>1. UVOD</b> .....                                       | 1  |
| <b>2. EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA, KLINIČKA SLIKA</b> ..... | 3  |
| 2.1. <i>Epidemiologija</i> .....                           | 3  |
| 2.2. <i>Etiologija</i> .....                               | 4  |
| 2.3. <i>Klinička slika</i> .....                           | 4  |
| <b>3. CILJ I HIPOTEZE</b> .....                            | 6  |
| <b>4. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE</b> .....           | 6  |
| 4.1. <i>Ispitanici</i> .....                               | 6  |
| 4.2. <i>Postupak i instrumentarij</i> .....                | 6  |
| 4.3. <i>Statistička obrada podataka</i> .....              | 7  |
| 4.4. <i>Etički aspekti istraživanja</i> .....              | 7  |
| <b>5. REZULTATI</b> .....                                  | 8  |
| <b>6. RASPRAVA</b> .....                                   | 17 |
| <b>7. ZAKLJUČAK</b> .....                                  | 18 |
| <b>LITERATURA</b> .....                                    | 19 |
| <b>ŽIVOTOPIS</b> .....                                     | 21 |



## SAŽETAK

Sepsa i septični šok spadaju u životno-ugrožavajuća stanja koja su povezana s visokom stopom komplikacija, dugotrajnim liječenjem i visokom smrtnošću (20%) te predstavljaju veliki javnozdravstveni problem. Patofiziološku podlogu sepse čini poremećaj regulacije domaćinovog odgovora na infekciju, dok je septični šok oblik sepse koji je karakteriziran disfunkcijom cirkulacije, staničnih i metaboličkih procesa uz razvoj više organskog zatajivanja (1). Javnozdravstvene multicentrične studije 2017. godine pokazale su povišenje incidencije sepse za 10% u periodu od 2009. do 2014. godine, što autori objašnjavaju višom životnom dobi bolesnika, primjenom dugotrajne imunosupresivne terapije, razvojem rezistentnih bakterija, ali i većom stopom ranog prepoznavanja sepse i češćem postavljanju dijagnoze. Dijagnosticiranje i početno liječenje moraju započeti odmah po dolasku bolesnika u objedinjeni hitni bolnički prijem (OHBP), uključuju opskrbu, monitoriranje, potporno i ciljano liječenje. Novija klinička praksa usmjerena je ka ranij primjeni antibiotske terapije kao jednog od čimbenika poboljšanja ishoda i smanjenja duljine liječenja ove skupine bolesnika (protokol prvog sata SSC-a – *Surviving Sepsis Campaign* iz 2016. godine). Sukladno navedenim smjericama empirijska antibiotska terapija trebala bi biti započeta već prilikom prepoznavanja sepse i septičnog šoka kao stanja (2).

U ovom retrospektivnom istraživanju smo pratili kvalitetu liječenja bolesnika sa sepsom i/ili septičkim šokom te smo procijenili utjecaj rane primjene empirijske antibiotske terapije na preživljenje te trajanje liječenja septičnih bolesnika koji su inicijalno obrađeni u OHBP-u te kasnije liječeni na nekom od odjela intenzivnog liječenja ili intenzivne njege Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka u razdoblju od 1.7.2018. do 30.11.2019. godine. Bolesnici su bili razvrstani u dvije skupine, oni u kojih je liječenje antibiotskom terapijom započeto već u OHBP-u te oni kod kojih je takva terapija započeta po prijemu na odjel te će se usporediti preživljenje i duljina trajanja liječenja između ove dvije ispitivane skupine bolesnika.

Ključne riječi: antibiotska terapija, sepsa, septični šok

## **SUMMARY**

Sepsis and septic shock are life-threatening conditions that are associated with a high rate of complications, long-term treatment and high mortality (20%) and represent a major public health problem. The pathophysiological basis of sepsis is a disturbance in the regulation of the host's response to infection, while septic shock is a form of sepsis characterized by dysfunction of circulation, cellular and metabolic processes with the development of multiple organ failure (1). Public health multicenter studies in 2017 showed a 10% increase in the incidence of sepsis in the period from 2009 to 2014, which the authors explain by the older age of patients, the use of long-term immunosuppressive therapy, the development of resistant bacteria, but also a higher rate of early recognition of sepsis and more frequent establishing a diagnosis. Diagnosing and initial treatment must begin immediately upon arrival of the patient in the emergency department (ER), and include provision, monitoring, supportive and targeted treatment. Newer clinical practice is directed towards the early application of antibiotic therapy as one of the factors for improving the outcome and reducing the length of treatment for this group of patients (protocol of the first hour of the SSC - Surviving Sepsis Campaign from 2016). According to the stated guidelines, empiric antibiotic therapy should be started as soon as sepsis and septic shock are recognized as conditions (2).

In this retrospective study, we monitored the quality of treatment of patients with sepsis and/or septic shock and evaluate early application of empiric antibiotic therapy on the survival and duration of treatment of septic patients who were initially treated in ER and later treated in one of the intensive care unitse of the Rijeka Clinical Hospital Center (CHC) in the period from July 1, 2018. until November 30, 2019. The patients were classified into two groups, those in whom antibiotic therapy was started already in the ER and those in whom such therapy was started upon admission to the department, and the survival and length of treatment between these two groups of patients will be compared.

Keywords: antibiotic therapy, sepsis, septic shock

## UVOD

Definiciju sepse teško je dati te se ona mijenjala tijekom vremena pokušavajući o približiti o kakvom stanju se radi. Tako je sepsa definirana kao životno ugrožavajuće stanje sa zatajenjem organa uzrokovano neadekvatnim odgovorom organizma domaćina na infekciju. O teškoj sepsi govorimo kada je kombinirana sa zatajivanjem organa ili znakovima hipoperfuzije poput oligurije, acidoze i poremećaja svijesti, dok septični šok možemo definirati kao poremećaj krvotoka kod sepse, praćenog hipotenzijom i smanjenom perfuzijom organa koji za posljedicu ima značajni porast smrtnosti(1,3).

Termin „sepsa“ prvi je upotrijebio Hipokrat 400 godina pr. Kr. kao pojam koji se odnosi na raspadanje organskih tvari. Celsus i Galen prvi opisuju značajke upalnog procesa kao otok, crvenilo, povišena tjelesna temperatura, bolnost i ispad funkcije. Njemački bakteriolog i internist Hugo Schottmueller 1914. godine dolazi do zaključka da je sepsa uzrokovana patogenim mikroorganizmima koji su ušli u krvotok te na taj način uzrokovali prekomjernu sistemsku upalnu reakciju (4). Pojam sepsa se koristi kod bolesnika sa simptomatskom bakterijemijom (prisutnost bakterija u krvi), bilo da se radi ili ne radi o zatajivanju organa dok septični šok predstavlja poremećaj cirkulacije uzrokovanog sepsom (5).

Sumnja da je pacijent u stanju sepse postavlja se na temelju različitih simptoma kao što su povišena ili snižena tjelesna temperatura, ubrzan rad srca, povišena frekvencija disanja, povišenih ili sniženih leukocita u laboratorijskim nalazima i slično, a smrtnost iznosi i do 60% (5).

Multicentrične studije su 2017. godine pokazale povišenje incidencije sepse za 10% u periodu od 2009. do 2014. godine, što autori objašnjavaju visokom životnom dobi bolesnika, primjenom dugotrajne imunosupresivne terapije, razvojem rezistentnih oblika bakterija, ali i većom stopom ranog prepoznavanja sepse i češćim postavljanjem dijagnoze (2). Učestalost pojave sepse u bolesnika raste posljednjih desetak godina te je stoga jedan od najčešćih razloga hospitalizacije bolesnika. Novi protokoli u liječenju sepse doveli su do poboljšanja ishoda liječenja sepse, a naglasak je na ranom otkrivanju i ranoj primjeni adekvatne antibiotske terapije. Sepsa je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema u svijetu danas i jedna od najtežih komplikacija u liječenju bolesnika na bolničkom liječenju, a kako se radi o bolesti koja je se pogoršava u kratkom vremenskom periodu, njezino rano dijagnosticiranje i primjena adekvatne antibiotske

terapije tijekom obrade u hitnim bolničkim prijemima su čimbenici koji utječu na pozitivan ishod liječenja (6).

Dijagnosticiranje je tek početak budući da pristup obradi i liječenju bolesnika sa sumnjom na sepsu zahtjeva odgovaranje na nekoliko pitanja:

- Koji čimbenici rizika prisutni
- Koji je najočekivaniji uzročnik
- Koje je mjesto ulaska uzročnika
- Kolika je proširenost infekcije
- Jesu li prisutni znakovi oštećenja organa (teška sepsa)
- Jesu li prisutni znaci poremećaja cirkulacije

Iako je pojam sepsa povezan s težim oblicima bakterijskih infekcija, klinička slika sepse i septičnog šoka pojavljuju se i kod bolesnika sa sistemskim gljivičnim infekcijama, tuberkulozom, kao i kod bolesnika s parazitarnim infekcijama, dok se sistemska virusna infekcija u novorođenačkoj dobi, a i druge teške virusne infekcije mogu manifestirati poput sepse (7).

## 1. EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA, KLINIČKA SLIKA

### 1.1. Epidemiologija

Sepsa je stanje koje se može manifestirati u svim dobnim skupinama iako se češće javlja kod osoba starije životne dobi i novorođenčadi i vrlo je čest uzrok oboljenja i smrtnosti u svijetu. Smrtnost je povezana s težinom kliničke slike, zahvaćenosti pojedinih organa i organskih sustava, mehanizmom nastanka bolesti, cirkulatornim poremećajima i na kraju sa samim uzročniku sepse. Lošija prognoza ishoda liječenja je u koliko se radi o više organskoj zahvaćenosti, sniženoj tjelesnoj temperaturi, leukopeniji u laboratorijskim nalazima, ukoliko se radi o imunokompromitiranom bolesniku i sl. (7).

Prema novijim podacima učestalost pojave sepse je više 30 milijuna slučajeva godišnje u svijetu, a potencijalni smrtni ishod se očekuje kod više od 5 milijuna osoba godišnje. Zbog toga od početka 1990. godine međunarodni stručnjaci rade na načinu kako da se ovaj javno zdravstveni problem u svijetu smanji s ciljem smanjenja smrtnost za 25%. Njihov je zadatak bio razvijanje protokola, podizanje svjesnosti zdravstvenih djelatnika o sepsi, ubrzavanje vremena za postavljanje dijagnoze te rano započinjanje adekvatne antibiotske terapije (4,8). Podatci američkog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*eng. Centers for Disease Control and Prevention – CDC*), procjenjuju da je prije izbijanja COVID-19 pandemije početkom 2020. godine, 1.7 milijuna odraslih u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) oboljelo od sepse što je rezultiralo s nešto manje od 270 000 smrti godišnje (9).

Teški oblici sepse javljaju se kod otprilike svakog desetog bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), a povezani su s 28-dnevnim smrtnim ishodom koji se kreće od 20% do 55%. Čimbenici rizika za razvoj teškog oblika sepse su visoka životna dob, korištenje imunosupresivne terapije te imunokompromitiranost bolesnika (maligna oboljenja, infekcija virusom HIV-a, kronična bubrežna bolest) (5).

## 1.2. Etiologija

Etiološki sepsu možemo podijeliti na primarnu i sekundarnu. Primarna sepsa je ona kod koje se ne zna mjesto ulaska uzročnika ili je uzročnik smješten unutar krvotoka, dok kod sekundarne sepse postoji vidljivo žarište infekcije te se tako može pretpostaviti da je od tuda vrlo vjerojatno došlo do proboja bakterija u krvotok.

Ako se u obzir uzme mjesto nastanka sepse, tada sepsu možemo podijeliti na onu koja je nastala izvan bolnice i na bolničku sepsu. Trećinu svih uzročnika sepse čine enterobakterije od kojih je najučestalija *Escherichia coli*, najčešće kao posljedica urinarnih infekcija i to kod više od polovice bolesnika. Drugi najčešći uzročnici sepse su *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, dok u pedijatrijskoj populaciji najveći broj sepsi uzrokuje *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*. Ako govorimo o bolničkim sepsama, tada je udio gram negativnih bakterija (enterobakterije i pseudomonasi) znatno veći i njihov udio kreće se od 50-70%. U novije vrijeme sve češći uzročnici su koagulaza-negativni mikroorganizmi, od kojih se najviše izdvajaju meticilin-rezistentni stafilokoki i kandida, koji se javljaju kao uzročnici sepse nakon kirurških zahvata, kod bolesnika u terminalnoj fazi zloćudnih bolesti te time sepsa postaje glavni indirektni uzrok smrti takvih bolesnika. Kao glavni uzročnik sepse kod bolesnika sa malignim oboljenjem, bolesnika sa akutnom mijeloičnom leukemijom ili kod bolesnika koji su pretrpjeli opsežne opekline izdvaja se pseudomonas.

Direktni ulazak mikroorganizama u krvotok putem perifernog ili centralnog venskog puta također mogu rezultirati sepsom i septičnim šokom, a također sepsom može rezultirati i ruptura trbušnih organa ili organa u zdjelici (10).

## 1.3. Klinička slika

Kliničku sliku sepse čine tresavica, povišena tjelesna temperatura, ubrzano disanje te ubrzani puls. Također, veoma je bitna i dinamika u laboratorijskim nalazima. Tahipneja i hiperventilacija bolesnika mogu biti prvi simptomi sepse, na što se mora obratiti posebna pozornost kod bolesnika s visokim čimbenicima rizika od nastanka sepse. Uz povišenu tjelesnu temperaturu, sepsa se može manifestirati i hipotermijom (kada tjelesna temperatura iznosi manje od 36°C), što je loš znak za krajnji ishod liječenja.

Septični šok predstavlja najteži oblik sepse sa smrtnošću u oko 60% bolesnika. Pod šokom se podrazumijeva stanje kada usprkos adekvatnoj intravenskoj primjeni tekućina ne dolazi do oporavka sistoličkog krvnog tlaka te se on zadržava ispod 90 mmHg (5).

Dijagnostičke pretrage na osnovu kojih postavljamo dijagnozu sepse i koje su neophodne uključuju:

- Kompletnu krvnu sliku
- C – reaktivni protein (CRP)
- Glukoza
- Elektroliti
- Acidobazni status
- Laktati
- Parametri bubrežne funkcije – ureja i kreatinin
- Radiogram grudnih organa
- Kvalitativni pregled urina
- Testovi koagulacije
- Lumbalna punkcija kod bolesnika s poremećajem stanja svijesti
- Hemokulture aerobno i anaerobno
- Urinokulture

Kako su opći znakovi sepse nespecifični potrebno je tragati za znakovima etiologije sepse, tj. tragati za žarišnom infekcijom. Aktivno treba istražiti znakove više organskog zatajivanja. Cilj je dokazati uzročnika bolesti, proširenost bolesti, zahvaćenost organskih sustava te na kraju odrediti da li se radi o sepsi, teškoj sepsi ili o septičnom šoku. (5)

## **2. CILJ I HIPOTEZE**

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je procijeniti utjecaj rane primjene empirijske antibiotske terapije u pacijenata sa sepsom i septičnim šokom na ishod liječenja, a obrađenih u objedinjenom hitnom bolničkom prijemu (OHBP) Kliničkog bolničkog centra Rijeka (KBC Rijeka) u razdoblju od 1.1.2018. do 30.11.2019.

Primarna hipoteza ispitivanja je da rana primjena antibiotika pozitivno utječe na preživljenje bolesnika sa sepsom i/ili septičnim šokom.

Druga hipoteza je da rana primjena antibiotske terapije kod bolesnika smanjuje ukupno trajanje liječenja.

## **3. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE**

### *3.1. Ispitanici*

U istraživanje su bili uključeni svi punoljetni bolesnici koji su obrađeni u OHBP-u i hospitalizirani u KBC Rijeka pod dijagnozom sepse, urosepse i septičnog šoka u periodu od 1.1.2018. do 30.11.2019. godine.

### *3.2. Postupak i instrumentarij*

Podatci za istraživanje vađeni iz arhive bolničkog informatičkog sustava (BIS) tako što su u obzir uzeti bolesnici hospitalizirani na Odijele intenzivnog liječenja i intenzivne njege pod dijagnozama sepse, urosepse i septičnog šoka, a koji su obradu započeli u OHBP-u KBC-a Rijeka. Parametri koji su se prikupljali bili su: dob, spol, vrijeme prijema u OHBP, vrijeme uzorkovanja hemokultura i urinokultura, vrijeme primjene i vrsta prve (empirijske) doze antibiotske terapije, odjel na kojem je pacijent hospitaliziran, duljina trajanja hospitalizacije te ishod liječenja. Dodatno su se zbog usporedbe težine kliničkog stanja bolesnika pratile varijable vitalnih parametara prilikom dolaska i hospitalizacije (arterijski tlak, puls, saturacija, frekvencija disanja, diureza), stanje svijesti, laboratorijske (hematološke i biokemijske) vrijednosti markera sepse te mikrobiološki nalaz uzročnika sepse i septičnog šoka. Bolesnici su



bili razvrstani u dvije skupine, oni koji su primili antibiotsku terapiju tijekom obrade u OHBP te oni koju su istu primili na pojedinom odjelu po učinjenoj hospitalizaciji.

### *3.3. Statistička obrada podataka*

Statistička obrada podataka učinjena je primjenom deskriptivnih statističkih metoda kao što su aritmetička sredina i standardna devijacija. Pomoću *Hi*-kvadrat i t-testa testirati ćemo statističku značajnost za međusobno zavisne i nezavisne uzorke, dok smo Kaplan-Meierovom krivuljom prikazali preživljenje bolesnika.

### *3.4. Etički aspekti istraživanja*

Za provođenje istraživanja ishodovana je dozvola etičkog povjerenstva KBC Rijeka. Autor ovog diplomskog rada osobno je proveo istraživanje poštujući etička načela struke i odredbe Zakona od zaštiti prava pacijenata (11). Medicinski podaci koji su korišteni za istraživanje, korišteni su isključivo u svrhu ovog istraživanja. Osobni podaci ispitanika koji su bili uključeni u ovo retrospektivno istraživanje, nisu prikazivani u rezultatima istraživanja. Po završetku istraživanja, osobni podaci ispitanika spremljeni su na sigurni disk te im pristup ima isključivo istraživač.

#### 4. REZULTATI

Istraživanjem su prikupljeni i obrađeni podaci 106 bolesnika obrađenih u OHBP KBC Rijeka u periodu od 1.1.2018. do 30.11.2019. godine. Najmlađi bolesnik bio imao je 31 godinu, a najstariji bolesnik 92 godine. Prosječna starost bolesnika obrađenih pod dijagnozom sepse ili septičnog šoka bila je 76 godina. Prosječno vrijeme hospitalizacije, uzeći u izračun i bolesnike čija je hospitalizacija trajala 30 i više dana iznosila je 11 dana.

U odnosu na spol 57 ispitanika (54%) su činile osobe ženskog spola dok je muškaraca bilo 49 (46%) (Slika 1.)



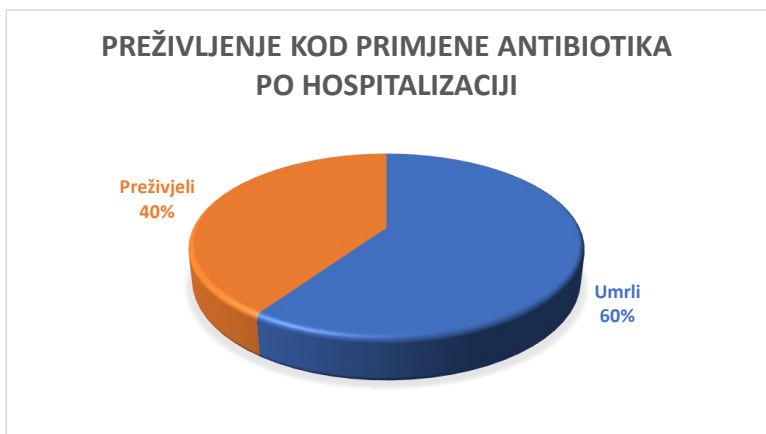
Slika 1.

Kod 59 bolesnika (56%) antibiotska terapija primijenjena je za vrijeme obrade u OHBP-u dok je kod 47 bolesnika (44%) antibiotska terapija primijenjena po hospitalizaciji bolesnika na odjel. (Slika 2.)



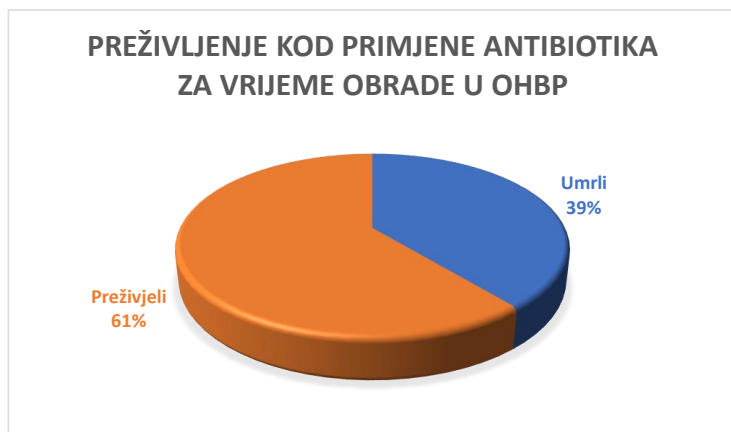
Slika 2.

Od 47 bolesnika kod kojih je antibiotska terapija primijenjena nakon obrade u OHBP, tj. po hospitalizaciji 28 bolesnika je preminulo (60%) . (Slika 3.)



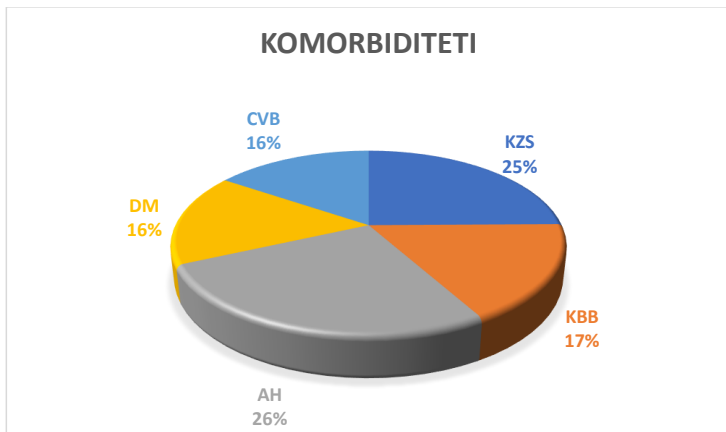
Slika 3.

Od 59 bolesnika kojih je antibiotik primijenjen za vrijeme obrade u OHBP, 36 bolesnika (61%) je preživjelo te je na kraju otpušteno s bolničkog liječenja. (Slika 4.)



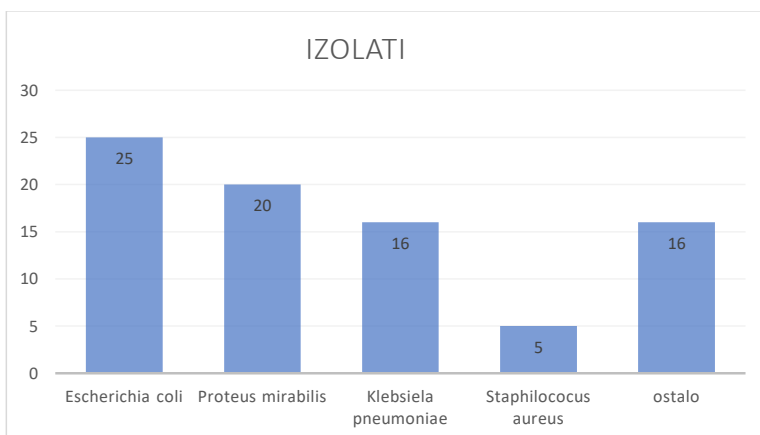
Slika 4.

Od pratećih komorbiteta koji su uzimani u razmatranje, najzastupljenija je arterijska hipertenzija koja je uočena kod 34 bolesnika (26%), zatim slijedi kronično srčano zatajenje koje je uočeno kod 32 bolesnika (25%). Od preostalih praćenih komorbiteta šećerna bolest uočena je kod 21 bolesnika (16%), cerebrovaskulna bolest otkrivena je kod 20 bolesnika (16%), dok je 22 bolesnika (17%) kao komorbitet imalo kroničnu bubrežnu bolest (Slika 5.)



Slika 5.

Najčešći izolirani uzročnik bila je *Escherichia coli* koja je pronađena u 25 bolesnika. Zatim slijede *Proteus mirabilis* koji je izoliran kod 20 bolesnika. Slijedi *Klebsiela pneumoniae* koja je izolirana kod 16 bolesnika i *Staphylococcus aureus* koji je izoliran kod 5 pacijenata. Ostali uzročnici izolirani su u uzorcima 16 bolesnika, dok je kod preostalih bolesnika, njih 24, uzorkovani materijal (hemokulture, urinokulture) ostao sterilan. (Slika 6.)



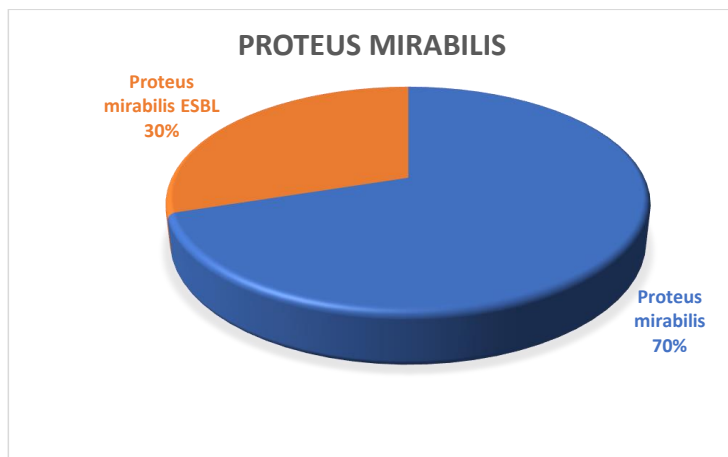
Slika 6.

Vrijedi spomenuti da je od 25 uzoraka u kojima je izolirana *Escherichia coli*, njih 6 (24%) bilo visoko rezistentni soj (ESBL). (Slika 7.)



Slika 7.

Visoko rezistentni *Proteus mirabilis* ESBL izoliran je u 6 od 14 uzoraka (30%). (Slika 8.)



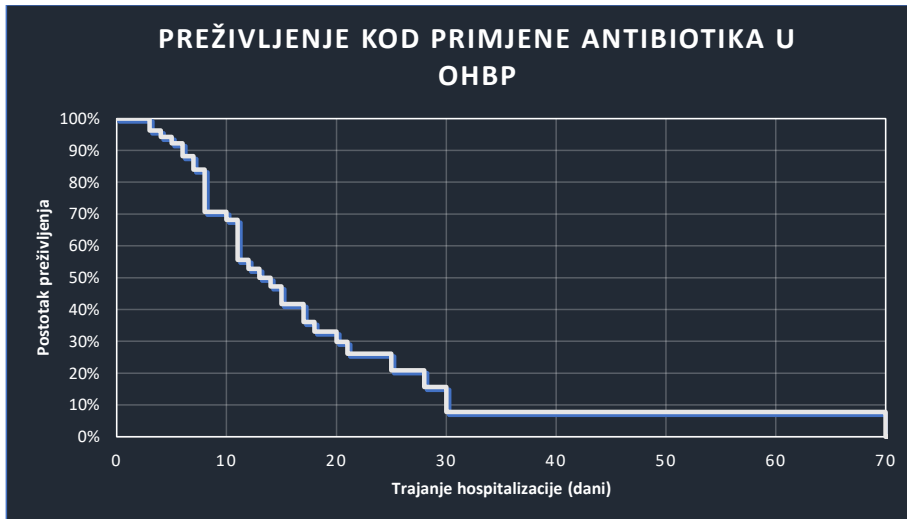
Slika 8.

Posebno treba zabrinuti podatak da je kod 7 (44%) od 16 uzoraka u kojima je izolirana *Klebsiella pneumoniae* nalaz bio pozitivan na ESBL soj. (Slika 9.)

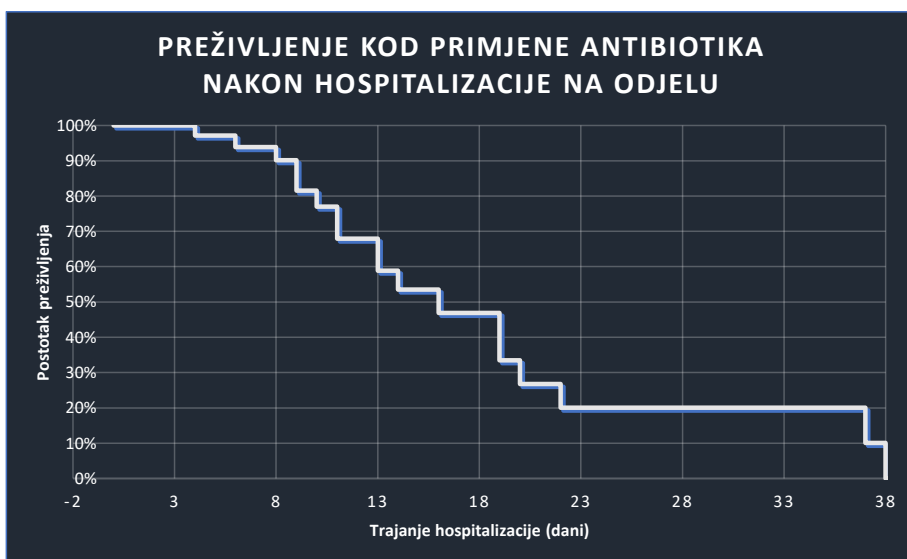


Slika 9.

Kaplan – Meierovom krivuljom prikazano je preživljenje bolesnika koji su primili antibiotsku terapiju i preživljenje bolesnika u kojih je antibiotska terapija primijenjena nakon obrade u OHBP. Vidljivo je da se uz primjenu antibiotske terapije preživljenje produkuje do čak 70 dana (iako je taj pacijent isključen iz statističke obrade podataka). Na slici 9. prikazana je krivulja preživljenja kod rane primjene antibiotske terapije, dok je na slici 10. prikazan postotak preživljenja po danima bez rane primjene antibiotske terapije.



Slika 9.



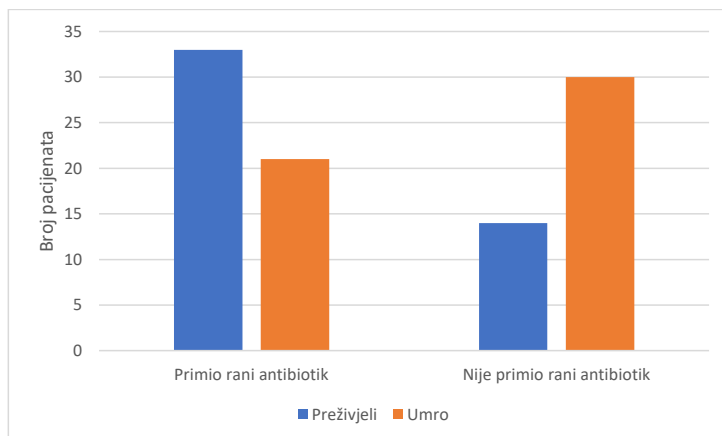
Slika 10.



Statističke analize su napravljene na uzorku od 100 ispitanika. 2 ispitanika nisu imali vrijednosti u varijabli duljina hospitalizacije, a četiri ispitanika su imali ekstremno visoke vrijednosti koje su iskrivile distribuciju podataka (koeficijent zakrivljenosti 4,28 prije isključivanja).

### 1. hipoteza - rana primjena antibiotika pozitivno utječe na preživljenje bolesnika sa sepsom i/ili septičnim šokom

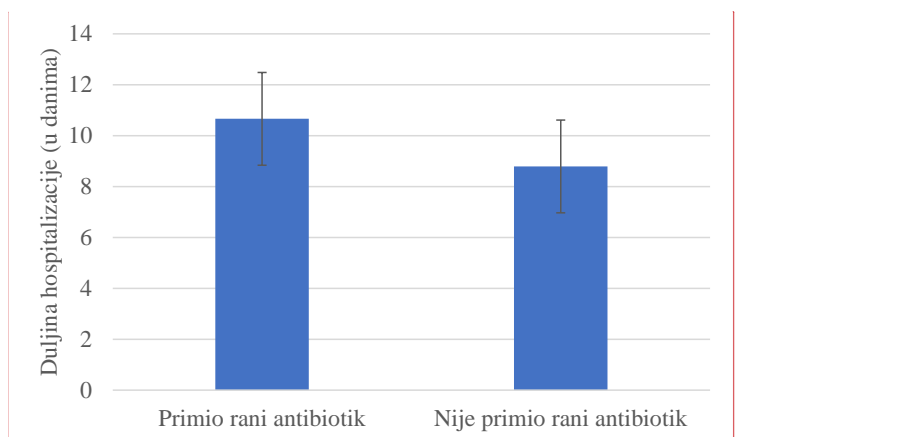
Hi-kvadrat testom testirali smo postoji li razlika u broju preminulih obzirom na činjenicu jesu li primili rani antibiotik. Ustanovljeno je da postoji statistički značajna razlika u broju preminulih i preživjelih pacijenata ( $\chi^2 = 7,20$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ). Kao što je vidljivo na Slici 11., u skupini pacijenata koji su primili rani antibiotik, veći je broj preživjelih u odnosu na broj umrlih dok je u skupini pacijenata koji nisu primili rani antibiotik, uzorak obrnut, odnosno više je umrlih nego preživjelih.



Slika 11.

## 2. Hipoteza - rana primjena antibiotske terapije kod bolesnika smanjuje ukupno trajanje liječenja

Druga hipoteza testirana je t-testom za nezavisne uzorke. Nije uočena statistički značajna razlika u duljini hospitalizacije pacijenata koji su primili ranu antibiotsku terapiju i onih koji nisu ( $t = 1,47$ ;  $df = 96$ ;  $p > 0,05$ ). Ipak, ponukani opažanjem da je dobivena razina statističke značajnosti prilično blizu granice od 5% ( $p < 0,15$ ), da smo imali ograničen broj ispitanika ( $N < 100$ ), da je više preminulih bilo u skupini koja nije dobila rani antibiotik te da se obrazac razlika među grupama, iako statistički ne-značajan kreće u očekivanom smjeru (Slika 12.) testirali smo praktičnu značajnost rezultata Cohenovom veličinom efekta (13). Razlika u hospitalizaciji između dvije grupe iznosi 0,29 standardnih devijacija, što Cohen kategorizira kao mali do srednji efekt.



Slika 12.

Obzirom na sve navedeno, možemo reći da je rana primjena antibiotske terapije povezana s kraćim vremenom hospitalizacije.

**Komentirano [MT1]:** Samo napomena, ovo su tzv. intervali pouzdanosti (ove okomite linije na vrhu stupaca). Nećeš to spominjati, ali evo, čisto da znaš ako netko pita...

## 5. RASPRAVA

Sepsa i septični šok predstavljaju uz politraumu, akutni koronarni sindrom i cerebrovaskularne incidente jedan od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu, uzrokujući smrt kod ¼ bolesnika. Iz tog razloga rano prepoznavanje sepse te rana primjena antibiotika za vrijeme obrade u hitnim bolničkim prijemima u prvim satima značajno poboljšavaju konačni ishod liječenja.

Vodeći se preporukama SSC-a, međunarodnim udruženjem Društva intenzivne medicine (SCCM, eng. *Society of Critical Care Medicine*) i Europskog društva intenzivne medicine ESCIM (eng. *European Society of Intensive Care Medicine*) čiji su napori posvećeni smanjenju smrtnosti od sepse, sepsa se smatra medicinskom hitnoćom, te s toga zahtjeva poduzimanje trenutnih mjere liječenja u prvim satima obrade. Preporuke SSC-a nalažu hitno zbrinjavanje bolesnika koje uz primjenu antibiotske terapije, uključuju i intravensku primjenu tekućina (kristaloidnih otopina). Intravenska primjena kristaloidnih otopina treba se započeti za vrijeme dok se istražuje uzrok sepse te za vrijeme čekanja laboratorijskih nalaza koji će pružiti bolji uvid u hemodinamski status bolesnika. SSC također definira da je vrijeme nastanka simptoma koje se uzima u obzir tzv. „nulti sat“, zapravo vrijeme kada je bolesnik primljen u hitni bolnički prijem, odnosno na vrijeme trijaže u odjelu hitne medicine ili vrijeme nastupa simptoma u nekoj drugoj ustanovi zdravstvene skrbi. Zahvaljujući ovakvom pristupu liječenju sepse i septičnog šoka, postiglo se da se značajno poboljšao ishod liječenja bolesnika, tj. preživljenje (12).

Provodeći ovo retrospektivno istraživanje potvrđene su postavljene hipoteze. Rezultati istraživanja su pokazali da je preživljenje bolesnika kod kojih je antibiotska terapija primijenjena za vrijeme obrade u OHBP 61%, dok je preživljenje kod bolesnika kod kojih je antibiotska terapija primijenjena po hospitalizaciji 40%. Uzimajući u obzir uzorak na kojem je provedeno ovo retrospektivno istraživanje, rezultati su u skladu sa ranijim istraživanjima koja su dokazala da rana primjena antibiotske terapije kod bolesnika sa sepsom smanjuje smrtnost i doprinosi pozitivnom ishodu liječenja (13).

Podatak koji nas mora posebno zabrinuti je da je sve veći broj bakterija rezistentno na postojeće antibiotike, što se može vidjeti i iz rezultata ovog istraživanja gdje je čak 45% izolirane *Klebsiella pneumoniae* multi rezistentni ESBL soj. Stoga je pravilno davanje i ciljana antibiotska terapija također važan čimbenik liječenja kako bi se povećalo preživljenje bolesnika i prebrodio problem sve veće rezistencije bakterija (13).

## 6. ZAKLJUČAK

Provodeći ovo retrospektivno istraživanje u svrhu izrade ovog diplomskog rada potvrđena je prva hipoteza, tj. da rana primjena antibiotske terapije za vrijeme obrade u OHBP pozitivno utječe na preživljenje bolesnika sa sepsom i septičnim šokom. Također je potvrđena druga hipoteza da rana primjena antibiotske terapije smanjuje vrijeme trajanja liječenja. Dobiveni rezultati u skladu su s ranijim istraživanjima. Rano prepoznavanje i rano započinjanje liječenja parenteralnom antibiotskom terapijom povećava preživljenje bolesnika sa sepsom i smanjuje duljinu trajanja liječenja u bolnici. Rastući broj rezistentnih bakterija na postojeće antibiotike veliki je javnozdravstveni problem te predstavlja izazov u liječenju bolesnika sa sepsom, stoga je racionalna upotreba antibiotika od velikog značaja kako bi u budućnosti imali na raspolaganju lijekove za liječenje bolesnika oboljelih od sepse (13).

## LITERATURA

1. Mirijello A, Tosoni A. New strategies for treatment of sepsis. *Med.* 2020;56(10):1–3.
2. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018;44:1400–26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5175-z>
3. Prkačin I, Cavić G, Bartolek-Hamp D. Bolesnik sa sepsom u jedinici hitne medicine. *Acta Medica Croat.* 2015;69(3):221–4.
4. Huang M, Cai S, Su J. Molecular Sciences The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. 2019; Available from: [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)
5. Baršić B, Krajinović V. Sepsa - patogeneza, klinička slika i liječenje. :39–42.
6. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM. Identifying Patients With Sepsis on the Hospital Wards. *Chest* [Internet]. 2017;151:898–907. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.020>
7. Van Vught LA, Klein Klouwenberg PMC, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT. *JAMA* [Internet]. 2016;315(14):1469–79. Available from: <https://jamanetwork.com/>
8. Purcarea A, Sovaila S. Sepsis, a 2020 review for the internist. *Rom J Intern Med.* 2020;58(3):129–37.
9. Jacobi J. The pathophysiology of sepsis-2021 update: Part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury.
10. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): A Prospective Study. *JAMA* [Internet]. 1995 Jan 11;273(2):117–23. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520260039030>
11. Zakon o zaštiti prava pacijenata [Internet]. Available from: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2004\\_12\\_169\\_2953.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2004_12_169_2953.html)

12. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med.* 2018;46(6):997–1000.
13. Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, Timsit J-F, Micek ST, Michelson AP, et al. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. 2020; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.TheCreativeCommonsPublicDomainDedicationwaiver

## ŽIVOTOPIS

Marko Radeljak rođen je 25. lipnja 1990. u Rijeci. Godine 2005. upisuje Medicinsku školu u Rijeci te 2009. stječe zanimanje medicinskog tehničara. Iste godine zapošljava se u KBC Rijeka gdje odrađuje pripravnički staž u trajanju od jedne godine, nakon čega zasniva radni odnos na mjestu medicinskog tehničara u OHBP. 2012. godine upisuje izvanredni stručni studij sestrinstva pri Medicinskom fakultetu u Rijeci, kasnije pri Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci. 2016. brani završni rad na temu *Hitno zbrinjavanje bolesnika sa akutnim krvarenjem iz gornjeg dijela probavnog sustava*. 2020. godine upisuje Sveučilišni diplomski studij sestrinstva, smjer menadžment u sestrinstvu.