

Lipidni profil bolesnika sa sepsom u jedinici intenzivnog liječenja

Zagorac, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:292749>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

Nikolina Zagorac

**LIPIDNI PROFIL BOLESNIKA SA
SEPSOM U JEDINICI INTENZIVNOG
LIJEČENJA**

Diplomski rad

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Nikolina Zagorac

**LIPIDNI PROFIL BOLESNIKA SA
SEPSOM U JEDINICI INTENZIVNOG
LIJEČENJA**

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren na Zavodu za pulmologiju i intenzivno liječenje internističkih pacijenata Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Lana Maričić, dr. med.

Neposredni voditelj: Damir Mihić, dr. med.

Rad ima 32 lista i 12 tablica.

ZAHVALE

Želim se zahvaliti svojoj mentorici doc. dr. sc. Lani Maričić na predloženoj temi, pomoći i podršci tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se dr. sc. Damiru Mihiću na pomoći prilikom prikupljanja podataka o ispitanicima.

Veliko hvala profesorici Kristini Kralik na pomoći prilikom statističke obrade podataka.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji koji su mi olakšali sve brige i nedaće tijekom cijelog školovanja te na bezuvjetnoj podršci i savjetima.

Hvala mojim prijateljima s fakulteta koji su mi uljepšali ovih šest godina i uz koje je sve bilo lakše.

Veliko hvala mom dečku Stjepanu na ogromnoj potpori, razumijevanju, ljubavi i što nikad nije sumnjao u mene.

SADRŽAJ

SADRŽAJ	I
POPIS KRATICA	II
1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija	1
1.2. Etiologija	1
1.3. Patofiziologija	2
1.3.1. Metabolizam lipida u sepsi	3
1.4. Klinička slika	4
1.5. Dijagnoza	5
1.5.1. Laboratorijska dijagnostika	6
1.5.2. Mikrobiološka dijagnostika	6
1.6. Liječenje	7
2. CILJ	8
3. ISPITANICI I METODE	9
3.1. Ustroj studije	9
3.2. Ispitanici	9
3.3. Metode	9
3.4. Statističke metode	10
4. REZULTATI	11
5. RASPRAVA	19
6. ZAKLJUČAK	24
7. SAŽETAK	25
8. SUMMARY	26
9. LITERATURA	27
10. ŽIVOTOPIS	32

POPIS KRATICA

ABI - akutna bubrežna insuficijencija

ACEI - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, engl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*

ALT – alanin aminotransferaza

ARB - blokatori receptora angiotenzina II, engl. *angiotensin II receptor blockers*

ASK - acetilsalicilna kiselina

AST – aspartat aminotransferaza

BIS - bolnički informacijski sustav

CARS – sindrom sistemskog antiupalnog odgovora, engl. *counter inflammatory response syndrome*

CRP – C–reaktivni protein

DAMPs – molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva, engl. *damage-associated molecular patterns*

DDP4 - dipeptidil peptidaze 4

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

GGT – gama-glutamiltransferaza

GLP-1 – glukagonu sličan peptid 1, engl. *glucagon-like peptide 1*

HDL – lipoprotein visoke gustoće, engl. *high-density lipoprotein*

HLA–DR – ljudski leukocitni antigen izotip DR, engl. *human leukocyte antigen DR isotype*

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

IL-1 – interleukin 1

IL-4 – interleukin 4

IL-6 – interleukin 6

IL-10 – interleukin 10

IL-33 – interleukin 33

KBC - klinički bolnički centar

LDL – lipoprotein male gustoće, engl. *low-density lipoprotein*

LPS – lipopolisaharid

LTA - lipoteihoična kiselina, engl. *lipoteichoic acid*

NET – neutrofilna izvanstanična zamka, engl. *neutrophil extracellular traps*

PAMPs – molekularni obrasci povezani s patogenom, engl. *pathogen – associated molecular patterns*

PCSK9 inhibitori – inhibitori proproteinske konvertaze suptilizinkeksin tipa 9 engl. *proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors*

PRR – receptor prepoznavanja uzorka, engl. *pattern recognition receptor*

SIRS – sindrom sustavnog upalnog odgovora, engl. *systemic inflammatory response syndrome*

SOFA – sekvencijalna procjena zatajenja organa, engl. *sequential organ failure assessment score*

TGF- β - transformirajući faktor rasta beta, engl. *transforming growth factor beta*

TNF- α - faktor tumorske nekroze alfa, engl. *tumor necrosis factor alpha*

VLDL – lipoprotein vrlo male gustoće, engl. *very low density lipoprotein*

qSOFA - brza sekvencijalna procjena zatajenja organa, engl. *quick sequential organ failure assessment score*

1. Uvod

1. UVOD

Sepsa je životno ugrožavajuće stanje koje nastaje kao posljedica disreguliranog upalnog odgovora organizma na mikrobu infekciju i dovodi do organske disfunkcije. Sekvencijalna procjena zatajenja organa (SOFA) i brza sekvencijalna procjena zatajenja organa (qSOFA) su standardizirani kriteriji koji se koriste za definiranje sepse u kliničkoj praksi. QSOFA kriterij obuhvaća tri elementa koja uključuju hipotenziju, tahipneju i poremećeno stanje svijesti te se primjenjuje za brzi probir bolesnika sa suspektnom infekcijom (1). SOFA kriterijski sustav se koristi za konačnu procjenu bolesnika i za određivanje stupnja organske funkcije. Rezultat se temelji na šest različitih vrijednosti, po jednoj za respiratorni, kardiovaskularni, bubrežni, jetreni, koagulacijski i neurološki sustav (2).

1.1. Epidemiologija

Sepsa je jedan od najčešćih razloga prijema i smrtnosti u jedinici intenzivnog liječenja. Najčešće obolijevaju osobe starije od 65 godina, imunokompromitirani i onkološki bolesnici te bolesnici s kroničnim bolestima poput šećerne bolesti i kardiomiopatije (3).

1.2. Etiologija

Prema mjestu nastanka, sepsa se dijeli na domicilnu (izvanbolničku) i hospitalnu sepsu. Gram-negativne enterobakterije su najučestaliji uzrok domicilnih sepsi, prvenstveno *Escherichia coli*. Takva sepsa je obično sekundarna i nastaje kao posljedica širenja infekcije iz mokraćnog sustava, a rjeđe ima izvorište u žučnom mjehuru i probavnom sustavu. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis* su ostali česti uzročnici izvanbolničke sepse. Hospitalne sepse su uzrokovane gram-negativnim bakterijama, ponajprije enterobakterijama i *Pseudomonas aeruginosa* (1, 4). Infekcije respiratornog sustava, poglavito, pneumonija, predstavljaju najčešće mjesto infekcije. Koža, središnji, probavni i mokraćni sustav predstavljaju ostale uobičajene izvore sepse (4).

1. Uvod

1.3. Patofiziologija

Patofiziologija sepse je složena i predstavlja upalni odgovor domaćina na mikrobnu infekciju koji započinje invazijom patogena u tkiva domaćina (1, 5). Urođeni imunološki odgovor ima ključnu ulogu u razvoju sepse koji započinje aktivacijom genski kodiranih receptora prepoznavanja uzorka (PRR) (5, 6). PRR su eksprimirani na različitim stanicama imunološkog sustava i brojim parenhimnim stanicama (6, 7). Osnovna je karakteristika PRR prepoznavanje PAMPs (engl. *pathogen-associated molecular patterns*), odnosno molekula koje čine patogene prepoznatljivim, a one obuhvaćaju lipopolisaharide, bakterijsku DNA, peptidoglikane i slično. Osim egzogenih molekula, PRR prepoznaju endogene molekule DAMPs (engl. *damage-associated molecular patterns*) koje nastaju oštećenjem stanica domaćina, a takve molekule mogu biti proteini toplinskog šoka, histoni, DNA, mitohondrijska DNA i IL-33 (6, 8). Aktivacija PRR pokreće složenu kaskadu unutarstaničnih signalnih puteva koji rezultiraju pojačanom proizvodnjom proupalnih citokina, prvenstveno IL-1, IL-6 i TNF- α . Navedeni citokini imaju sposobnost aktiviranja drugih upalnih stanica potičući ih na proizvodnju drugih upalih medijatora što pojačava imunološki odgovor. Posreduju u oslobađanju reaktanata akutne faze poput C-reaktivnog proteina i proklacitonina. Također, navedeni citokini potiču kemotaksiju leukocita na mjesto upale gdje se oni aktiviraju, prepoznaju i fagocitiraju patogene te luče brojne proteaze i slobodne radikale (9). Tijekom sepse, proupalni citokini potiču stvaranje i zrelih i nezrelih neutrofila, a takav nezreli fenotip utječe na migraciju, adheziju i produkciju neutrofilnih izvanstaničnih zamki (NET, engl. *neutrophil extracellular traps*). NET predstavlja izvanstanični kromatin koji je omotan oko histona i drugih proteina, a njegovo prekomjerno stvaranje u sepsi dovodi do oštećenja tkiva i poremećaja koagulacije što se obično očituje stvaranjem mikrotromba (10, 11). U hiperinflamaciji, oluja citokina aktivira endotelne stanice koje pojačano stvaraju dušikov oksid koji uzrokuje vazodilataciju i time pojačanu propusnost stijenki kapilara. Pretjerana aktivacija ovih mehanizama je odgovorna za nastanak hipotenzije s kompenzatornom tahikardijom i povećanjem srčane kontraktilnosti s posljedičnim razvojem hipoperfuzije tkiva i ishemije što u konačnici rezultira organskom disfunkcijom koja je poznata pod nazivom sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS). Razvoj proupalnog odgovora prati kompenzatorno lučenje protuupalnih citokina, u prvom redu IL-4, IL-10 i TGF- β koji čine sindrom sistemnog antiupalnog odgovora (CARS), a njihov glavni cilj je smanjiti stvaranje proupalnih citokina. Nakon određenog vremena, dolazi do iscrpljenja imunoloških stanica što pomiče imunološku ravnotežu prema imunosupresiji. Imunosupresija nastaje zbog apoptotičkog uklanjanja upalnih stanica, iscrpljenosti T-limfocita,

1. Uvod

reprogramiranja monocita, povećanog otpuštanja protuupalnih citokina i smanjene ekspresije HLA-DR. Antiupalni se odgovor povezuje sa staničnom anergijom i smrću, inhibicijom limfocita T te promjenama u ekspresiji gena. Povećanje razine IL-4 uzrokuje diferencijaciju proinflamatornih limfocita T u imunosupresivne Th2 limfocite. Dolazi do smanjenja limfocita B, a serumske koncentracije imunoglobulina direktno odražavaju aktivnost B-stanica (12, 13). Promjene u metabolizmu imunoloških stanica predstavljaju bitnu značajku septičke imunosupresije. U aerobnim uvjetima, upalne stanice energiju dobivaju putem mitohondrijske oksidativne fosforilacije. Nakon stimulacije imunskih stanica bakterijskim komponentama, dolazi do promjene staničnog metabolizma iz oksidativne fosforilacije u anaerobnu glikolizu, a ta je promjena poznata pod nazivom Warburgov efekt (13). Takav je proces izuzetno koristan u stanjima intenzivnog upalnog odgovora, jer omogućuje brzo zadovoljenje staničnih potreba za energijom. Početni, ali prolazni izvor glukoze dobiva se glikogenolizom jetrenog glikogena, a u slučaju njegovog nedostatka, glukoza se dobije procesom glukoneogeneze u jetri i bubrezima iz aminokiselina, laktata i glicerola. Lipoliza je pojačana u masnom tkivu u početnoj fazi sepse, a njezin točan mehanizam nije jasan. Istodobno, poremećena je β oksidacija masnih kiselina što može dovesti do lipotoksičnosti, nedostatka energije i mitohondrijske disfunkcije (14). U sepsi dolazi do pojave Randleovog ciklusa koji objašnjava kako uporaba jedne hranjive tvari izravno inhibira upotrebu druge tvari. Prema tome, glukoza se u hepatocitima može pretvoriti u malonil-CoA koji rezultira povećanjem razine slobodnih masnih kiselina u jetri i krvi inhibirajući njihov metabolizam u jetri (15).

1.3.1. Metabolizam lipida u sepsi

Lipidi i lipoproteini imaju važnu zaštitnu ulogu u sepsi te mogu modificirati tijek infekcije. Svi lipoproteini imaju sposobnost vezanja lipopolisaharida (LPS), sastavnog dijela gram negativnih bakterija, što rezultira neutralizacijom štetnih učinaka LPS-a. LPS ima najveći afinitet za lipoproteine visoke gustoće (HDL), a najmanji za lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL). HDL ima sposobnost stvaranja kompleksa s lipoteihoičnom kiselinom (LTA), komponentom gram-pozitivnih bakterija (16). Stvaranjem kompleksa lipoprotein-LPS i lipoprotein-LTA onemogućeno je vezanje LPS i LTA na PRR, potisnuta je unutarstanična signalna kaskada što rezultira smanjenom produkcijom proupalnih citokina (16, 17). Također, HDL podržava kortikosteroidni odgovor na stres, smanjuje upalni odgovor monocita, smanjuje

1. Uvod

adheziju i migraciju neutrofila na mjesto upale te modulira neutrofilni odgovor na proupalne citokine (18). Međutim, u sepsi dolazi do smanjenja ukupnog kolesterola, HDL-a i LDL-a, dok su razine triglicerida i VLDL-a povišene. Proupalni citokini smanjuju sintezu apolipoproteina u jetri što pridonosi razvoju hipokolesterolemije, a točni mehanizmi nastanka nisu u potpunosti razjašnjeni. Tijekom odgovora akutne faze na infekciju dolazi do porasta sekretorne fosfolipaze A₂, proteina akutne faze, koji povećava razgradnju HDL apolipoproteina i kolesteril estera s posljedičnim smanjenjem razine HDL-a u plazmi. Aktivnost je lecitin-kolesterol aciltransferaze, enzima koji esterificira slobodan kolesterol u HDL-u u kolesteril ester, smanjena što rezultira poremećenim sazrijevanjem HDL-a. Serumski amiloid A, jedan od glavnih proteina akutne faze, postaje dominantan apolipoprotein septičkih HDL čestica istiskujući apolipoprotein A1 što u konačnici povećava katabolizam HDL-a. Navedene promjene sastava HDL-a smanjuju njegovu funkciju, u prvom redu utječu na protuupalna svojstva. Aktivnost enzima paraoksonaze i faktora aktivacije trombocita acetilhidrolaze je smanjena što dovodi do gubitka zaštitne funkcije HDL-a protiv oksidacije LDL-a (19). Oksidirani LDL stimulira oslobađanje inflamatornih i protrombotičkih čimbenika (20).

1.4. Klinička slika

Klinička slika sepse započinje simptomima i znakovima lokalne infekcije koji često upućuju na najvjerojatiji izvor septičkog stanja, a nastavlja se razvojem sistemskih kliničkih manifestacija. Tahikardija i tahipneja uz vrućicu (tjelesna temperatura viša od 38 °C) ili hipotermiju (tjelesna temperaturu niža od 36 °C) predstavljaju prve i osnovne znakove sepse (1). Zimnica i tresavica su česta pojava sistemskih manifestacija septičkog stanja, a nerijetko su izraženi umor, malaksalost i klonulost. Febrilitet se obično javlja pola sata do sat vremena nakon tresavice i zimnice, a često mu prethode smetnje mikrocirkulacije koje se manifestiraju po koži u obliku livedo reticularis (1, 21). Tešku sepsu karakterizira višestruka disfunkcija organa koja se definira kao oštećenje funkcije dva ili više organskih sustava bez osnovne žarišne infekcije (21). Glavni je uzrok organske disfunkcije neusklađenost između perfuzije i metaboličkih zahtjeva tkiva. Kardiovaskularna disfunkcija ima ključnu ulogu u razvoju organske disfunkcije. Kardiomiopatija izazvana sepsom je akutno i reverzibilno stanje, a njezina incidencija iznosi 10 % do 70 % (22). Karakterizirana je sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke te smanjenom ejectionskom frakcijom (23, 24). Poremećena

1. Uvod

funkcija endotela dovodi do ekstrasvazacije tekućine u intersticij, tjelesne šupljine i potkožno tkivo. U plućima dolazi do poremećaja alveolarno–endotelne barijere što povećava permeabilnost membrane s posljedičnim nakupljanjem proteinima bogate tekućine u plućnom intersticiju. Takvo stanje rezultira razvojem hipoksije, respiratorne alkaloze kao posljedica hiperventilacije, a u najtežim slučajevima razvija se sindrom akutnog respiratornog distresa (19). Oligurija ili anurija te azotemija često su prisutni u bolesnika s teškom sepsom. Akutno bubrežno oštećenje obično je reverzibilno, a patogenetski mehanizam obuhvaća smanjenu bubrežnu perfuziju, akutnu tubularnu nekrozu i poremećaj na razini mikrocirkulacije (25). Poremećaj stanja svijesti i mentalnog statusa upućuje na septičku encefalopatiju, a ona se može manifestirati od blage smetenosti do razvoja delirija i kome (21). Jetrena insuficijencija u sepsi očituje se kolestazom i ishemijskim hepatitisom (26). Učinci sepse na gastrointestinalni sustav su višestruki. Oštećenjem probavnog trakta postoji povećan rizik razvoja paralitičkog ileusa, a posljedično koagulopatijama postoji tendencija nastanka mezenterijalne tromboze. Povećanje intestinalne propusnosti dovodi do bakterijske translokacije i prerastanja pojedinih oportunističkih bakterija (24). Poremećaj koagulacijskog sustava u sepsi uzrokuje trombocitopeniju i diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju (23). Septički šok predstavlja najtežu komplikaciju sepse koju prati visoka stopa smrtnosti. Nastaje kao posljedica smanjenog intravaskularnog volumena, periferne vazodilatacije i kardiovaskularne disfunkcije (27). Karakterizira ga perzistirajuća hipotenzija unatoč odgovarajućoj volumnoj nadoknadi te hiperlaktemija (> 2 mEq/l). Hipotenzija se definira kao pad vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka ispod 100 mmHg, odnosno 65 mmHg. U šoku dolazi do centralizacije krvotoka, zbog čega je koža hladna i blijeda, javlja se oligurija i promijenjen je mentalni status (1, 27).

1.5. Dijagnoza

Dijagnoza sepse i septičkog šoka postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike, fizikalnog pregleda i laboratorijskih pokazatelja, a konačna se dijagnoza postavlja mikrobiološkom obradom. U dijagnostičke svrhe s ciljem otkrivanja uzroka primjenjuju se slikovne i ostale metode (1).

1. Uvod

1.5.1. Laboratorijska dijagnostika

Upalni parametri predstavljaju osnovne laboratorijske pokazatelje infekcije i sepse (1). Sepsu karakterizira leukocitoza ($\geq 11 \times 10^9 /L$) ili leukopenija ($\leq 4 \times 10^9 /L$), ali veliki broj slučajeva karakterizira normalan broj leukocita. Određivanje ukupnog broja leukocita je najrašireniji, ali i najmanje važan dijagnostički test u odnosu na druge parametre koji se dobiju analizom kompletne i diferencijalne krvne slike. Skretanje u lijevo je nisko osjetljiva, ali visoko specifična pretraga koja uz postojanje specifične kliničke slike upućuje na vjerojatno postojanje sepse (28). Sepsu obično obilježava povećanje omjera neutrofila i limfocita. Neutrofilni-limfociti omjer ima relativno visoku osjetljivost, a nisku specifičnost (28). CRP je reaktant akutne faze koji se stvara u jetri, a njegovu sintezu regulira IL-6. Ima vrlo visoku osjetljivost, a nisku specifičnost (29). Vrijednosti CRP-a su povišene u sepsi, ali su podložne drugim utjecajima. Osjetljivi laboratorijski parametar u odnosu na CRP i ukupan broj leukocita je prokalcitonin, prekursor zrelog kalcitonina. Parafolikularne stanice štitnjače i neuroendokrine stanice pluća i crijeva odgovorne su za produkciju prokalcitonina (30). Tijekom sepse dolazi do povećane ekspresije gena za kalcitonin 1 (CALC-1) u neuroendokrinim stanicama crijeva i pluća kao odgovor na porast proupalnih citokina. Razine prokalcitonina u serumu su povišene u septičnom stanju te njegove vrijednosti koreliraju s težinom kliničkog stanja, što znači da su više vrijednosti povezane s težim stanjem, a pad njegove razine sugerira poboljšanje (30). Osim upalnih pokazatelja, važnu ulogu imaju ostali standardni laboratorijski parametri, poput trombocita, glukoze u plazmi, laktata, elektrolita i slično, koji upućuju na razvoj organske disfunkcije (1). Laktat je najčešći primjenjivani biljeg koji upućuje na razvoj organske disfunkcije čije povećanje iznad 2 mmol/L predstavlja jedan od dijagnostičkih kriterija za septički šok, a nastaje kao posljedica tkivne hipoksije i anaerobnog metabolizma (29).

1.5.2. Mikrobiološka dijagnostika

Hemokultura predstavlja zlatni standard u otkrivanju uzročnika sepse. Uzorkovanje krvi provodi se s dva ili tri različita mjesta u isto vrijeme. Volumen krvi koji se uzorkuje za hemokulturu iznosi 20 ml za svaku epruvetu. Pažljiva priprema kože za venepunkciju je iznimno bitna kako bi se izbjegli lažno pozitivni rezultati, zbog kontaminacije uzorka bakterijama s površine kože. Uzimanje hemokulture treba uzeti prije početka antibiotske

1. Uvod

terapije. U obradi bolesnika sa sepsom, osim hemokulture, potrebno je napraviti kulturu mokraće, likvora i drugo ovisno o pratećoj kliničkoj slici (1).

1.6. Liječenje

Liječenje sepse i septičkog šoka treba započeti odmah pri postavljanju sumnje. Hemodinamska stabilizacija, primjena vazoaktivnih lijekova i rana primjena antibiotika predstavljaju osnovne terapijske ciljeve (1). Odgovarajuća volumna nadoknada ključna je za hemodinamsku stabilizaciju. Najnovije smjernice za liječenje sepse i septičnog šoka predlažu intravensku primjenu minimalno 30 ml/kg kristaloidnih otopina kroz prva tri sata. Potreban je oprez kod bolesnika sa zatajenjem srca, bolestima bubrega te edemom (1, 31). Primjena albumina indicirana je u bolesnika koji su primili veliki volumen tekućine, dok se primjena hidroksietil škroba ne preporučuje. Ako bolesnik ne reagira na volumnu nadoknadu, indicirana je primjena vazoaktivnih lijekova. Noradrenalin je vazopresor prvog izbora. Početni ciljani srednji arterijski tlak treba održavati iznad 65 mmHg. U nedostatku očekivanog terapijskog odgovora na primjenu visokih doza noradrenalina, preporučuje se primjena vazopresina kako bi se smanjila doza noradrenalina. Dobutamin i adrenalin predstavljaju lijekove trećeg izbora (31, 32). Intravenska primjena kortikosteroida može se primijeniti u bolesnika sa septičkim šokom kojima je potrebno liječenje vazopresorima (32). S primjenom antibiotika treba započeti unutar jednog sata od postavljanja sumnje na sepsu, odmah nakon provedenog uzorkovanja za hemokulturu. Početna antimikrobna terapija obuhvaća primjenu jednog ili više antibiotika širokog spektra. Kod sumnje na infekciju multirezistentnim bakterijama u bolesnika s povećanim rizikom, indicirana je primjena dva antibiotika koji pokrivaju gram-negativne bakterije kako bi se povećala vjerojatnost odgovarajuće pokrivenosti, dok je u bolesnika s niskim rizikom dovoljna primjena jednog antibiotika. Empirijsko se liječenje antimikoticima primjenjuju u bolesnika s visokim rizikom za gljivičnu infekciju, dok se primjena antivirusika u septičkih bolesnika ne preporučuje (32). Vankomicin ili linezolid dodaju se empirijskoj terapiji kod sumnje na infekciju *Staphylococcus aureus* rezistentnim na meticilin (1, 32). Ovisno o kliničkom stanju, potrebno je provoditi i druge specifične metode liječenja poput tromboprolifakse, kontrolu glikemije i slično (1). Indicira se praćenje fizikalnog, kognitivnog i emocionalnog statusa nakon otpusta iz bolnice (31).

2. Cilj

2. CILJ

Ciljevi ovog istraživanja su ispitati lipidni profil bolesnika sa sepsom i njegovu povezanost s:

1. biljezima akutne upale
2. postojećim kardiovaskularnim komorbiditetima
3. razvojem komplikacija povezanih sa sepsom
4. konačnim kliničkim ishodom

3. Ispitanici i metode

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima bolesnika liječenih na Zavodu za pulmologiju i intenzivno liječenje internističkih bolesnika Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera (Klasa: 602-04/23-08/03; Broj: 2158-61-46-23-204).

3.2. Ispitanici

U istraživanju su sudjelovali bolesnici koji su liječeni zbog sepse u Jedinici intenzivnog liječenja internističkih bolesnika Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 1. srpnja 2022. godine do 28. veljače 2023. godine. U studiju je uključeno ukupno 50 bolesnika.

3.3. Metode

Podatci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije pretraživanjem bolničkog informacijskog sustava (BIS) za svakog ispitanika. Bilježili su se podatci o bolesniku koji uključuju dob, spol, postojeće komorbiditete (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, koronarna bolest, kronična kardiomiopatija, fibrilacija atrijska, hiperlipidemija, kronična plućna bolest, kronična bolest bubrega i maligna bolest), razlog hospitalizacije (respiratorna insuficijencija, hemodinamska nestabilnost, metabolički poremećaj i poremećaj stanja svijesti) i izvor sepse (dišni, mokraćni, probavni sustav, središnji živčani sustav, koža, kosti i mišići). Prikupljeni su podatci o terapiji koju je bolesnik uzimao pri prijemu (statini, fibrati, PCSK9 inhibitori, ACEI, ARB, ASK, beta blokatori, kalcijski blokatori, metformin, DPP4 inhibitor, GLP-1 agonisti, predmiješani inzulin i inzulinski analozi) i podatci o provedenim terapijskim postupcima (mehanička ventilacija, vazoaktivno liječenje i purifikacija krvi). Od laboratorijskih nalaza pratili su se biljezi akutne upale (leukociti, CRP, prokalcitonin, IL-6 i feritin), lipidni profil (ukupni kolesterol, trigliceridi, HDL i LDL), hemoglobin, trombociti, glukoza u krvi,

3. Ispitanici i metode

pokazatelji bubrežne funkcije (urea i kreatinin), jetreni enzimi (ALT, AST, GGT), elektroliti (natrij i kalij) i albumini. Zabilježen je konačni klinički ishod i akutne komplikacije sepse koje su se razvile za vrijeme hospitalizacije (akutno bubrežno oštećenje, pogoršanje kronične bubrežne bolesti, nozokomijalne infekcije, srčano popuštanje, jetrena lezija, trombocitopenija, koagulopatija i multiorgansko zatajenje).

3.4. Statističke metode

Kategorijski su podaci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim podacima testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu kontinuirani podaci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom. Ocjena povezanosti prikazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije (ρ) ili point-biserijalnim koeficijentom korelacije r_{pb} , koji odgovara Pearsonovom koeficijentom korelacije r . Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku je analizu korišten statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

4. Rezultati

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na ukupno 50 ispitanika, od kojih su 30 (60 %) bili muškarci, a 20 (40 %) žene. S obzirom na ishod liječenja 25 (50 %) ispitanika je preživjelo, a 25 (50 %) je imalo smrtni ishod (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema spolu i ishodu liječenja

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muškarci	30 (60)
Žene	20 (40)
Ishod liječenja	
Živ	25 (50)
Smrtni ishod	25 (50)

Medijan dobi ispitanika je 67 godina, u rasponu od 22 do 86 godina (Tablica 2).

Tablica 2. Mjera sredine i raspršenja dobi ispitanika

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najviše vrijednosti
Dob (godine)	67 (57 – 73)	22 - 86

Nema značajne razlike u ishodu liječenja s obzirom na spol ispitanika (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema spolu i ishodu liječenja

	Broj (%) ispitanika s obzirom na ishod			P*
	Živ	Smrtni ishod	Ukupno	
Spol				
Muškarci	17 (68)	13 (52)	30 (60)	0,25
Žene	8 (32)	12 (48)	20 (40)	0,25

* χ^2 test

S obzirom na komorbiditete, najučestalija je arterijska hipertenzija, kod 32 (64 %) ispitanika, šećerna bolest kod 19 (38 %) ispitanika, a po 18 (36 %) ispitanika ima kroničnu kardiomiopatiju ili hiperlipidemiju. Od ostalih komorbiditeta bilježi se koronarna bolest, fibrilacija atrijska,

4. Rezultati

kronična plućna bolest, bolest bubrega te maligna bolest. Nema značajnih razlika u kliničkom ishodu s obzirom na prisutne komorbiditete (Tablica 4).

Tablica 4. Ispitanici u odnosu na komorbiditete i ishod liječenja

Komorbiditeti	Broj (%) ispitanika s obzirom na ishod			P*
	Živ	Smrtni ishod	Ukupno	
Arterijska hipertenzija	16 (64)	16 (64)	32 (64)	> 0,99
Šećerna bolest	11 (44)	8 (32)	19 (38)	0,39
Koronarna bolest	6 (24)	3 (12)	9 (18)	0,46 [†]
Kronična kardiomiopatija	10 (40)	8 (32)	18 (36)	0,56
Fibrilacija atrijska	7 (28)	5 (20)	12 (24)	0,51
Hiperlipidemija	10 (40)	8 (32)	18 (36)	0,56
Kronična plućna bolest	2 (8)	3 (12)	5 (10)	> 0,99 [†]
Kronična bolest bubrega	6 (24)	5 (20)	11 (22)	0,73
Maligna bolest	2 (8)	2 (8)	4 (8)	> 0,99 [†]

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test

Terapija je kod 30 (60 %) ispitanika ACEI/ARB, statine uzimaju 24 (48 %) ispitanika, dok beta blokatore primjenjuje 18 (36 %) ispitanika. Od ukupno 9 (18 %) ispitanika koji uzimaju inzulinske analoge, značajno je više ispitanika koji imaju pozitivan ishod liječenja (χ^2 test, P = 0,02), dok u ishodu liječenja nema značajnih razlika po ostalim vrstama terapije (Tablica 5).

Tablica 5. Ispitanici u odnosu na terapiju i ishod liječenja

Lijekovi	Broj (%) ispitanika s obzirom na ishod			P*
	Živ	Smrtni ishod	Ukupno	
Statini	13 (52)	11 (44)	24 (48)	0,57
ACEI/ARB	14 (56)	16 (64)	30 (60)	0,56
Acetilsalicilna kiselina	7 (28)	4 (16)	11 (22)	0,31
Beta blokator	8 (32)	10 (40)	18 (36)	0,56
Kalcijski blokator	5 (20)	8 (32)	13 (26)	0,33
Metformin	6 (24)	3 (12)	9 (18)	0,46 [†]
DPP4 inhibitor	1 (4)	4 (16)	5 (10)	0,35 [†]
GLP-1 agonist	1 (4)	1 (4)	2 (4)	> 0,99 [†]
Predmiješani inzulin	2 (8)	0	2 (4)	0,49 [†]
Inzulinski analozi	8 (32)	1 (4)	9 (18)	0,02

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test, ACEI/ARB - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima/blokatori receptora angiotenzina II, DPP4 - dipeptidil peptidaza 4, GLP-1 – glukagonu sličan peptid 1

4. Rezultati

Po prijemu, sepsa je bila prisutna u 35 (70 %) ispitanika. Nije utvrđena značajna razlika u ishodu liječenja prema tome je li sepsa prisutna po prijemu ili se razvila za vrijeme hospitalizacije. U 25 (50 %) ispitanika izvor sepse je respiratorni sustav, nešto više kod ispitanika koji su na kraju bili sa smrtnim ishodom, 16 (64 %) u odnosu na one koji su preživjeli, ali s graničnom značajnosti (χ^2 test, $P = 0,05$) (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema izvoru i vremenu nastanka sepse u odnosu na ishod liječenja

	Broj (%) ispitanika s obzirom na ishod			P*
	Živ	Smrtni ishod	Ukupno	
Sepsa prisutna kod prijema ili za vrijeme hospitalizacije				
Sepsa prisutna kod prijema	18 (72)	17 (68)	35 (70)	0,76
Sepsa za vrijeme hospitalizacije	7 (28)	8 (32)	15 (30)	0,76
Izvor sepse				
Respiratorni sustav	9 (36)	16 (64)	25 (50)	0,05
Mokraćni sustav	11 (44)	6 (24)	17 (34)	0,14
Probavni sustav	1 (4)	3 (12)	4 (8)	0,61*
Koža, mišići i kosti	1 (4)	0	1 (2)	> 0,99*
Ostalo	3 (12)	0	3 (6)	0,24*

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

Kod većine ispitanika razlog prijema je respiratorna insuficijencija (48 %) ili hemodinamska nestabilnost (50 %), dok se metabolički poremećaji, poremećaji stanja svijesti ili nešto drugo bilježe u manjem broju ispitanika. Najučestaliji terapijski postupak je mehanička ventilacija, kod 30 (60 %) ispitanika, značajnije više primijenjena kod ispitanika koji su u konačnici imali smrtni ishod (χ^2 test, $P = 0,02$) (Tablica 7).

4. Rezultati

Tablica 7. Ispitanici prema razlogu prijema i terapijskim postupcima u odnosu na ishod liječenja

	Broj (%) ispitanika s obzirom na ishod			P*
	Živ	Smrtni ishod	Ukupno	
Razlog prijema				
Respiratorna insuficijencija	9 (36)	15 (60)	24 (48)	0,09
Hemodinamska nestabilnost	14 (56)	11 (44)	25 (50)	0,40
Metabolički poremećaj	3 (12)	5 (20)	8 (16)	0,70 [†]
Poremećaj stanja svijesti	0	2 (8)	2 (4)	0,49 [†]
Ostalo	4 (16)	1 (4)	5 (10)	0,35 [†]
Terapijski postupci				
Mehanička ventilacija	11 (44)	19 (76)	30 (60)	0,02
Vazoaktivno liječenje	13 (52)	13 (52)	26 (52)	> 0,99
Purifikacija krvi	6 (24)	6 (24)	12 (24)	> 0,99

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test

Akutno bubrežno oštećenje je najučestalija komplikacija, javila se u 16 (32 %) slučajeva, u 12 (24 %) ispitanika došlo je do razvoja nozokomijalne infekcije, a u 11 (22 %) se bilježi pogoršanje kroničnog bubrežnog oštećenja. Jetrene lezije, srčano popuštanje, trombocitopenija i koagulopatija bilježe se kod manje od 20 % ispitanika (Tablica 8).

Tablica 8. Povezanost komplikacija s ishodom liječenja

	Broj (%) ispitanika s obzirom na ishod			P*
	Živ	Smrtni ishod	Ukupno	
Komplikacije				
Akutno bubrežno oštećenje	9 (36)	7 (28)	16 (32)	0,54
Pogoršanje kroničnog bubrežnog oštećenja	6 (24)	5 (20)	11 (22)	0,73
Nozokomijalna infekcija	4 (16)	8 (32)	12 (24)	0,19
Trombocitopenija, koagulopatija	4 (16)	5 (20)	9 (18)	> 0,99 [†]
Jetrena lezija	4 (16)	5 (20)	9 (18)	> 0,99 [†]
Srčano popuštanje	2 (8)	2 (8)	4 (8)	> 0,99 [†]
Ostalo	1 (4)	0	1 (2)	0,99 [†]

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test

Nema značajnih razlika u biokemijskim pokazateljima s obzirom na ishod liječenja (Tablica 9).

Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho) provjerila se povezanost lipidnog statusa s upalnim pokazateljima.

4. Rezultati

U cijeloj skupini ispitanika vrijednosti HDL su u negativnoj i značajnoj vezi s CRP-om, odnosno uz više vrijednosti HDL-a bilježe se niže vrijednosti CRP-a i obratno (Rho = -0,395).

Kod ispitanika s pozitivnim ishodom liječenja (živ) vrijednosti HDL-a su u negativnoj vezi i s CRP-om i s interleukinom 6 (IL-6), odnosno uz više vrijednosti HDL-a bilježe se niže vrijednosti CRP-a (Rho = -0,483) i niže vrijednosti IL-6 (Rho = -0,462) i obratno.

U skupini ispitanika koji su imali u konačnici smrtni ishod, značajna je i pozitivna veza između ukupnog kolesterola i vrijednosti leukocita, odnosno što su vrijednosti ukupnog kolesterola bile više, više su bile i vrijednosti leukocita i obratno (Rho = 0,415) (Tablica 10).

Tablica 9. Vrijednosti biokemijskih pokazatelja s obzirom na ishod liječenja

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Živ	Smrtni ishod	
Dob (godine)	65 (53,5 – 70,5)	69 (57,5 – 75)	0,23
Leukociti	14,9 (10,9 – 23,7)	14,1 (8,5 – 18,8)	0,23
Hemoglobin	115 (93 - 143,5)	122 (101 - 137)	0,73
Trombociti	211 (126 - 258,5)	167 (101,5 - 349,5)	0,75
C-reaktivni protein	218,9 (144,4 - 311,3)	155,6 (81,2 - 302,8)	0,35
Prokalcitonin	14,2 (4 - 97,8)	6 (2,8 - 35)	0,07
Interleukin 6	123,6 (30,7 - 369,7)	105,3 (47,9 - 442,4)	0,55
Feritin	865 (343,5 - 1308)	595 (394 - 1374,5)	0,59
Trigliceridi	2,1 (1,7 - 3)	2 (1,4 - 2,7)	0,60
Ukupni kolesterol	3,1 (2,5 - 3,8)	3,2 (2,3 - 5,7)	0,46
LDL kolesterol	2,1 (1,7 - 2,8)	1,8 (1,5 - 2,8)	0,31
HDL kolesterol	0,6 (0,5 - 0,8)	0,6 (0,4-1,1)	0,73
Glukoza	8,5 (6,9 - 15,1)	8,5 (7 - 10,4)	0,38
Aspart aminotransferaza	65 (34,5 - 113)	53 (29,5 - 270,5)	0,79
Alanin aminotransferaza	48 (21,5 - 73,5)	33 (16,5 - 72,5)	0,31
Gama glutamiltransferaza	50 (37,5 - 69,5)	42 (35 - 103,5)	0,34
Albumini	28,7 (25,5 - 32,8)	26,4 (22,7 - 29,2)	0,05
Urea	14,2 (7,6 - 19,6)	15 (7,3 - 24,6)	0,81
Kreatinin	208 (109,5 - 315)	138 (82 - 255)	0,31
Natrij	137 (134,5 - 141)	140 (137 - 142)	0,08
Kalij	4,3 (4 - 4,7)	4,2 (3,5 - 4,8)	0,23

*Mann Whitney U test

4. Rezultati

Tablica 10. Povezanost lipidnog statusa s upalnim pokazateljima

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)			
	Ukupni kolesterol	LDL	HDL	Trigliceridi
Svi ispitanici				
C-reaktivni protein	-0,029 (0,84)	-0,101 (0,49)	-0,395 (0,005)	0,155 (0,28)
Interleukin 6	-0,120 (0,41)	-0,049 (0,74)	-0,277 (0,05)	0,031 (0,83)
Leukociti	0,224 (0,12)	0,029 (0,84)	-0,125 (0,39)	0,011 (0,94)
Feritin	-0,062 (0,67)	0,031 (0,83)	-0,141 (0,33)	0,237 (0,09)
Preživjeli				
C-reaktivni protein	-0,093 (0,66)	0,042 (0,84)	-0,483 (0,01)	0,202 (0,33)
Interleukin 6	-0,126 (0,55)	0,072 (0,73)	-0,462 (0,02)	0,223 (0,28)
Leukociti	0,001 (0,997)	0,060 (0,78)	-0,028 (0,89)	0,040 (0,85)
Feritin	0,147 (0,48)	0,287 (0,16)	0,089 (0,67)	0,247 (0,23)
Umrli				
C-reaktivni protein	0,090 (0,67)	-0,248 (0,23)	-0,256 (0,22)	0,066 (0,75)
Interleukin 6	-0,066 (0,75)	-0,185 (0,38)	-0,140 (0,50)	-0,169 (0,42)
Leukociti	0,415 (0,04)	-0,028 (0,90)	-0,206 (0,32)	-0,055 (0,79)
Feritin	-0,250 (0,23)	-0,147 (0,48)	-0,350 (0,09)	0,240 (0,25)

Povezanost lipidnog statusa s prisutnosti pojedine komplikacije testirana je point-biserijalnim koeficijentom korelacije r_{pb} .

U skupini svih ispitanika ukupni kolesterol je u značajnoj i pozitivnoj vezi s nozokomijalnom infekcijom, odnosno prisutnost nozokomijalne infekcije učestalija je uz više vrijednosti ukupnog kolesterola i obratno ($r_{pb} = 0,317$). U skupini ispitanika sa smrtnim ishodom nema značajnih povezanosti upalnih pokazatelja i prisutnih komplikacija.

Kod ispitanika koji su preživjeli, pojavnost pogoršanja kroničnog bubrežnog oštećenja je u vezi s višim vrijednostima ukupnog kolesterola ($r_{pb} = 0,660$), LDL-a ($r_{pb} = 0,475$) i HDL-a ($r_{pb} = 0,451$), i obratno. Uz više vrijednosti HDL-a ($r_{pb} = 0,317$) češća je prisutnost jetrenih lezija ($r_{pb} = 0,599$), i obratno (Tablica 11).

4. Rezultati

Tablica 11. Povezanost lipidnog statusa s komplikacijama

	Point-biserijalni koeficijent korelacije r_{pb} (P vrijednost)		
	Ukupni kolesterol	LDL	HDL
Svi ispitanici			
Akutno bubrežno oštećenje	-0,057 (0,69)	-0,097 (0,50)	0,188 (0,19)
Pogoršanje kroničnog bubrežnog oštećenja	0,182 (0,21)	-0,026 (0,86)	-0,048 (0,74)
Nozokomijalna infekcija	0,317 (0,02)	0,206 (0,15)	0,276 (0,05)
Trombocitopenija, koagulopatija	-0,218 (0,13)	-0,074 (0,61)	-0,094 (0,52)
Jetrena lezija	0,037 (0,80)	0,088 (0,54)	-0,048 (0,74)
Srčano popuštanje	0,247 (0,08)	0,220 (0,12)	0,005 (0,97)
Ostalo	-0,089 (0,54)	-0,065 (0,65)	-0,031 (0,83)
Preživjeli			
Akutno bubrežno oštećenje	0,173 (0,41)	0,163 (0,44)	0,320 (0,12)
Pogoršanje kroničnog bubrežnog oštećenja	0,660 (< 0,001)	0,475 (0,02)	0,451 (0,02)
Nozokomijalna infekcija	0,041 (0,85)	0,180 (0,39)	-0,174 (0,41)
Trombocitopenija, koagulopatija	-0,114 (0,59)	-0,103 (0,62)	0,206 (0,32)
Jetrena lezija	0,322 (0,12)	0,151 (0,47)	0,599 (<0,001)
Srčano popuštanje	-0,134 (0,52)	-0,140 (0,50)	-0,084 (0,69)
Ostalo	-0,089 (0,54)	-0,065 (0,65)	-0,031 (0,83)
Umrli			
Akutno bubrežno oštećenje	0,056 (0,79)	-0,045 (0,83)	0,310 (0,13)
Pogoršanje kroničnog bubrežnog oštećenja	0,237 (0,25)	-0,128 (0,54)	-0,104 (0,62)
Nozokomijalna infekcija	0,159 (0,45)	0,106 (0,61)	0,284 (0,17)
Trombocitopenija, koagulopatija	-0,373 (0,07)	-0,196 (0,35)	-0,120 (0,57)
Jetrena lezija	0,086 (0,68)	0,179 (0,39)	-0,101 (0,63)
Srčano popuštanje	0,247 (0,23)	0,273 (0,19)	-0,069 (0,74)

Povezanost lipidnog statusa s komorbiditetima testirana je point-biserijalnim koeficijentom korelacije r_{pb} .

U skupini svih ispitanika trigliceridi su u značajnoj i negativnoj vezi s fibrilacijom atrijske, odnosno bolesnici s fibrilacijom atrijske češće imaju niže vrijednosti triglicerida i obratno ($r_{pb} = -0,376$). U skupini ispitanika sa smrtnim ishodom također su trigliceridi su u značajnoj i negativnoj vezi s fibrilacijom atrijske ($r_{pb} = -0,410$), dok kod preživjelih nema značajne povezanosti lipidnog statusa s komorbiditetima (Tablica 12).

4. Rezultati

Tablica 12. Povezanost lipidnog statusa s komorbiditetima

	Point-biserijalni koeficijent korelacije r_{pb} (P vrijednost)			
	Ukupni kolesterol	Trigliceridi	LDL	HDL
Svi ispitanici				
Arterijska hipertenzija	0,140 (0,33)	0,017 (0,91)	-0,035 (0,81)	0,114 (0,43)
Šećerna bolest	0,157 (0,28)	-0,143 (0,32)	-0,004 (0,98)	-0,102 (0,48)
Koronarna bolest	-0,129 (0,37)	-0,169 (0,24)	-0,117 (0,42)	-0,042 (0,77)
Kronična kardiomiopatija	-0,187 (0,19)	-0,233 (0,10)	-0,095 (0,51)	0,196 (0,17)
Fibrilacija atriya	-0,078 (0,59)	-0,376 (0,007)	-0,262 (0,07)	-0,06 (0,68)
Hiperlipidemija	0,055 (0,70)	-0,031 (0,83)	0,084 (0,56)	-0,094 (0,51)
Kronična plućna bolest	-0,071 (0,62)	-0,114 (0,43)	-0,120 (0,40)	-0,034 (0,81)
Kronična bolest bubrega	0,182 (0,21)	-0,059 (0,68)	-0,026 (0,86)	-0,048 (0,74)
Maligna bolest	-0,156 (0,28)	0,113 (0,43)	-0,083 (0,56)	-0,075 (0,6)
Preživjeli				
Arterijska hipertenzija	0,132 (0,53)	0,064 (0,76)	0,059 (0,78)	0,206 (0,32)
Šećerna bolest	0,196 (0,35)	0,001 (>0,99)	0,146 (0,49)	0,223 (0,28)
Koronarna bolest	-0,033 (0,87)	-0,222 (0,29)	-0,111 (0,60)	0,396 (0,05)
Kronična kardiomiopatija	-0,044 (0,83)	-0,272 (0,19)	-0,106 (0,61)	0,266 (0,20)
Fibrilacija atriya	-0,113 (0,59)	-0,359 (0,08)	-0,208 (0,32)	0,263 (0,20)
Hiperlipidemija	0,206 (0,32)	-0,287 (0,16)	0,077 (0,71)	0,290 (0,16)
Kronična plućna bolest	-0,027 (0,90)	0,143 (0,49)	-0,001 (>0,99)	-0,098 (0,64)
Kronična bolest bubrega	0,173 (0,41)	0,159 (0,45)	0,163 (0,44)	0,320 (0,12)
Maligna bolest	-0,060 (0,78)	0,181 (0,39)	-0,003 (0,99)	-0,190 (0,36)
Umrli				
Arterijska hipertenzija	0,163 (0,43)	-0,029 (0,89)	-0,085 (0,69)	0,139 (0,51)
Šećerna bolest	0,217 (0,30)	-0,306 (0,14)	-0,080 (0,70)	-0,157 (0,45)
Koronarna bolest	-0,153 (0,47)	-0,128 (0,54)	-0,140 (0,51)	-0,101 (0,63)
Kronična kardiomiopatija	-0,255 (0,22)	-0,204 (0,33)	-0,097 (0,65)	0,273 (0,19)
Fibrilacija atriya	-0,036 (0,87)	-0,410 (0,04)	-0,323 (0,12)	-0,109 (0,60)
Hiperlipidemija	0,025 (0,91)	0,223 (0,28)	0,099 (0,64)	-0,161 (0,44)
Kronična plućna bolest	-0,119 (0,57)	-0,319 (0,12)	-0,177 (0,40)	-0,048 (0,82)
Kronična bolest bubrega	0,237 (0,25)	-0,291 (0,16)	-0,128 (0,54)	-0,104 (0,62)
Maligna bolest	-0,223 (0,28)	0,047 (0,82)	-0,130 (0,53)	-0,084 (0,69)

5. RASPRAVA

U ovom presječnom istraživanju s povijesnim podacima istraživana je povezanost lipidnog profila koji uključuje ukupni kolesterol, trigliceride, HDL i LDL s biljezima akutne upale, postojećim komorbiditetima, razvijenim komplikacijama sepse i konačnim kliničkim ishodom u bolesnika koji su liječeni zbog sepse u jedinici intenzivnog liječenja internističkih bolesnika KBC-a Osijek. U istraživanju je uključeno ukupno 50 ispitanika, od toga su 60 % bili muškarci, a 40 % su bile žene.

Najčešći izvor infekcije je bio respiratorni sustav (50 %), a zatim slijedi mokraćni sustav (34 %) što se slaže s podacima dobivenih u studiji Baykara i suradnika u kojoj respiratorni trakt predstavlja najčešće mjesto infekcije (71,6 %) (33). Podatci iz literature upućuju na postojanje značajne povezanosti između mjesta infekcije i smrtnosti. U istraživanju Caraballa i suradnika infekcija mokraćnog sustava bila je povezana s nižom stopom smrtnosti dok su pluća predstavljala mjesto infekcija s najvećom stopom smrtnosti (34). U retrospektivnoj su populacijskoj studiji, Prest i suradnici pokazali da abdominalna sepsa i sepsa uzrokovana pneumonijom imaju najveću stopu bolničke smrtnosti (35). Povezanost infekcije dišnog sustava, kao glavnog sijela infekcije, s češćim smrtnim ishodom ispitanika u odnosu na preživjele ima graničnu značajnost u ovoj studiji.

Od postojećih komorbiditeta najveći je broj ispitanika, točnije 30 (64 %), imalo arterijsku hipertenziju. Od ostalih su komorbiditeta bili prisutni šećerna bolest, kronična kardiomiopatija i hiperlipidemija. U ovoj studiji nije dokazana značajna razlika u kliničkom ishodu s obzirom na postojeće komorbiditete. Za razliku od ove studije, Whiles i suradnici dokazali su da postojeći komorbiditeti imaju veliki utjecaj na mortalitet u sepsi i na trajanje hospitalizacije. U istraživanju Whiles i suradnika najveću su stopu smrtnosti imali bolesnici s metastatskim karcinomom. Povećavanjem broja komorbiditeta povećava se rizik lošeg ishoda u sepsi (36).

Otkrivena je značajna stopa smrtnosti među ispitanicima koji su mehanički ventilirani što je dobiveno i u studiji Madkour i suradnika u kojoj je oko 67 % mehanički ventiliranih ispitanika imalo lošiji klinički ishod (37). Liu i suradnici su objavili retrospektivnu kohortnu studiju u kojoj je dokazano da mehanički ventilirani bolesnici imaju veću stopu mortaliteta i dulje vrijeme hospitalizacije u odnosu na bolesnike koji nisu bili podvrgnuti mehaničkoj ventilaciji (38). Stoga bi mehanička ventilacija mogla biti prediktor smrtnosti u bolesnika s teškom sepsom.

5. Rasprava

Analizom kroničnih terapija primjećuje se da su najviše primjenjivani ACEI/ARB (60 %), a zatim statini (48 %). Od ostalih su lijekova često korišteni beta blokatori i inzulinski analozi. U ovoj je studiji nađena povezanost između inzulinskih analoga i pozitivnog kliničkog ishoda. Pregledom postojeće literature pronalazi se nekoliko istraživanja koji tvrde kako primjena inzulinskih analoga smanjuje mortalitet septičkih bolesnika i vrijeme boravka u JIL-u (39). Međutim, postoji nekoliko radova koji su izvijesti da intenzivna primjena inzulinskih analoga ima ograničenu korist, jer povećava rizik od nastanka hipoglikemije koja je pak povezana s teškim posljedicama (40, 41). Moselhey i suradnici su u prospektivnoj, randomiziranoj studiji utvrdili povezanost intenzivne inzulinske terapije i morbiditeta, ali ne i mortaliteta te povezanost intenzivne inzulinske terapije s češćim epizodama hipoglikemija (42). Analizom postojeće literature o korisnim i nepovoljnim učincima inzulinske terapije, Wang i suradnici su zaključili da inzulinska terapija poboljšava klinički ishod u septičkih pacijenata, ali i povećava rizik od razvoja hipoglikemije koja ako se ne prepozna na vrijeme može dovesti do smrti, zbog čega predlažu češće kontrole glikemije (43).

Akutna bubrežna insuficijencija (ABI) je česta komplikacija sepsa i povezana je s većom stopom smrtnosti. Prema literaturi oko 60 % bolesnika sa sepsom razvije ABI, a oko polovice svih slučajeva akutnog bubrežnog zatajenja je uzrokovano sepsom (44). Najviše je ispitanika razvilo akutno bubrežno oštećenje, točnije 32 %, dok je 24 % razvilo nozokomijalnu infekciju, a kod 22 % ispitanika je zabilježeno pogoršanje kroničnog bubrežnog oštećenja. Ostale su se komplikacije koje uključuju jetrenu leziju, srčano popuštanje, trombocitopeniju i koagulopatiju pojavile u manjeg broja ispitanika. Analizom povezanosti utvrđena je povezanost pogoršanja kroničnog bubrežnog oštećenja s višim vrijednostima ukupnog kolesterola, LDL-a i HDL-a što je dobiveno i u studiji Liang i suradnika. U retrospektivnoj, opservacijskoj studiji Liang i suradnici su proučavali važnost povišene razine lipida u kroničnoj bubrežnoj bolesti u kineskoj populaciji. Vjerojatnost razvoja kroničnog bubrežnog oštećenja rasla je proporcionalno porastu ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL-a (45). U kohortnoj, opservacijskoj studiji koju su proveli Genga i sur. otkriveno je da su niske razine HDL-a u sepsi povezane s povećanim rizikom nastanka ABI, naknadnim smanjenjem glomerularne filtracije i povećanom stopom smrtnosti u septičkih bolesnika (46). Također, više su vrijednosti HDL-a povezane s češćom pojavnosti jetrenih lezija u septičkih bolesnika što je utvrđeno analizom povezanosti u ovom istraživanju što se razlikuje od rezultata dobivenih u studiji Tanaka i suradnika u kojoj je razina HDL-a bila niža u bolesnika s jetrenom disfunkcijom nego u onih bolesnika koji je nisu razvili (47). U radu Cirstea i suradnika pronađena je pozitivna korelacija između niske razine HDL-a

5. Rasprava

u plazmi i povećane vjerojatnosti razvoja organske disfunkcije (48). Međutim, istraživanjem odnosa lipidnog profila i jetrenih enzima u studiji Jiang i suradnika pronađena je paradoksalna povezanost niske razine LDL-a i visoke razine HDL-a s povišenim vrijednostima serumskih jetrenih transaminaza u odrasloj populaciji Sjedinjenih Američkih Država (49). Razlike između literaturnih podataka i rezultata dobivenih u ovoj studiji te radu Jiang i suradnika ukazuju na potrebu provođenja dodatnih istraživanja kako bi se bolje razumio odnos između HDL-a i razvoja jetrene disfunkcije kao i patofiziološki mehanizam jetre u sepsi.

Imunosupresija izazvana sepsom povećava rizik razvoja nozokomijalnih infekcija (12, 13). Pronađena je pozitivna povezanost ukupnog kolesterola s razvojem nozokomijalnih infekcija u ispitanika sa sepsom što znači da je pojavnost nozokomijalnih infekcija češća uz više vrijednosti ukupnog kolesterola. Prema smjernicama Američkog udruženja za srce razine ukupnog kolesterola su podijeljene u četiri kategorije (< 150, 160 – 199, 200 – 239 i > 240 mg/dl). Morimoto i suradnici u svom su istraživanju otkrili povezanost između najniže (< 150 mg/dl) i najviše (> 240 mg/dl) vrijednosti ukupnog kolesterola s povećanim rizikom nastanka nozokomijalne infekcije u postoperativnom razdoblju (50). Slični su podatci pronađeni i u radu Canturka i suradnika u kojem je zaključeno da povišene vrijednosti ukupnog kolesterola povećavaju rizik razvoja nozokomijalnih infekcija (51).

Ispitivanjem korelacije lipidnog statusa i postojećih komorbiditeta utvrđena je značajna negativna povezanost između vrijednosti triglicerida i fibrilacije atrijske. U skupini svih ispitanika, ali i u skupini ispitanika sa smrtnim ishodom fibrilacija atrijske bila je češća u ispitanika s nižim vrijednostima triglicerida. U prospektivnoj studiji koju su proveli Li i suradnici niske serumske razine triglicerida bile su prisutne u ispitanika s paroksizmalnom i permanentnom fibrilacijom atrijske (52). Prema literaturi hiperlipidemija predstavlja faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti te je dobro utvrđena povezanost između triglicerida i kolesterola s nastankom ateroskleroze i koronarnih bolesti, međutim, još uvijek nije jasna poveznica lipidnog statusa i fibrilacije atrijske (53). Nekoliko je studija pokazalo paradoksalnu povezanost serumskih razina lipida i fibrilacije atrijske (54, 55). Ding i suradnici su proveli veliko istraživanje koje je uključilo više od 65 000 osoba bez postojećih kardiovaskularnih bolesti u kojem su otkrili da više vrijednosti serumskih triglicerida smanjuju rizik razvoja fibrilacije atrijske, ali učinak slabi nakon 5 godina (56). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje objasnio patofiziološki mehanizam lipidnog paradoksa u fibrilaciji atrijske.

5. Rasprava

Utvrđena je značajna i negativna korelacija HDL-a s CRP-om u cijeloj skupini ispitanika, dok se u ispitanika s pozitivnim kliničkim ishodom uz više vrijednosti HDL-a bilježe niže vrijednosti CRP-a i IL-6. Li i suradnici su proveli istraživanje koje je uključivalo 100 bolesnika sa sepsom i 85 zdravih pojedinaca, istodobno, istraživanje je provedeno na životinjama, točnije na 40 miševa (57). Metodom je ligacije cekuma i punkcije uspostavljen model sepse u miševa. U navedenom je radu zabilježena negativna povezanost koncentracije HDL-a i njegove komponente HDL2b sa serumskom razinom CRP-a u septičkih pacijenata. Analizom povezanosti otkrivena je negativna povezanost HDL i TNF- α te IL-1 β u miševa. U usporedbi s ispitanicima s pozitivnim kliničkim ishodom, razine HDL-a u plazmi su bile snižene u ispitanika koji nisu preživjeli (57). Dobiveni rezultati upućuju na važnu protuupalnu ulogu HDL-a u sepsi.

U ovom su radu zabilježene više vrijednosti leukocita uz više vrijednosti ukupnog kolesterola u skupini bolesnika koji su u konačnici imali smrtni ishod. Sawant i suradnici ispitali su odnos broja leukocita i koncentracije lipida korištenjem podataka iz tri velike kohortne studije (58). Razine HDL-a su obrnuto proporcionalne broju leukocita, slični rezultati dobiveni su i u studiji Li i suradnika (57, 58). Studija provedena na zdravim ispitanicima upućuje na inverzni odnos HDL-a i ukupnog broja leukocita te je utvrdila negativnu korelaciju ukupnog kolesterola i LDL-a s brojem leukocita što znači da su uz više vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-a zabilježene niže vrijednosti leukocita (59). Broj leukocita raste u stanjima upale što može dovesti do lažne pozitivne povezanosti između leukocita i lipida. Iz navedene su studije isključeni ispitanici koji su imali neki oblik infekcije, ali to nije značajno utjecalo na dobivene rezultate (59). Rezultati iz navedenog istraživanja razlikuju se od rezultata dobivenih u ovoj studiji i studiji Sawanta i suradnika što upućuje na potrebe provođenja dodatnih istraživanja kako bi se bolje razumjela povezanost lipidnog profila i ukupnog broja leukocita u ljudi.

Sepsa uzrokuje značajne promjene lipida mijenjajući njihov metabolizam (60). Postoji nekoliko radova u kojima su ispitivane promjene lipidnog profila u sepsi kao i utjecaj promjena razina lipida na konačni klinički ishod u septičkih bolesnika. Meta analiza kohortnih studija je pokazala da su niže vrijednosti HDL-a povezane s većom stopom mortaliteta u sepsi i septičkom šoku, ali nisu bile povezane s povećanim rizikom za razvoj sepse (61). Stoga, HDL može imati prediktivnu vrijednost u bolesnika sa sepsom i može se smatrati bitnim čimbenikom u liječenju sepse u budućnosti. Hofmaenner i suradnici su objavili meta analizu u kojoj su pokazali da su niske razine HDL-a, LDL-a i ukupnog kolesterola povezane s većom smrtnosti

5. Rasprava

u septičkih bolesnika (62). U našem radu nije pronađen utjecaj lipida na konačni klinički ishod što se može objasniti malim brojem ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju.

6. ZAKLJUČAK

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

1. Više vrijednosti HDL-a su povezane s nižim vrijednostima CRP-a i IL-6 u skupini bolesnika s pozitivnim ishodom i obratno.
2. Više vrijednosti HDL-a su povezane s nižim vrijednostima CRP-a i IL-6 u cijeloj skupini ispitanika i obratno.
3. Više vrijednosti kolesterola povezane su s višim vrijednostima leukocita i obratno u bolesnika sa smrtnim ishodom.
4. Prisutnost nozokomijalnih infekcija češća je uz više vrijednosti ukupnog kolesterola.
5. Pogoršanje kroničnog bubrežnog oštećenja je u vezi s višim vrijednostima ukupnog kolesterola i HDL-a u bolesnika s pozitivnim kliničkim ishodom.
6. U bolesnika koji su preživjeli, uz više vrijednosti HDL-a češća je pojava jetrenih lezija.
7. Bolesnici s fibrilacijom atrijske pretkomore češće imaju niže vrijednosti triglicerida.
8. Primjena inzulinskih analoga povezana je s većom stopom preživljenja u sepsi.
9. Nema značajnih razlika u lipidnom profilu s obzirom na konačni klinički ishod.

7. SAŽETAK

Ciljevi: Ispitati povezanost lipidnog profila u sepsi s biljezima akutne upale, postojećim komorbiditetima, razvijenim komplikacijama sepse i konačnim kliničkim ishodom.

Nacrt istraživanja: Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: U istraživanju je uključeno 50 bolesnika sa sepsom koji su bili hospitalizirani u Jedinici intenzivnog liječenja internističkih bolesnika KBC-a Osijek u razdoblju od 1. srpnja 2022. godine do 28. veljače 2023. godine. Podatci o ispitanicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije: opći podaci, postojeći komorbiditeti, razvijene komplikacije, razlog hospitalizacije, laboratorijski parametri, kronična terapija i konačni klinički ishod.

Rezultati: Najčešći izvor infekcije je respiratorni sustav. Bolesnici koji su mehanički ventilirani imali su veću smrtnost. Arterijska hipertenzija je bila najčešći komorbiditet, a akutno bubrežno oštećenje je najčešća komplikacija. Utvrđena je značajna negativna povezanost između vrijednosti HDL-a i CRP-a i IL-6. Jetrena lezija se češće javlja uz više vrijednosti HDL-a. Bolesnici s višim vrijednostima kolesterola češće su razvili nozokomijalne infekcije i imali su veći broj leukocita. Postoji negativna povezanost triglicerida i fibrilacije atrijske. Bolesnici koji su primali inzulinske analoge imali su bolji ishod liječenja.

Zaključak: Kod bolesnika sa sepsom utvrđene su promjene u metabolizmu lipida te utvrđena je povezanost s biljezima akutne upale. Niska je koncentracija HDL-a povezana s višim vrijednostima CRP-a i IL-6 u sklopu sistemskog upalnog odgovora, a porast ukupnog kolesterola proporcionalan je s brojem leukocita koji su istovremeno pokazatelji stupnja upale. Na temelju dobivenih rezultata, lipoproteini mogu predstavljati potencijalne biljege u sistemskom upalnom odgovoru.

Ključne riječi: lipidi, lipoproteini, sepsa

8. Summary

8. SUMMARY

Lipid profile of patients with sepsis in the intensive care unit

Objectives: Examine the correlation of the lipid profile in sepsis with markers of acute inflammation, existing comorbidities, developed complications of sepsis and final clinical outcome.

Study design: A cross-sectional study with historical data.

Participants and methods: The research includes 50 patients with sepsis who were hospitalized in the Intensive Care Unit of Internal Medicine, University Hospital Centre Osijek from July 1, 2022, to February 28, 2023. The data of examinees were collected from medical documentation: the general features, existing comorbidities, developed complications, reason for hospitalization, laboratory parameters, chronic therapy and final clinical outcome.

Results: The most common source of infection is the respiratory system. Patients who were mechanically ventilated had a higher mortality rate. Arterial hypertension was the most common comorbidity, and acute kidney injury was the most common complication. There is a significant negative correlation between HDL and CRP and IL-6 values. Liver lesions occur more often with higher HDL values. Patients with higher cholesterol values developed nosocomial infections more often and had a higher number of leukocytes. There is a negative association between triglycerides and atrial fibrillation. Patients who received insulin analogs had a better final clinical outcome.

Conclusion: Changes in lipid metabolism and their relationship with inflammatory indicators were found in patients with sepsis. A low concentration of HDL is associated with higher values of CRP and IL-6 as a part of systemic inflammatory response. An increase in total cholesterol is proportional to the number of leukocytes, which are simultaneously indicators of the severity of inflammation. Based on the obtained results, lipoproteins may represent potential markers in the systemic inflammatory response.

Keywords: lipids, lipoproteins, sepsis

9. LITERATURA

1. Mihić D, Mirat J, Včev A, i sur. Interna medicina. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2020.
2. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23(1):374.
3. Purcarea, A i Sovaila, S. Sepsis, a 2020 review for the internist. *Rom J Intern Med*. 2020;58(3):129-137.
4. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
5. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2023;324(5):613-624.
6. Wiersinga WJ i van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine*. 2022;86:104363.
7. Murphy K i Weaver C. *Janewayeva imunobiologija*. 9. izd. New York: Garland Science New York; 2016.
8. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in Sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:2536.
9. Huang M, Cai S and Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5376.
10. Shen XF, Cao K, Jiang JP, Guan WX, Du JF. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. *J Cell Mol Med*. 2017;21(9):1687-1697.
11. Chen J i Wei H. Immune Intervention in Sepsis. *Front Pharmacol*. 2021;12:718089.
12. Liu D, Huang SY, Sun JH. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Military Med Res*. 2022;9;56.
13. Torres LK, Pickkers P, Van der Poll T. Sepsis-Induced Immunosuppression. *Annu Rev Physiol*. 2022;84:157-181.
14. Wasyluk W, Zwolak A. Metabolic Alterations in Sepsis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2412.
15. Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, Tønnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc. Biol*. 2004;75:413-421.
16. De Geest, B, Mishra M. Impact of High-Density Lipoproteins on Sepsis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:12965.

9. Literatura

17. Amunugama K, Pike DP i Ford DA. The lipid biology of sepsis. *J Lipid Res.* 2021;62:100090.
18. Barker G, Leeuwenburgh C, Brusko T, Moldawer L, Reddy ST, Guirgis FW. Lipid and Lipoprotein Dysregulation in Sepsis: Clinical and Mechanistic Insights into Chronic Critical Illness. *J. Clin. Med.* 2021;10:1693.
19. Wu A, Hinds JC i Thiemermann C. High-Density Lipoproteins in Sepsis and Septic Shock: Metabolism, Actions, and Therapeutic Applications. *Shock.* 2004;21(3):210-221.
20. Feingold KR, Grunfeld C. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741>. Datum pristupa stranici: 25. 05. 2023.
21. Baršić B i Krajinović V. Sepsa – patogeneza, klinička slika i liječenje. *Medix.* 2005;58:39-42.
22. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, Turlington J, Kashiouris MG. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep.* 2020;6:22–35.
23. Caraballo C, Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med.* 2019;92(4):629-640.
24. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 2019;7:1-13.
25. Peerapornratana S, Manrique–Caballero LC, Gómez H i Kellum AJ. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019;96(5):1083–1099.
26. Woźnica EA, Inglot M, Woźnica RK, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(4):547-551.
27. Kim K, Choi HS, Chung SP, Kwon WY. Septic Shock. *Essentials of Shock Management.* 2018;3:55–79.
28. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. *J Thorac Dis.* 2020;12(1):16-21.
29. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23-36.
30. Shiferaw B, Bekele E, Kumar K, Boutin A i Frieri M. The Role of Procalcitonin as a Biomarker in Sepsis. *J Infect Dis Epidemiol.* 2016;2:006.
31. Srzić I, Neseck Adam V i Tunjić Pejak D. Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines. *Acta Clin Croat.* 2022;61:67-72.

9. Literatura

32. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247.
33. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F i sur. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care.* 2018;22(1):93.
34. Caraballo C, Ascuntar J, Hincapié C, Restrepo C, Bernal E i Jaimes F. Association between site of infection and in-hospital mortality in patients with sepsis admitted to emergency departments of tertiary hospitals in Medellin, Colombia. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019;31(1):47-56.
35. Prest J, Nguyen T, Rajah T, Prest AB, Sathananthan M i Jeganathan N. Sepsis-Related Mortality Rates and Trends Based on Site of Infection. *Crit Care Explor.* 2022;4(10):e0775.
36. Whiles B, Deis A, Miller P i Simpson S. Comorbid conditions predict outcomes in patients with severe sepsis. *J Chest.* 2016;149(4).
37. Madkour AM, ELMaraghy AA, Elsayed MM. Prevalence and outcome of sepsis in respiratory intensive care unit. *Egypt J Bronchol.* 2022;16(1):29.
38. Liu N, Ren J, Yu L i Xie J. Mechanical ventilation associated with worse survival in septic patients: a retrospective analysis of MIMIC – III. *J Emerg Crit Care Med.* 2020;4:14.
39. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-461.
40. Yu WK, Li WQ, Wang XD, Yan XW, Qi XP, Li N i sur. Influence and mechanism of a tight control of blood glucose by intensive insulin therapy on human sepsis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2005;43(1):29-32.
41. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(8):933-944.
42. Moselhey KS, Ibrahim ME, Aglan BM i El-Said WM. The Relation Between Septic Shock And Glycemic Control In Critically Ill Patients In Benha University Hospitals. *Benha J of Applied Science.* 2021;6(2):259-265.
43. Wang L, Wang M, Du J, Gong ZC. Intensive insulin therapy in sepsis patients: Better data enables better intervention. *Heliyon.* 2023;9(3):e14063.

9. Literatura

44. Lemon JB, Bohn Q, Sloan SNB, Stahl G, Johnson K, Goade S, i sur. Sepsis and acute kidney failure outcomes investigated in a rural, Midwestern population. *J Emerg Crit Care Med.* 2022;6:13.
45. Liang X, Ye M, Tao M, Zheng D, Cai R, Zhu Y, i sur. The association between dyslipidemia and the incidence of chronic kidney disease in the general Zhejiang population: a retrospective study. *BMC Nephrol.* 2020;21:252.
46. Genga R. K, Lo C, Cirstea M, Zhou G, Walley, Russel A, i sur. Two-year follow up of patients with septic shock presenting with low HDL: the effect upon acute kidney injury, death and estimated glomerular filtration rate. *J of Inter M.* 2017;5:518-529.
47. Tanaka S, De Tymowski C, Stern J, Bouzid D, Zappella N, Snauwaert, i sur. Relationship between liver dysfunction, lipoprotein concentration and mortality during sepsis. *PloS one.* 2022;17(8):e0272352.
48. Cirstea M, Walley KR, Russell JA, Brunham LR, Genga KR i Boyd JH. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care.* 2017;38:289-294.
49. Jiang GZ, Mukamal K, Tapper E, Robson CS i Tsugawa Y. Low LDL-C and high HDL-C levels are associated with elevated serum transaminases among adults in the United States: A cross-sectional study. *PloS one.* 2014;9(1):85366.
50. Morimoto M, Nakamura Y, Yasuda Y, Lefor AT, Nagaie T, Sata N, i sur. Serum Total Cholesterol Levels Would Predict Nosocomial Infections After Gastrointestinal Surgery. *Indian J Surg.* 2015;77(4):283-289.
51. Canturk ZN, Canturk Z, Okay E, Yirmibesoglu O i Eraldemir. Risk of nosocomial infection and effects of total cholesterol, HDL cholesterol in surgical patients. *Clinical Nutrition.* 2002;21(5):431-436.
52. Li ZZ, Du X, Guo XY, Tang RB, Jiang C, Liu N i sur. Association Between Blood Lipid Profiles and Atrial Fibrillation: A Case-Control Study. *Med Sci Monit.* 2018;24:3903-3908.
53. Sagris D, Harrison SL i Lip GYH. Lipids and atrial fibrillation: New insights into a paradox. *PLoS Med.* 2022;19(8):e1004067.
54. Lee HJ, Lee SR, Choi EK, Han KD i Oh S. Low lipid levels and high variability are associated with the risk of new-onset atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc,* 2019;8:e012771.
55. Ding WY, Protty MB, Davies IG, Lip GYH. Relationship between lipoproteins, thrombosis, and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2021;118(3):716–731.

9. Literatura

56. Ding M, Wennberg A, Gigante B, Walldius G, Hammar N i Modig K. Lipid levels in midlife and risk of atrial fibrillation over 3 decades—Experience from the Swedish AMORIS cohort: A cohort study. *PLoS Medicine*. 2022;19(8):e1004044.
57. Li H, Liu W, Su W, Yang Z, Chen Y, Fu Y, i sur. Changes in plasma HDL and its subcomponents HDL2b and HDL3 regulate inflammatory response by modulating SOCS1 signaling to affect severity degree and prognosis of sepsis. *Infection, Genetics and Evolution*. 2021;91:104804.
58. Sawant S, Tucker B, Senanayake P, Waters DD, Patel S, Rye KA i sur. The association between lipid levels and leukocyte count: A cross-sectional and longitudinal analysis of three large cohorts. *Am Heart J Plus: Cardiol Res Pract*. 2021;4:100024.
59. Lai YC, Woollard JF, McClelland LR, Allison AM, Rye KA, Ong LK, i sur. The association of plasma lipids with white blood cell counts: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Clin. Lipidol*. 2019;13:812-820.
60. Nabavi A, Allami A i QasemiBarqi R. Changes in plasma lipid and in-hospital deaths in patients with sepsis. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:45.
61. Liu SH, Liang HY, Li HY, Ding XF, Sun TW i Wang J. Effect of low high-density lipoprotein levels on mortality of septic patients: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *World J Emerg Med*. 2020;11(2):109-116.
62. Hofmaenner D, Pietro A, Kleyman A, Page B. L, Salomao R, Tanaka S, i sur. Association Between Hypocholesterolemia and Mortality in Critically Ill Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Explorations*. 2023;5(2):0860.

10. Životopis

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Nikolina Zagorac

Mjesto i datum rođenja: Vinkovci, 30. 04. 1998.

Adresa: Kolodvorska 64, 32271, Andrijaševci

Telefonski broj: +385 97 6826068

E-mail: nzagorac@mefos.hr

OBRAZOVANJE

2017. – 2023. Studij medicine. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2014. – 2017. Jezična gimnazija. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića Vinkovci

2013. – 2014. Medicinska sestra opće njege. Zdravstvena i veterinarska škola Dr. Andrije Štampara Vinkovci

2005. – 2013. Osnovna škola Ivane Brlić-Mažuranić Rokovci-Andrijaševci

OSOBNNE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

Materinji jezik: hrvatski jezik

Strani jezici: engleski jezik

Rad na računalu: MS Office, internet

Vozačka dozvola B kategorije