

# Pristup septičnom pacijentu

---

**Maloča, Sara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:240104>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ  
VETERINARSKA MEDICINA

DIPLOMSKI RAD

Sara Maloča

PRISTUP SEPTIČNOM PACIJENTU

Zagreb, 2024.

Sara Maloča

Klinika za Unutarnje bolesti

Predstojnica klinike za unutarnje bolesti: izv. prof. dr. sc. Iva Šmit

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić

Članovi povjerenstva:

1. izv. prof. dr. sc. Jelena Gotić
2. izv. prof. dr. sc. Iva Šmit
3. izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić
4. prof. dr. sc. Damjan Gračner (zamjena)

Rad sadržava 69 stranica, 10 slika, 7 tablica, 100 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

*Prije svega, ogromna hvala mojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Mirni Brkljačić, koja je uvijek bila dostupna i spremna pomoći. Hvala Vam na strpljenju, znanju i podršci koju ste mi pružali tijekom cijelog procesa.*

*Posebno se zahvaljujemo svom tati, mami i sestri koji su mi bili najveći oslonac kroz ove godine studiranja. Hvala vam na beskranjnoj ljubavi, razumijevanju i motivaciji u trenucima kada sam najviše sumnjala u sebe. Bez vas ovaj trenutak nebi bio moguć.*

*Od srca hvala i mojim Pepama, koje su uvijek imale riječ podrške, ohrabrenja i razumijevanja. Vi ste svaki izazov učinile lakšim, a svaki uspjeh slađim. Hvala vam na svim trenucima radosti, uz vas je svaka briga postala manje bitna.*

*Zahvaljujem se i svojoj cimerici Maji i kolegici Lari koje su moje studentske dane učinile lakšim i sretnijim. Zajedno smo prolazile kroz izazove i slavile uspjehe. Hvala vam što ste posljednjih 6 godina bile moja druga obitelj.*

*Na kraju, hvala mom dečku koji nikad nije prestao vjerovati u mene, te imao strpljenja i riječ ohrabrenja za svaku moju nesigurnost. Hvala ti na motivaciji, zajedničkim trenucima i izvoru raspoloženja u lošijim danima.*

## POPIS PRILOGA

### Popis tablica

Tablica 1. Prikaz kriterija SIRS-a u pasa i mačaka

Tablica 2. Kriteriji za određivanje MODS-a kod pasa

Tablica 3. Najčešći uzročnici sepse u pasa i mačaka

Tablica 4. Kriteriji dijagnostike sepse

Tablica 5. SOFA skala kod pasa

Tablica 6. Primjeri kombinacija antimikrobnih pripravaka kod pasa i mačaka

Tablica 7. Doze vazopresora kod terapije hipotenzije

### Popis slika

Slika 1. Odnosi između SIRS-a, CARs-a i MODS-a

Slika 2. Korelacija infekcije, disfunkcije organa, sepse i septičnog šoka

Slika 3. Patogeneza upalne reakcije i kardijalni znakovi upale

Slika 4. Hodogram nastanka sepse i septičnog šoka

Slika 5. Shematski prikaz patogeneze MODS-a

Slika 6. APPLEfull skala kod pasa

Slika 7. APPLEfast skala kod pasa

Slika 8. APPLEfull skala kod mačaka

Slika 9. APPLEfast skala kod mačaka

Slika 10. Odnos veličine intravenskih katetera i volumena protoka tekućine u minuti

## POPIS KRATICA

SIRS-*Systemic Inflammatory Response Syndrome* (sindrom sustavnog upalnog odgovora)

TNF-*Tumor Necrosis Factor* (tumorski faktor nekroze)

MODS-*Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (sindrom višestrukog zatajivanja organa)

CARS-*Compensatory Anti-Inflammation Response Syndrome* (kompenzacijski protuupalni odgovor sindrom)

TGF-*Transforming Growth Factor* (transformirajući čimbenik rasta)

DAMP-*Damage Associated Molecular Patterns* (molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva)

PAMP-*Pathogen Associated Molecular Patterns* (molekularni obrasci povezani s patogenima)  
LPS-lipopolisaharidi

RNA-*Ribonucleic Acid* (ribonukleinska kiselina)

DNA-*Deoxyribonucleic Acid* (deoksiribonukleinska kiselina)

PRR-*Pattern Recognition Receptors* (receptori za prepoznavanje uzoraka)

TLR-*Toll-Like Receptors* (receptori slični Tollu)

CLR-*C-Type Lectin Receptors* (receptori C-tipa lektinu)

NLR-*Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptors* (receptori slični domeni za vezanje nukleotida)

RLR-*Retinoic Acid Inducible Gene 1-like Receptors* (receptori slični retinoičnoj kiselini 1)

PAF-*Platelet-Activating Factor* (čimbenik aktivacije trombocita)

NO-*Nitric Oxide* (dušični oksid)

ROS-*Reactive Oxygen Species* (reaktivni kisikovi spojevi)

ATP-adenozin trifosfat

NET-*Neutrophil Extracellular Traps* (neutrofilne izvanstanične zamke)

DIC-*Disseminated Intravascular Coagulation* (diseminirana intravaskularna koagulopatija)

APC-*Antigen Presenting Cells* (antigen prezentirajuće stanice)

NFκB-nuklearni faktor kappa B

CRT-*Capillary Refill Time* (vrijeme ponovnog punjenja kapilara)

TF-*Tissue Factor* (tkivni faktor)

PAI-1-*Plasminogen Activator Inhibitor* (inhibitor aktivatora plazminogena)

PTT-*Partial Thromboplastin Time* (parcijalno protrombinsko vrijeme)

aPPT-*Activated Partial Thromboplastin Time* (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme)

ARDS-*Acute Respiratory Distress Syndrome* (akutni respiratorni distress sindrom)

ALI-*Acute Lung Injury* (akutno oštećenje pluća)

AKI-*Acute Kidney Failure* (akutno zatajenje bubrega)

HMGB1-*High Mobility Group Box 1* (protein visoke mobilnosti grupe 1)

CRP-C reaktivni protein

SOFA-*Subsequential Organ Failure Assessment* (sustav sekvencijalne procjene zatajenja organa)

qSOFA-*quick SOFA*

APPLE-*Acute Patient Physiologic and Laboratory*

AFAST-*Abdominal Focused Assessment with Sonography for Trauma* (abdominalni brzi ultrazvuk)

TFAST-*Thoracic Focused Assessment with Sonography for Trauma* (torakalni brzi ultrazvuk)

PIRO-*Predisposition, Infection factors, Response, Organ dysfunction* (predisponirajući čimbenici, faktori infekcije, reakcija domaćina, oštećenje organa)

G-*Gauge* (promjer)

ASA-*American Society of Anesthesiologists* (američko društvo anesteziologa)

CRI-*Constant Rate Infusion* (infuzija konstantnom brzinom)

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ETIOLOGIJA</b> .....	<b>5</b>
<b>3. PATOGENEZA</b> .....	<b>8</b>
3.1 SEPSA .....	8
3.1.1 Početak upalne reakcije .....	8
3.1.2 Vaskularne promjene.....	9
3.1.2.1 Hemodinamske promjene.....	9
3.1.2.2 Promjene permeabilnosti krvnih žila .....	10
3.1.3 Stanična reakcija u upali.....	10
3.1.3.1 Marginacija i adhezija leukocita .....	10
3.1.3.2 Emigracija leukocita.....	10
3.1.3.3 Kemotaksija.....	11
3.1.3.4 Fagocitoza .....	11
3.1.4 Obrana organizma od bakterijemije .....	12
3.1.5 Aktivacija urođenog imunskog sustava.....	13
3.1.6 Aktivacija adaptivnog imunskog odgovora.....	14
3.1.7 Poremećaj neuroendokrine ravnoteže.....	16
3.1.8 Vazodilatacija .....	16
3.1.9 Oštećenje endotelnih stanica i glikokaliksa.....	16
3.1.10 Poremećaj koagulacijskog sustava .....	17
3.2 SIRS .....	18
3.3 MODS .....	18
3.3.1 Disfunkcija specifičnih organa.....	19
3.3.1.1 Pluća.....	19
3.3.1.2 Srce.....	19
3.3.1.3 Jetra .....	20
3.3.1.4 Probavni sustav .....	20
3.3.1.5 Bubrezi .....	21
3.3.1.6 Središnji živčani sustav .....	21
3.3.1.7 Poremećaj koagulacijske kaskade i endotela .....	21
3.4 SEPTIČNI ŠOK.....	22
<b>4. KLINIČKA SLIKA</b> .....	<b>24</b>
4.1 PSI.....	24
4.2 MAČKE .....	24
<b>5. DIJAGNOSTIKA</b> .....	<b>26</b>
5.1 BIOMARKERI SEPSE .....	27
5.1.1 Prokalcitonin.....	28
5.1.2 CRP.....	28
5.1.3 Interleukin-6 .....	29
5.2 SOFA SKALA.....	29
5.3 QSOFA SKALA .....	30
5.4 APPLE SKALA.....	31
5.5 STUPNJEVANJE SEPSE.....	34
<b>6. LIJEČENJE</b> .....	<b>35</b>
6.1 PRVI KORAK: USPOSTAVA HEMODINAMSKE STABILNOSTI .....	35
6.1.1 Kristaloidei .....	36
6.1.2 Koloidi .....	37
6.1.3 Kontrola hidracijskog statusa .....	37
6.2 IDENTIFIKACIJA MIKROORGANIZMA .....	38



6.3 ANTIMIKROBNA TERAPIJA.....	38
6.4 KONCENTRACIJA LAKTATA .....	40
6.5 TERAPIJA VAZOPRESORIMA .....	40
6.6 DUGOROČNA NJEGA .....	41
<b>7. PROGNOZA.....</b>	<b>43</b>
<b>8. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>44</b>
<b>9. LITERATURA .....</b>	<b>45</b>
<b>10. SAŽETAK.....</b>	<b>59</b>
<b>11. SUMMARY .....</b>	<b>60</b>
<b>12. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>61</b>

# 1. UVOD

Sepsa se prvi put spominje u Homerovim spisima prije 2500 godina, a dolazi od starogrčke riječi riječi σήψις (grč. *sēpsis*) što znači putrefakcija ili gnjiljenje.

Sepsa je pod život opasno stanje koje se može definirati na dva načina. Prema definiciji svjetskog konsenzusa, sepsa označava disfunkciju organa uzrokovanu nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju (SINGER i sur., 2016.). Drugi autori sepsu definiraju kao sistemski upalni odgovor na infekciju (DECLUE, 2024.). Sepsa je kritično stanje koje nastaje kada upalna reakcija ozlijedi vlastita tkiva i organe. U humanoj medicini, smrtnost sepse u Europi iznosi 41% (LEVY i sur., 2012.).

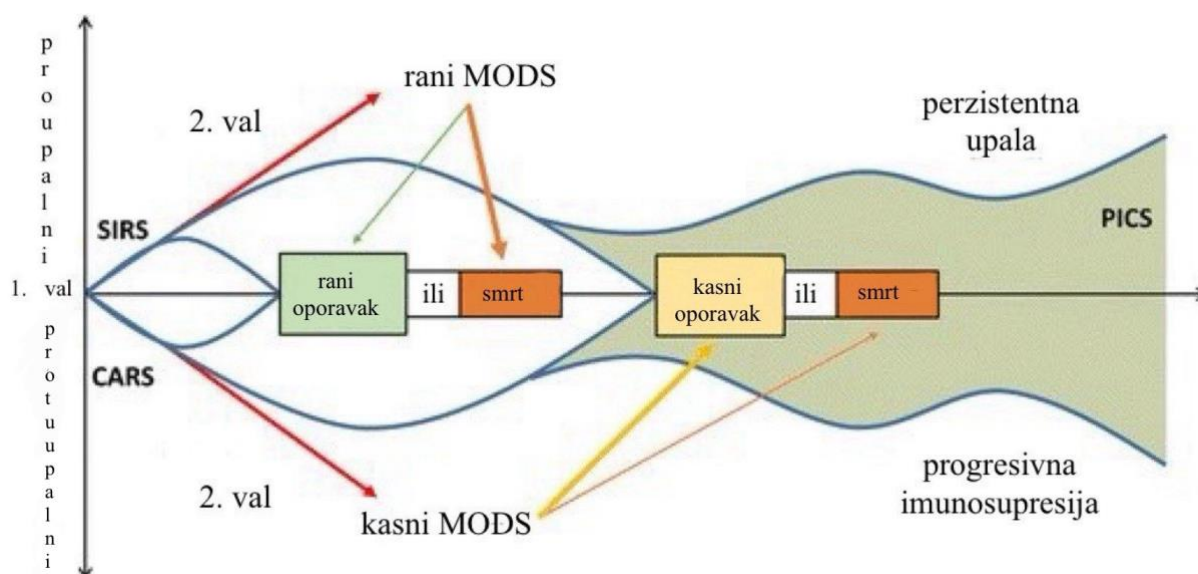
Bakterijemija je prisutnost vitalne bakterije u krvotoku (DECLUE, 2024.) a ukoliko pritom dođe do neadekvatnog imunološkog odgovora nastupa sepsa. Bakterijemija dakle neće uvijek uzrokovati sepsu, ali je često njen preduvjet.

Sindrom sistemskog upalnog odgovora (eng. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) je klinički sindrom uzrokovan sistemskom upalom koja nastaje kao odgovor na nespecifični inzult infektivnog ili neinfektivnog karaktera. Aktivacijom leukocita započinje otpuštanje tumorskog faktora nekroze  $\alpha$  (eng. *Tumor Necrosis Factor*, TNF) koji dovodi do obrambene reakcije kojoj je funkcija da zaštiti domaćina. Pretjerani upalni odgovor može voditi k pretjeranom oštećenju tkiva i posljedično višestrukom otkazivanju organa (eng. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, MODS). Razvijeni su kriteriji za prosuđivanje SIRS-a. Kriteriji koji se uzimaju u obzir su tjelesna temperatura, broj otkucaja srca ili puls, broj respiracija i broj leukocita. Od četiri kriterija, potrebna su barem dva da bi se proglasio SIRS kod pasa i tri za potvrdu kod mačaka. U humanoj medicini, uz dostupnost novih tehnologija ovi kriteriji imaju nedostatak u osjetljivosti i specifičnosti. U tablici 1 prikazani su kriteriji SIRS-a kod pasa i mačaka. Najčešći uzroci SIRS-a zabilježeni u pasa i mačaka su sepsa, toplinski udar, pankreatitis, bolesti imunološkog sustava, neoplazije, politraume i opekline.

Tablica 1. Prikaz kriterija SIRS-a u pasa i mačaka (preuzeto od DECLUE, 2024.).

	Psi	Mačke
tjelesna temperatura	<37.2°C ili >39.2°C	<37.8°C ili >39.7°C
puls	>140	<140 ili >250
Frekvencija disanja	>40	>40
broj leukocita	>19.5 x10 <sup>9</sup> L ili <5 x10 <sup>9</sup> L ili > 5% nesegmentiranih leukocita	>19.5 x10 <sup>9</sup> L ili <5 x10 <sup>9</sup> L ili > 5% nesegmentiranih leukocita

Sindrom kompenzacijskog protuupalnog odgovora (eng. *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*, CARS) je sustav deaktivacije imunskog sustava sa svrhom postizanja homeostaze (WARD i sur., 2008.). Karakteriziran je otpuštanjem protuupalnih medijatora kao što su interleukin-10, transformirajući čimbenik rasta  $\beta$  (eng. *Transforming Growth Factor*, TGF) i interleukin-13. CARS se klinički manifestira hipotermijom, leukopenijom i nemogućnosti borbe protiv infekcije. Iako mu je funkcija da kontrolira pretjeranu aktivaciju imunskog sustava, ukoliko se pretjerano aktivira može doći do imunoparalize i smanjene sposobnosti obrane organizma. Imunoparaliza je karakterizirana apoptozom limfocita, dendritičnih, endotelnih i gastrointestinalnih epitelnih stanica te timocita (DECLUE, 2024.). Slika 1 prikazuje djelovanje između SIRS-a, CARS-a i MODS-a.



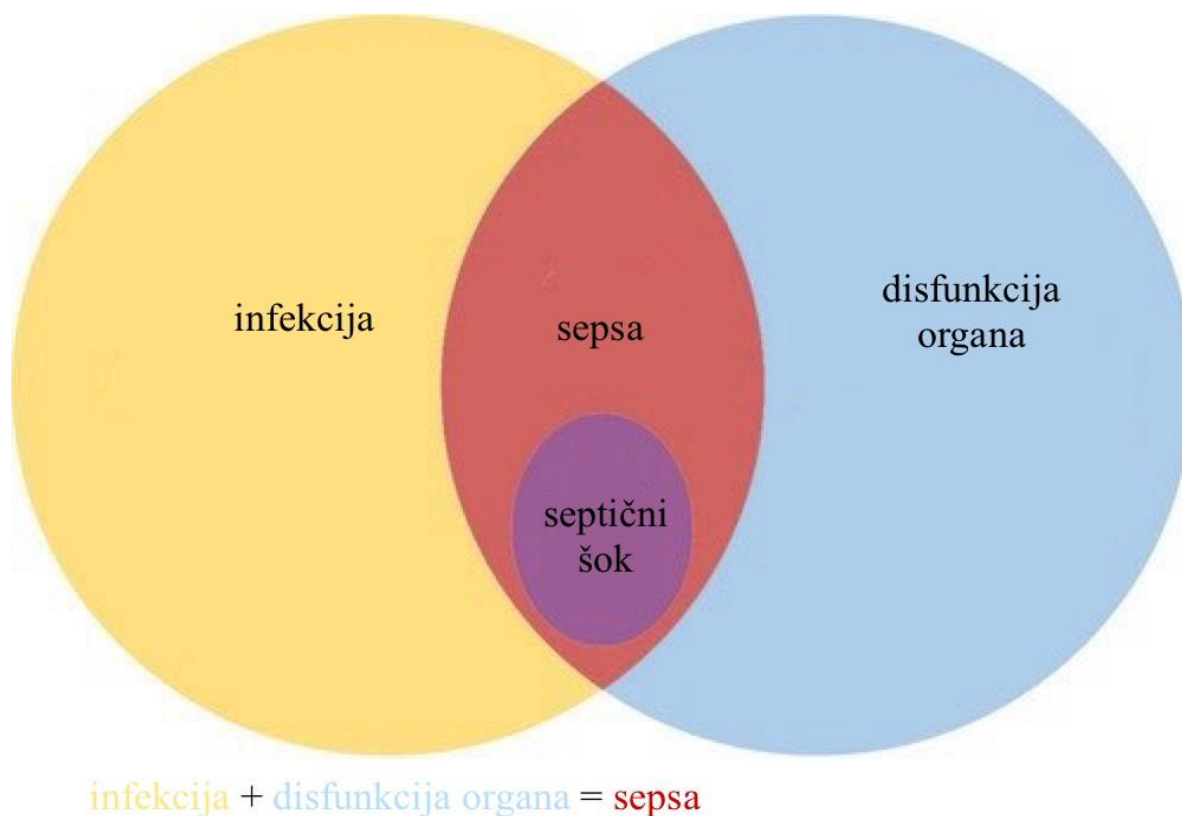
Slika 1. Odnosi između SIRS-a, CARS-a i MODS-a (prilagođeno prema VARELA i sur., 2018.).

MODS je sindrom oštećenja dva ili više organa posljedično SIRS-u te pri tome homeostaza ne može biti održana bez medicinske skrbi (DECLUE, 2024.). MODS je ozbiljna komplikacija sepse budući da više organa prestaje funkcionirati ili funkcionira neadekvatno. Incidencija MODS-a kod pasa i mačaka nije poznata. Kriteriji za dijagnostiku MODS-a prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Kriteriji za određivanje MODS-a kod pasa (preuzeto od DECLUE, 2024.)

organski sustav	kriteriji
bubrežni	porast koncentracije kreatinina $\geq 0.5$ mg/dl ( $>44$ $\mu\text{mol/L}$ )
kardiovaskularni	hipotenzija koja zahtjeva terapiju vazopresorom
dišni	potreba za terapijom kisikom ili za mehaničkom ventilacijom parcijalni tlak kisika $>10$ mmHg SpO <sub>2</sub> $<95$ (izmjeren pulsnom oskimetrijom)
jetra	Koncentracija ukupnog bilirubina $>0.5$ mg/dL ( $>8.6$ $\mu\text{mol/L}$ )
koagulacije	PT ili PTT $>25\%$ iznad gornje referentne granice i/ili broj trombocita $\leq 100\ 000/\mu\text{L}$

Septični šok definiran je kao sistemski odgovor praćen hipotenzijom koji ne reagira na terapiju tekućinama, a često se javlja kao komplikacija sepse (DECLUE, 2024.). To je podvrsta sepse i nastaje ukoliko se sepsa ne liječi. Stopa smrtnosti veća je kod pacijenta koji su razvili septični šok. Kriteriji za proglašenje septičnog šoka su potreba za korištenjem terapije vazopresorima kako bi se srednji arterijski tlak održao višim od 65 mmHg i porast razine serumskog laktata iznad 2 mmol/L koji perzistira usprkos adekvatnoj tekućinskoj terapiji (JOVIĆ, 2023.). Na slici 2 prikazana je povezanost infekcije, disfunkcije organa, sepse i septičnog šoka.



Slika 2. Korelacija infekcije, disfunkcije organa, sepse i septičnog šoka (prilagođeno prema CORTELLINI i sur., 2024.).

Pojam teška sepsa se po konsenzusu iz 2016. godine više ne koristi, no ipak ću se osvrnuti na njenu definiciju. Teška sepsa smatrala se sepsom praćenom disfunkcijom organa, hipoperfuzijom ili hipotenzijom. Međutim, ovaj termin je izostavljen iz najnovije literature jer je sepsa sama po sebi ozbiljno i životno ugrožavajuće stanje te je taj pojam suvišan.

Budući da pristupi i protokoli za liječenje sepse u veterinarskih pacijenata i dalje nisu potpuno uniformirani cilj ovog rada je sažeti i analizirati podatke iz postojeće literature s naglaskom na nove spoznaje vezane uz septikemiju pasa i mačaka te objediniti postojeće dostupne informacije. U radu će biti objašnjena etiologija, patogeneza, dijagnostika te terapijski pristup, s posebnim osvrtom na trenutno korištene metode i njihove izazove. Time će se pružiti pregled aktualnih spoznaja i otvorenih pitanja o sepsi u veterinarskoj praksi

## 2. ETIOLOGIJA

Uzroci sepse kod pasa i mačaka su raznoliki, te svaka infekcija može dovesti do septičnog stanja. Sepsa je rezultat kompleksnih interakcija između patogena, imunskog odgovora i čimbenika okoliša. Najčešće uključuju poremećaje gastrointestinalnog trakta kao što su opsežne traume koje prodiru kroz trbušnu stijenku s posljedičnim peritonitisom, tumori, apscesi gušterače, jetre i slezene, ulceracije i perforacije gastrointestinalnog trakta zbog predugog uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova ili kortikosteroida, strana tijela, posljedice enterotomije i neuspjele resekcije crijeva, perforacije megakolona, rupturu žučnog mjehura kao i apscesi limfnih čvorova. Česti uzrok septikemije su i dehisijencije rane te ostale kožne infekcije poput apscesa kože, ugrizne rane, duboke piodermije ili celulitisi, osteomijelitis te septični artritis. Bolesti kardiovaskularnog sustava kao što su bakterijski endokarditis, bolesti dišnog sustava koje uključuju pneumonije, apscese pluća ili piotoraks mogu rezultirati sepsom kao i bolesti mokraćnog sustava (primjerice pijelonefritis, bakterijski cistitis, apscesi bubrega ili uroabdomen). Razlozi nastanka septičnog stanja mogu biti i poremetnje reproduktivnog sustava koje uključuju piometru, mastitise i prostatitis. Predispoziciju za razvoj sepse imaju životinje koje su na terapiji imunosupresivima, na kemoterapiji ili su inficirane virusima koji dovode do imunosupresije kao što su virus mačje leukemije, pseći parvovirus, virus mačje imunodeficiencije i virus mačje panleukopenije (BOLLER i OTTO, 2015.). Medicinska pomagala kao što su intravenski kateteri i urinarni kateteri također mogu predstavljati ulazna vrata za mikroorganizme.

Najčešći uzročnici sepse kod pasa i mačaka su gram negativne crijevne bakterije, no ne smijemo isključiti mješovite infekcije i infekcije gram pozitivnim bakterijama. Sepsa je najčešće posljedica septičnog peritonitisa, koji nastaje zbog curenja sadržaja iz gastrointestinalnog trakta u kojem se nalaze brojni mikroorganizmi. Radi preglednosti, najčešći bakterijski uzročnici sepse kod pasa i mačaka prikazani su u tablici 3.

U humanoj medicini, u Republici Hrvatskoj, najčešće izolirani mikroorganizmi iz pozitivnih hemokultura bili su *E. coli* (11.6%), *Pseudomonas* spp. (9.9%) i Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (9.3%) (GASPAROVIĆ i sur., 2006.).

Tablica 3. Najčešći uzročnici sepse u pasa i mačaka (preuzeto od BOLLER i OTTO, 2015.).

izvor sepse	prevalencija kod pasa (%)	prevalencija kod mačaka (%)	patogeni mikroorganizam
<b>peritonealna šupljina</b> npr. perforacija probavnog sustava	35-36	47	koagulaza negativni stafilocoki, <i>Enterococcus</i> spp., beta hemolitični streptokokus <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Pasteurella</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.
<b>dišni sustav</b> npr. pneumonija/piotoraks	20	24	beta hemolitični streptokok, <i>E. coli</i> , <i>Bordetella bronchiseptica</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Actinobacter</i> spp., <i>Pasteurella</i> spp.
<b>probavni sustav</b> npr. enteritis/bakterijska translokacija	4	5	<i>E. coli</i>
<b>reproduktivni sustav</b> npr. piometra/prostatitis	25		grupa G <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., beta hemolitični <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.
<b>mokraćni sustav</b> npr. pijelonefritis/bakterijski cistitis	4-10	7-8	beta hemolitični streptokokus, <i>E. coli</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.
<b>meko tkivo i kosti</b> npr. trauma/osteomijelitis/ugrizna rana	29	16	<i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp.
<b>kardiovaskularni sustav</b> npr. endokarditis		14	<i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Bartonella</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Granulicatella</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Brucella</i> spp.

Važno je da se kod sumnje na sepsu napravi izdvajanje i uzgoj mikroorganizma radi kvalitetnije i efikasnije antimikrobne terapije temeljene na antibiogramu kako bi zaustavili umnažanje bakterija i progresiju bolesti. Ukoliko nije moguće napraviti izolaciju uzročnika, važno je poznavati najčešće izolirane bakterijske kulture radi empirijskog odabira antimikrobnog pripravka.



### 3. PATOGENEZA

#### 3.1 Sepsa

Patogeneza sepse složen je proces kojem je okidač upala, ona je kasnije komplicirana neuravnoteženim imunim odgovorom pa homeostaza više ne može biti očuvana. Na slici 3 prikazana je patogeneza upale, ilustrirajući ključne korake i kardijalne znakove upale. Sepsa započinje prisutnošću patogenog mikroorganizma u krvotoku. Manifestacija sepse ovisi o čimbenicima patogena i domaćina. Čimbenici vezani uz patogena su vrsta i količina mikroorganizma, virulencija i mjesto inokulacije. Čimbenici koji su vezani za domaćina su genetski čimbenici, mjesto gdje je infekcija nastala i komorbiditeti. Organizam na infekciju odgovara upalnom reakcijom, a u situaciji kada se ona poremeti dolazi do pretjeranog oštećenja tkiva i nastupa sepsa. Mehanizmi njenog nastanka objašnjeni su u nastavku teksta.

##### 3.1.1 Početak upalne reakcije

Sepsa je disbalans između proupalne (pretjerane) i antiupalne (nedostatne) reakcije (KING i sur., 2014.). Pretjerana upalna komponenta sepse događa se na početku infekcije i za nju je zaslužna prirodna imunost (urođena) i nastanak citokinske oluje koji izazivaju aktivaciju leukocita, sustava komplementa i koagulacijske kaskade. Antiupalna reakcija rezultira inhibicijom transkripcije protuupalnih gena. Urođena imunost aktivirana je pomoću molekularnih obrasca povezanih s oštećenjem tkiva (eng. *Damage Associated Molecular Patterns*, DAMP). To su molekule koje se oslobađaju prilikom oštećenja tkiva i stanica. Uz njih, postoje i molekule povezane s patogenima (eng. *Pathogen Associated Molecular Patterns*, PAMP), koje su dio patogenih mikroorganizama pa ih stanice domaćina prepoznaju kao strane molekule. Neke od PAMP molekula su lipopolisaharidi (LPS) i endotoksini kod gram negativnih bakterija, egzotoksini, peptidoglikani i superantigeni kod gram pozitivnih bakterija te tvari koje se nalaze u staničnoj stijenci gljivica. U DAMP skupinu spadaju i alarmini, endogene molekule koje se oslobađaju kao rezultat degranulacije, ozlijede ili smrti stanice, a imaju sposobnost pokrenuti imunski sustav domaćina. One mogu biti ribonukleinske kiseline (eng. *Ribonucleic Acid*, RNA), deoksiribonukleinske kiseline (eng. *Deoxyribonucleic acid*, DNA) i histoni. Ove molekule prepoznaju receptori za prepoznavanje uzoraka (eng. *Pattern*

*Recognition Receptors*, PRR). To je skupina receptora među kojima razlikujemo: receptore slične tollu-u (eng. *Toll Like Receptors*, TLR), receptore c-tipa lectina (eng. *C-type Lectin Receptors*, CLR), receptore slične retinoičnoj kiselini 1 (eng. *Retinoic Acid Inducible Gene-1 Like Receptors*, RLR) i receptore slični domeni za vezanje nukleotida i oligomerizaciju (eng. *Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptors*, NLR). Oni se nalaze na plazmatskim membranama i endosomima. Vezanjem DAMP-a ili PAMP-a na navedene receptore aktivira se imunosna reakcija i započinje sistemska upalna reakcija.

Nakon prepoznavanja patogena, započinje aktivacija transkripcijskih čimbenika koji potiču produkciju biomedijatora upale i aktivaciju limfocita. Poslije aktivacije receptora aktivira se upalna kaskada i produkcija interleukina-1 i interleukina-18 (ARTUKOVIĆ, 2014.). Akutni upalni proces sastoji se od dvije ključne komponente: vaskularnih promjena i stanične reakcije. U upalnoj reakciji sudjeluju stanice iz krvi i stanice iz tkiva. Stanice iz krvi su: leukociti (neutrofili, eozinofili, bazofili, monociti i limfociti), i trombociti, dok u tkivne stanice pripadaju: makrofagi, mastociti, plazma stanice i limfociti koji su pokretni te nepokretne stanice u koje ubrajamo endotelne stanice, fibroblaste i glatke mišićne stanice. Biomedijatori upale su: vazoaktivni amini, lizosomatski proteini, metaboliti arahidonske kiseline, faktori aktivacije trombocita (eng. *Platelet Activating Factor*, PAF), citokini, dušikov oksid (eng. *Nitric Oxide*, NO) i reaktivni spojevi kisika (eng. *Reactive Oxygen Species*, ROS).

### 3.1.2 Vaskularne promjene

Vaskularne promjene događaju se da bi na mjesto infekcije ili ozlijede došlo što više leukocita i plazmatskih proteina. Njih čine hemodinamske promjene i promjene permeabilnosti krvnih žila (ARTUKOVIĆ, 2014.).

#### 3.1.2.1 Hemodinamske promjene

Hemodinamske promjene nastaju zbog otpuštanja biomedijatora upale ili neurogenih mehanizama. One se očituju vazokonstrikcijom arteriola koja traje nekoliko sekundi. Sljedeće nastupa vazodilatacija arteriola, a nakon toga dolazi do vazodilatacije kapilara (ARTUKOVIĆ, 2014.).

### 3.1.2.2 Promjene permeabilnosti krvnih žila

Dilatacija i punokrvnost krvnih žila uzrokuju povećanje intravaskularnog hidrostatskog tlaka nakon kojeg dolazi do izlaska tekućine iz krvnih žila u intersticij. U početku je to vodenasta tekućina u kojoj ima malo proteina. Ona se naziva transudat i predstavlja ultrafiltrat krvne plazme. Uskoro dolazi do pojačane permeabilnosti krvnih žila i širenja spojeva između endotelnih stanica što omogućuje izlazak tekućine bogate proteinima i ostalim staničnim elementima. Takva se tekućina naziva eksudat (ARTUKOVIĆ, 2014.).

### 3.1.3 Stanična reakcija u upali

Cilj stanične reakcije je da se leukociti okupe i aktiviraju na mjestu infekcije kako bi se uspješno mogli boriti protiv patogenih mikroorganizama. Sastoji se od nekoliko faza: marginacija i adhezija, emigracija leukocita, kemotaksija i fagocitoza (ARTUKOVIĆ, 2014.).

#### 3.1.3.1 Marginacija i adhezija leukocita

U normalnim uvjetima leukociti se nalaze u središnjem aksijalnom dijelu krvne struje i nisu u dodiru s endotelom krvnih žila. U upalnoj reakciji dolazi do njihovog pomaka iz aksijalnog u periferni dio krvne žile koje nazivamo marginacija. Nakon što se dovoljno približe endotelu, dolazi do njihovog kotrljanja po endotelnim stanicama što uzrokuje promjene u staničnoj membrani te omogućuje jače priljublivanje za endotelne stanice. To omogućuju selektini i adhezijske molekule čiji se receptori nalaze na leukocitima i endotelnim stanicama. Leukociti usporavaju svoje kotrljanje i u konačnici dolazi do njihovog zaustavljanja. Ova pojava naziva se adhezija (ARTUKOVIĆ, 2014.).

#### 3.1.3.2 Emigracija leukocita

Nakon što su se leukociti vezali za površinu endotelnih stanica venula stvoren je preduvjet za njihov izlazak iz krvnih žila. Da bi prošli kroz stijenku krvnih žila, leukociti moraju stvoriti pseudopodije odnosno izdanke citoplazme koji se provlače kroz uske međustanične

prostore. Kada dođu do bazalne membrane endotela, leukociti ju razgrađuju svojim kolagenazama i izlaze iz krvne žile (ARTUKOVIĆ, 2014.).

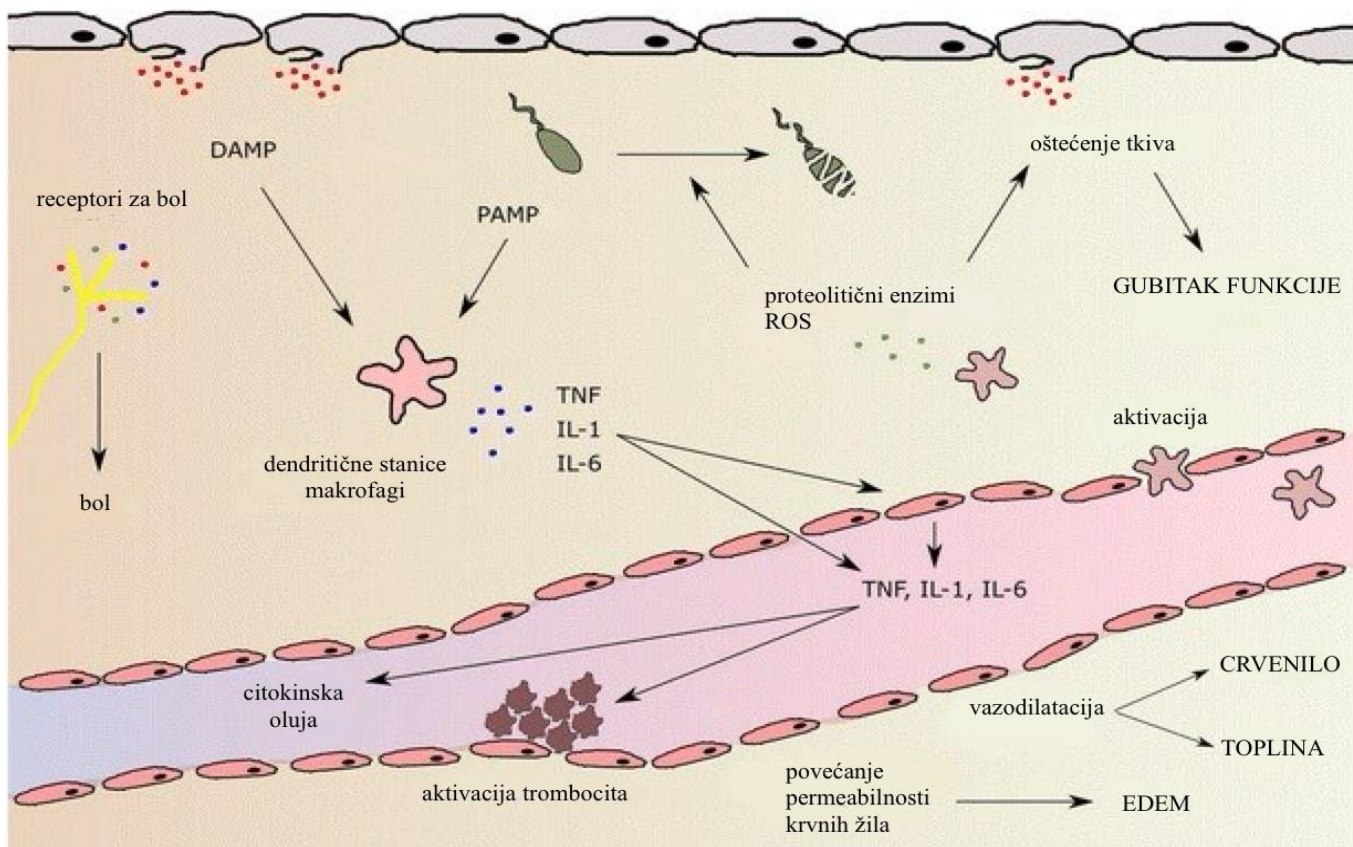
### 3.1.3.3 Kemotaksija

Kada leukociti dospiju u ekstravaskularni prostor oni prate kemotaksijski gradijent do mjesta infekcije. Kemotaksija postoji zahvaljujući kemotaksinima koje mogu biti egzogene i endogene tvari, uključujući kemokine, kao što je interleukin-8, komponente komplemента, a posebno C5a fragment, leukotrijene i mitohondrijske polipeptide. Njih izlučuju monociti, makrofagi, keratinociti, mastociti i endotelne stanice. Kemotaksini se vežu na specifične receptore na površini stanice leukocita, nakon čega dolazi do porasta citosoličnog kalcija, proizvodnje adenozin trifosfata (ATP) i polimerizacije mikrotubula i mikrofilamenata (ARTUKOVIĆ, 2014.). Te radnje bitne su za kretanje stanice kroz tkivo.

### 3.1.3.4 Fagocitoza

Sve ove radnje se zbivaju da bi fagocitoza bila uspješna. Riječ fagocitoza dolazi od grčkih riječi koje znače “jesti stanicu”. Leukociti se vežu za patogeni mikroorganizam i aktivira se citoskeletni sustav. Na mjestu kontakta s uzročnikom događa se lagano uvlačenje citoplazme, a drugi dijelovi citoplazme pružaju izdanke koji okružuju uzročnika pa nastaje fagocitična vakuola ili fagosom. Fagosom i lizosom se spajaju i nastaje fagolizosom u kojem dolazi do oslobađanja sadržaja lizosomskih granula. Mikroorganizmi budu ubijeni pomoću stvaranja ROS-eva ili djelovanjem lizosomatskih enzima (ARTUKOVIĆ, 2014.).

Uz fagocitozu, neutrofili stvaraju neutrofilne izvanstanične zamke (eng. *Neutrophil Extracellular Traps*, NET). Oni služe za uništavanje mikroorganizama, a nastaju procesom koji se zove netoza. Sastoje se od niti sastavljenih od histona i neutrofilnih antimikrobnih proteina, a osim uništavanja mikroorganizama imaju i sposobnost aktivacije trombocita i pokretanja koagulacijske kaskade (FUCHS i sur., 2010.).



Slika 3. Patogeneza upalne reakcije i kardijalni znakovi upale (prilagođeno prema VARELA i sur., 2018.).

### 3.1.4 Obrana organizma od bakterijemije

Mikroorganizmi u krvotok dospiju ukoliko prodru kroz tkivnu barijeru. Bakterijemija je česta pojava u ljudi i životinja, no uz adekvatan sustav obrane ona ne predstavlja ozbiljni problem. Leukociti ne mogu obavljati fagocitozu unutar krvnih žila. U krvnim žilama glavnu obrambenu ulogu imaju eritrociti (MINASYAN, 2016.). Ulaskom u krvožilje, mikroorganizmi se kreću zajedno s tokom krvi i postaju električno nabijeni zbog triboelektričnog punjenja nakon kontakta s drugim stanicama i stijenkom krvnih žila. Eritrociti imaju snažan električni naboj koji se dodatno povećava također zbog triboelektričnog punjenja. Zbog njega, stanice patogena budu privučene na membranu eritrocita. Proteaze mikroorganizama i PAMP-ovi iritiraju membranu eritrocita i uzrokuju otpuštanje ROS-om iz hemoglobina na površini eritrocita. Dolazi do oksidacije na što je većina bakterija osjetljiva. Takav obrambeni sustav ubrzo ubija mikroorganizme. Mrtvi mikroorganizmi više nisu električki nabijeni, otpuštaju se s membrane eritrocita u krvnu plazmu. U prolasku kroz slezenu i jetru budu uklonjeni Kupferovim stanicama i makrofagima.

Ukoliko su bakterije otporne na oksidaciju, one se smještaju na konkavnu stijenku crvenih krvnih stanica. One pomoću raznih enzima i egzotoksina tvore pore na stijenci eritrocita i prodiru unutar stanice. U arterijama eritrociti sadrže visoku količinu kisika te su antibakterijska svojstva eritrocita izraženija u arterijskoj krvi. U venoznoj krvi, eritrociti su osjetljiviji, patogeni prodiru kroz njihovu membranu i koriste hemoglobin kao izvor hrane. No jednom kada eritrociti dođu do pluća, na sebe primaju visoku količinu kisika koji ima sposobnost ubiti mikroorganizme.

Bakterije koje su sposobne prouzrokovati sepsu evolucijski su razvile brojne mehanizme protiv oksidacije i sljedeća obrana organizma je razvoj diseminirane intravaskularne koagulopatije (eng. *Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC) (MINASYAN, 2014.; MINASYAN, 2017.).

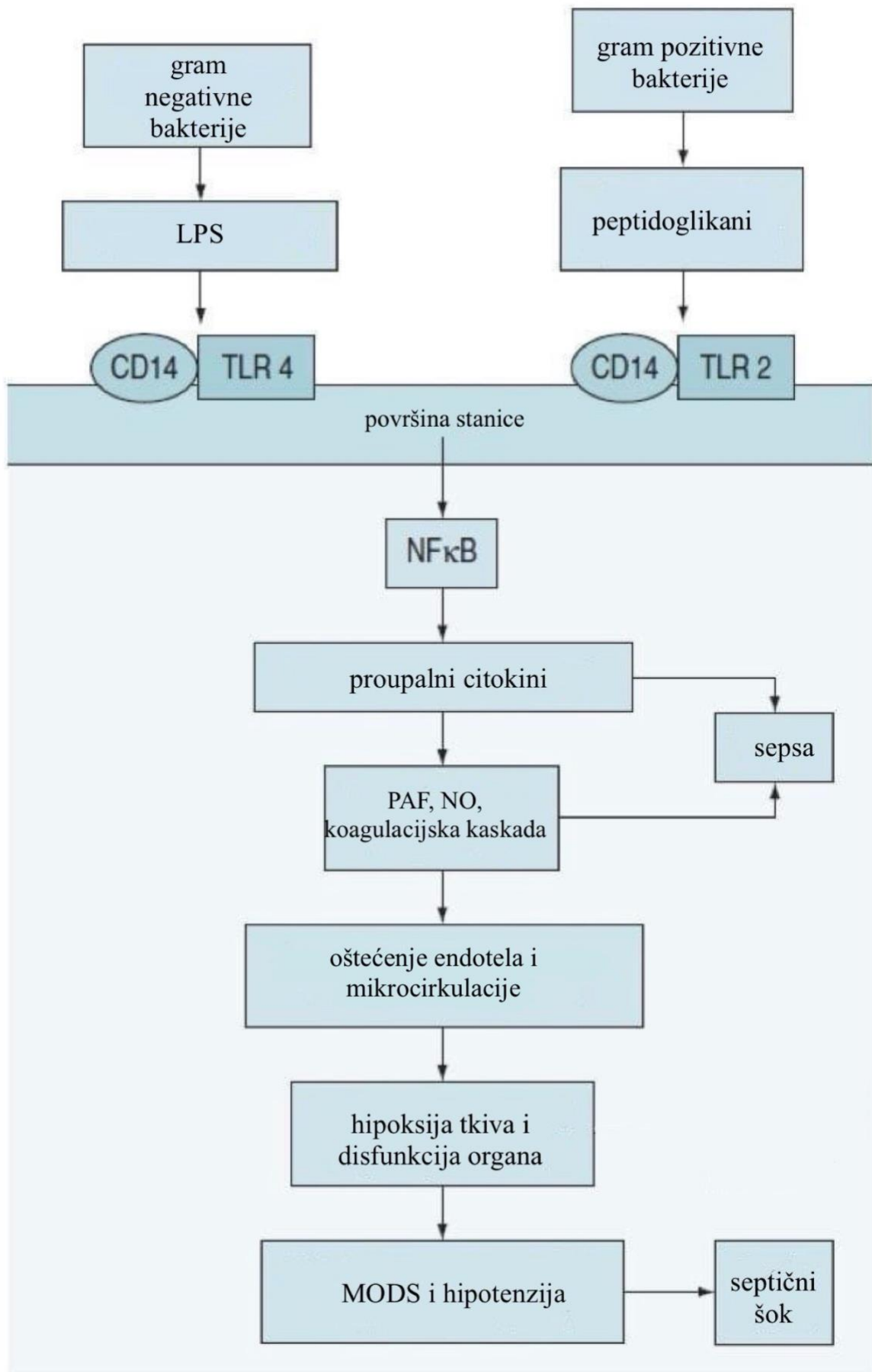
### 3.1.5 Aktivacija urođenog imunskog sustava

Stanična stijenka gram negativnih bakterija sadržava LPS, oni otpuštaju glikolipidnu komponentu čiji se lipidni A dio veže na LPS vežući protein. Monociti i makrofagi kao antigen prezentirajuće stanice (eng. *Antigen Presenting Cells*, APC) su najbitnije upalne stanice koje sudjeluju u nastanku sepse. LPS prepoznaju CD14 receptori na površini makrofaga, te se oni zatim vežu na TLR. Jednom kada se CD14-LPS kompleks veže na TLR aktiviraju se makrofagi i započinje upalna kaskada (DECLUE, 2018.). Ona počinje produkcijom upalnih medijatora koji su uključeni u razvoj sepse. Za nastanak sepse kod pasa i mačaka bitni su biomedijatori poput TNF- $\alpha$ , interleukina-6, NO i leukotriena. Navedeni medijatori dovode do aktivacije vaskularnog endotela i pojačane ekspresije adhezina na njegovoj površini. Medijatori se proizvode lokalno da bi kasnije ušli u sistemsku cirkulaciju i proširili se po cijelom organizmu. Posljedično tome, neutrofili, monociti i limfociti dolaze na mjesto infekcije i dodatno proizvode upalne medijatore kako bi uništili mikroorganizme. Prijelaz iz lokalne upalne reakcije u sepsu uvjetovan je sistemskom cirkulacijom upalnih medijatora i aktivacijom imunskih stanica.

### 3.1.6 Aktivacija adaptivnog imunskog odgovora

APC nakon što unesu patogen u sebe aktiviraju adaptivni imunski sustav. Nezreli T limfociti proliferiraju i nastaju efektorske T stanice. Na početku razvoja sepse, nezreli T limfociti diferenciraju se u pomoćničke T limfocite, Th 1 i Th 17 stanice (CD4+ stanice). Oni pojačavaju produkciju citokina poput TNF- $\alpha$ , interleukina-2, interleukina-12, interferona  $\gamma$  i leukotriena. U slučaju proizvodnje interleukina-4, interleukina-5, interleukina-9, interleukina-10 i interleukina-13 doći će do diferencijacije nezrelih T limfocita u pomoćničke T limfocite Th 2 stanice (CD4+ stanice). Th 1 stanice su bitne u borbi protiv unutarstaničnih patogena, dok su Th 17 važne za obranu od izvanstaničnih mikroorganizama kao i Th 2 stanice, koje još dodatno potiču proizvodnju protutijela. Ravnoteža između Th1/Th17 i Th2 imunskog odgovora „odlučuje“ o tijeku proupalne i protuupalne faze ili o oporavku (DECLUE, 2008.). Do pretjerane upalne reakcije dolazi u trenutku kada se nuklearni faktor kappa B (NF- $\kappa$ -B), koji je transkripcijski faktor, translocira iz citoplazme u jezgru i kada se aktivira interleukin-1 $\beta$ . NF- $\kappa$ -B je protein koji se translocira u jezgru i tada regulira ekspresiju određenih gena koji imaju ulogu u upalnoj reakciji ili u imunskom odgovoru. On se veže na promotore različitih gena uključujući TNF, interleukine i interferone i pojačava njihovu produkciju. U slučaju njihove aktivacije dolazi do apoptoze stanica adaptivnog imunskog sustava zbog čega ljudi u septičnom stanju imaju depleciju CD4+ i CD8+ T limfocita, B limfocita i dendritičkih stanica (HOTCHKISS i sur., 2013.).

Sepsa je disbalans između pretjerane i nedostatne upalne reakcije. Nedostatna upalna reakcija razlog je povećanog morbiditeta i mortaliteta (HOTCHKISS i sur., 2009.; HOTCHKISS i sur. 2013.). Kod životinja kod kojih se razvija proupalna kaskada dolazi do vazodilatacije, povećane propusnosti krvnih žila, aktivacije koagulacijske kaskade, hemodinamskih promjena i MODS-a, dok životinje koje imaju protuupalnu fazu razvijaju infekcije koje kod imunokompetentnih životinja prolaze nekomplikirano, a kod septičnih pacijenta mogu rezultirati smrću (BOMMER i sur., 2011.). Na slici 4 prikazan je pojednostavljeni prikaz zbivanja koji vode k sepsi i septičnom šoku.



Slika 4. Hodogram nastanka sepse i septičnog šoka (prilagođeno prema CADOGAN, 2020.).



### 3.1.7 Poremećaj neuroendokrine ravnoteže

Neuroendokrina kontrola upalne reakcije sastoji se od aferentnog (senzoričkog) i eferentnog (efektorskog) refleksnog luka. Oni uvjetuju intenzitet i smjer upalne reakcije i obrane organizma (DEUTSCHMAN i TRACEY, 2017.; VAN DER POLL i sur., 2018.). Aferentni put omogućava prijenos citokina preko krvno-moždane barijere što utječe na produkciju hormona hipofize kao i sintezu citokina u stanicama središnjeg živčanog sustava (DEUTSCHMAN i TRACEY, 2017.). Eferentni put preko vagusnog živca i celijačnog plexusa regulira splenični živac. Posljedično dolazi do pojačanog otpuštanja noradrenalina i dopamina ili pak njihove supresije, a oni reguliraju stvaranje citokina (DEUTSCHMAN i TRACEY, 2017.).

### 3.1.8 Vazodilatacija

Disregulacija vazomotornog tonusa javlja se kada se izgubi ravnoteža između vazokonstrikcije i vazodilatacije. NO ima najveći utjecaj na krvne žile jer djeluje kao miorelaksans glatke muskulature. Najčešći poticaj za lučenje NO su endotoksini, TNF- $\alpha$ , interleukin-1 ili PAF. Zbog toga se nakuplja enzim sintaza dušikova oksida koja generira NO. Posljedica njegovog djelovanja je vazodilatacija, zbog koje dolazi do hiperemije sluznica, skraćivanja vremena ponovnog punjenja kapilara (eng. *Capillary Refill Time*, CRT) i tahikardije u pasa i ljudi (HAUPTMAN i sur., 1997.; BRADY i OTTO, 2000.; ARID, 2008.; FERNANDES i ASSREUY, 2008.), dok mačke pokazuju bradikardiju, hipotenziju i hipotermiju (BRADY i sur., 2000.; CASTELLO i sur., 2004.; SCOTTI i sur., 2019.).

### 3.1.9 Oštećenje endotelnih stanica i glikokaliksa

Na površini endotelnih stanica krvnih žila nalazi se glikokaliks, on se sastoji od proteoglikana, glikozaminoglikana i proteina plazme kao što su albumini i antitrombin. Endotel ima veliku ulogu u očuvanju funkcionalne barijere između krvi i stijenke krvnih žila. On je polupropustan dozvoljavajući izmjenu tekućina i proteina plazme, ali ne i patogena (MARTIN-FERNANDEZ i sur., 2021.). Disfunkcija endotelnih stanica često nastupi u ranoj fazi sepse što vodi do dodatne aktivacije koagulacijske kaskade, kapilarne propustljivosti i neutrofilne

adhezije za endotelne stanice (INCE i sur., 2016.; JOFFRE i sur., 2020.). Disfunkcija endotela nastaje zahvaljujući pretjeranoj upalnoj reakciji i oksidativnom stresu koji tada nastaje. Sinteza upalnih citokina povećava ekspresiju adhezina na stijenka krvnih žila, radeći adheziju neutrofila na njihove stijenke. Uz to veće razine NO uzrokuju vazodilataciju, zbog koje se povećava permeabilnost krvnih žila i adhezija trombocita (SRDIĆ i sur., 2024.). Disfunkcija endotelne stanice praćena je oštećenjem endotelnog glikokaliksa. Endotelni glikokaliks propada uz pomoć TNF- $\alpha$ , interleukina-1 $\beta$ , interleukina-6 i interleukina-10. Njegovom degradacijom gubi se tekućina iz krvnih žila i nastaje edem okolnog tkiva, uz to, iz krvnih žila izlaze i albumini. Ovi mehanizmi uzrokuju hipotenziju, lokalnu hipoksiju tkiva, smanjenu perfuziju organa i ishemiju koja vodi do MODS-a (SRDIĆ i sur., 2024.). Iako je mikrocirkulacija očuvana, mogu se uočiti oštećenja mitohondrija. Disfunkcija mitohondrija u septičnih pacijenta naziva se citopatska hipoksija (BOLLER i SILVERSTEIN, 2022.). Mitohondriji imaju veliku važnost u oksidativnoj fosforilaciji i ukoliko nisu funkcionalni stanice su osuđene na apoptozu i smrt.

### 3.1.10 Poremećaj koagulacijskog sustava

Intaktan endotel krvnih žila ima ključnu ulogu u inhibiciji koagulacijske kaskade, a u slučaju njegovog oštećenja dolazi do koagulopatije izazvane sepsom. Uz proces opisan u prethodnom poglavlju, bakterijske infekcije i upalni citokini potiču aktivaciju tkivnog faktora (eng. *Tissue Factor*, TF) koji zajedno s faktorom VIIa započinje koagulacijsku kaskadu. Kompleks TF i faktor VIIa i njihovi produkti mogu potaknuti aktivaciju trombocita (LEVI i sur, 2012.; VAN DER POLL i sur., 2017.). Kod septičnih pacijenata, antikoagulacijski i fibrinolitički procesi su poremećeni zbog disbalansa koncentracije prokoagulacijskih i antikoagulacijskih proteina. To su antitrombin, trombomodulin, aktivirani protein C, TF, von Willebrandov faktor i inhibitor aktivatora plazminogena (eng. *Plasminogen Activator Inhibitor*, PAI-1) (BIERHAUS i NAVROTH, 2003.; HOTCHKISS i sur., 2016.; CHANG, 2019.; WIERSINGA i VAR DEN POLL, 2022.). Protein C i protein S ključni su za regulaciju koagulacijskog sustava. U septičnom stanju njihova je funkcija inhibirana, što dovodi do smanjenja razine aktiviranog proteina C čija smanjena koncentracija povećava stvaranje trombina i može uzrokovati tromboembolijske komplikacije. Kasniji stadiji sepse često rezultiraju hipokoagulacijskim stanjem ovisno o sintezi proteina, prirodnoj učinkovitosti inhibicije zgrušavanja krvi, virulenciji mikroorganizma i učinkovitosti ozdravljenja. Nije

rijetko da pacijenti u sepsi imaju nizak broj trombocita, odnosno trombocitopeniju. Ona nastaje kao posljedica aktivacije trombocita i neravnoteže faktora koagulacije zbog koje se javlja tromboza i hemoragije. U septičnih pacijenata hipoksija je posljedica i uzrok nastanka mikrotromba. Formiranje mikrotromba u kapilarama vodi k hipoksiji i oštećenju organa, dok je hipoksija zbog oštećenja mitohondrija okidač aktivacije koagulacijskih faktora (SRDIĆ i sur., 2024.).

Hemostatska disfunkcija zabilježena je kod septičnih pasa i mačaka. Istraživanja su pokazala da su septični psi imali znatno niže aktivnosti proteina C i antitrombina, uz produženo protrombinsko vrijeme, parcijalno tromboplastinsko vrijeme (eng. *Partial Thromboplastin Time*, PTT), te povišene razine d-dimera i proizvoda razgradnje fibrina (DELAFORCADE i sur., 2003.). Kod septičnih mačaka uočeno je produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (eng. *Activated Partial Thromboplastin Time*, aPPT), povišene koncentracije d-dimera i niže aktivnosti proteina C i antitrombina (KLAINBART i sur., 2017.).

### 3.2 SIRS

SIRS opisuje kliničko stanje, a ne bolest. Ukoliko inzult koji uzrokuje upalu nije uklonjen, upala može napredovati do kronične upale ili do SIRS-a. Kod njega se javlja poremećaj homeostaze uključujući gubitak tonusa krvnih žila, poremećaj permeabilnost krvnih žila i poremećaj koagulacije. Gubitak tonusa krvnih žila uzrokovan je povećanom produkcijom enzima sintaze dušikova oksida, nedostatkom vazopresina ili kortizola. Upalni citokini zaslužni su za poremećaj permeabilnosti krvnih žila. Poremećaj grušanja krvi događa su u vidu povećane sklonosti grušanju. On je potaknut ekspresijom TF pod utjecajem citokina na površini leukocita što dovodi do odlaganja fibrina u kapilarama koji doprinosi zatajenju organa (LAFORCADE, 2015.). Aktivacijom kaskadnog sustava protrombin se aktivira u trombin koji dodatno potiče grušanje krvi aktivacijom leukocita i daljnjom proizvodnjom citokina.

### 3.3 MODS

Patogeneza MODS-a temelji se na disregulaciji imunosnog sustava koji vodi do neuravnotežene sistemske upalne reakcije. Aktivacijom PRR-a na imunosnim, epitelnim i

endotelnim stanicama započinje kaskadu preko NFκB. Na početku upalne faze dolazi do sinteze TNF-α i interleukina-1, a kasnije se proizvode interleukin-6 i interleukin-8 koji održavaju upalnu fazu. Oni povećavaju permeabilnost membrane mitohondrija i sintezu reaktivnih spojeva. Makrofagi, neutrofil i limfociti proizvode ROS i reaktivne dušične spojeve. Povećanje oksidativnog stresa dovodi do disfunkcije mitohondrija uzrokujući citopatsku hipoksiju, poremećaj u dobivanju stanične energije i apoptozu koji sudjeluju u oštećenju organa (WU i sur., 2019.). Posljedica oštećenja na mitohondrijima je smanjenje proizvodnje adenozin trifosfata (ATP) i povećanje oksidativnog stresa. Oštećenjem mitohondrija otpušta se enzim citokrom c u citosol, on dovodi do apoptoze stanica. Time mitohondrijska DNA izlazi iz stanice i ima funkciju DAMP-a te je ona okidač za daljnju sintezu citokina.

### 3.3.1 Disfunkcija specifičnih organa

#### 3.3.1.1 Pluća

Pluća su često zahvaćeni organ kod pacijenta koji pate od MODS-a (DEL SORBO i SLUTSKY, 2011.). Ona mogu biti oštećena ako su zahvaćena infekcijom odnosno upalom ili zbog sistemske upale koja je nastala na drugom mjestu u organizmu. Akutni respiratorni distress sindrom (eng. *Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) ili akutna ozljeda pluća (eng. *Acute Lung Injury*, ALI) počinju s lokalnom ili sistemskom proinflamatornom fazom koja potiče mobilizaciju aktiviranih neutrofila. Tekućina i proteini izlaze iz krvnih žila i uzrokuju plućni edem. Posljedično nakupljanju tekućine u alveolama i inaktivaciji surfaktanta dolazi do kolapsa alveola i bronhiola te na posljeticu kolapsa pluća. U takvim plućima je izmjenjena kisika i ugljikovog dioksida otežana te nastaje hipoksemija. Radi edema i kolapsa alveola dolazi do hipertenzije u pulmonalnoj arteriji zbog čega je lijeva strana srca pod većim opterećenjem. Krv koja prolazi kroz pluća ne biva oksigenirana i nastaje teška hipoksija.

#### 3.3.1.2 Srce

Sepsička kardiomiopatija karakterizirana je kao kontraktilna disfunkcija koja vodi k dilataciji obje klijetke, smanjenju ejekcijske frakcije koju srce izbacuje te frakcijskom skraćivanju. Smanjena je sposobnost srca na prilagodbu za povećanje opterećenja i smanjena

je reakcija na terapiju katekolaminima (FLYN i sur., 2010.). Mehanizam disfunkcije miokarda ostaje neobjašnjen, ali vjerojatno uključuje poremećenu regulaciju kalcija, utjecaj citokina, učinke NO i početak apoptoze miocita (BULMER 2011.).

### 3.3.1.3 Jetra

Jetra potpomaže zaustaviti i prevenirati sistemsku endotoksemiju i bakterijemiju pomoću velikog broja Kupferovih stanica. Kao odgovor na upalu i one mogu sintetizirati citokine i proteine akutne faze upale (MATUSCHAK 1996.). Disfunkcija jetre može nastati zbog primarnog oštećenja jetre ili sekundarno zbog upalnih podražaja iz drugog dijela tijela. Oštećenje jetre manifestira se smanjenim opsegom glukoneogeneze i glikolize, smanjenim opsegom sinteze i metabolizma tvari i poremećajem koagulacije.

Smanjena perfuzija jetre tijekom septičnog šoka može dovesti do privremenog akutnog oštećenja jetre. Kod septičnih pasa dokazana je smanjena razina glutamina u tijelu, za koju se smatra da ima utjecaj na disfunkciju jetre (KARNER i sur., 1989.). On je neophodan za održavanje zdravlja probavnog sustava i njegov manjak može povećati izloženost jetre mikroorganizmima ili njihovim toksinima (NOVAK i sur., 2002.). Katekolamini koji se proizvode u gastrointestinalnom sustavu utječu na Kupferove stanice na način da povećavaju sintezu TNF- $\alpha$ , interleukina-6 i NO (ANINAT i sur., 2008.).

### 3.3.1.4 Probavni sustav

Disfunkcija probavnog sustava najčešće se očituje ileusom i ulceracijama te povraćanjem i proljevom (JOHNSON i sur., 2004.). Poremećaji gastrointestinalnog sustava mogu potaknuti sistemsku upalu i smanjiti učinkovitost mukozne barijere te tako prouzročiti bakterijsku translokaciju.

### 3.3.1.5 Bubrezi

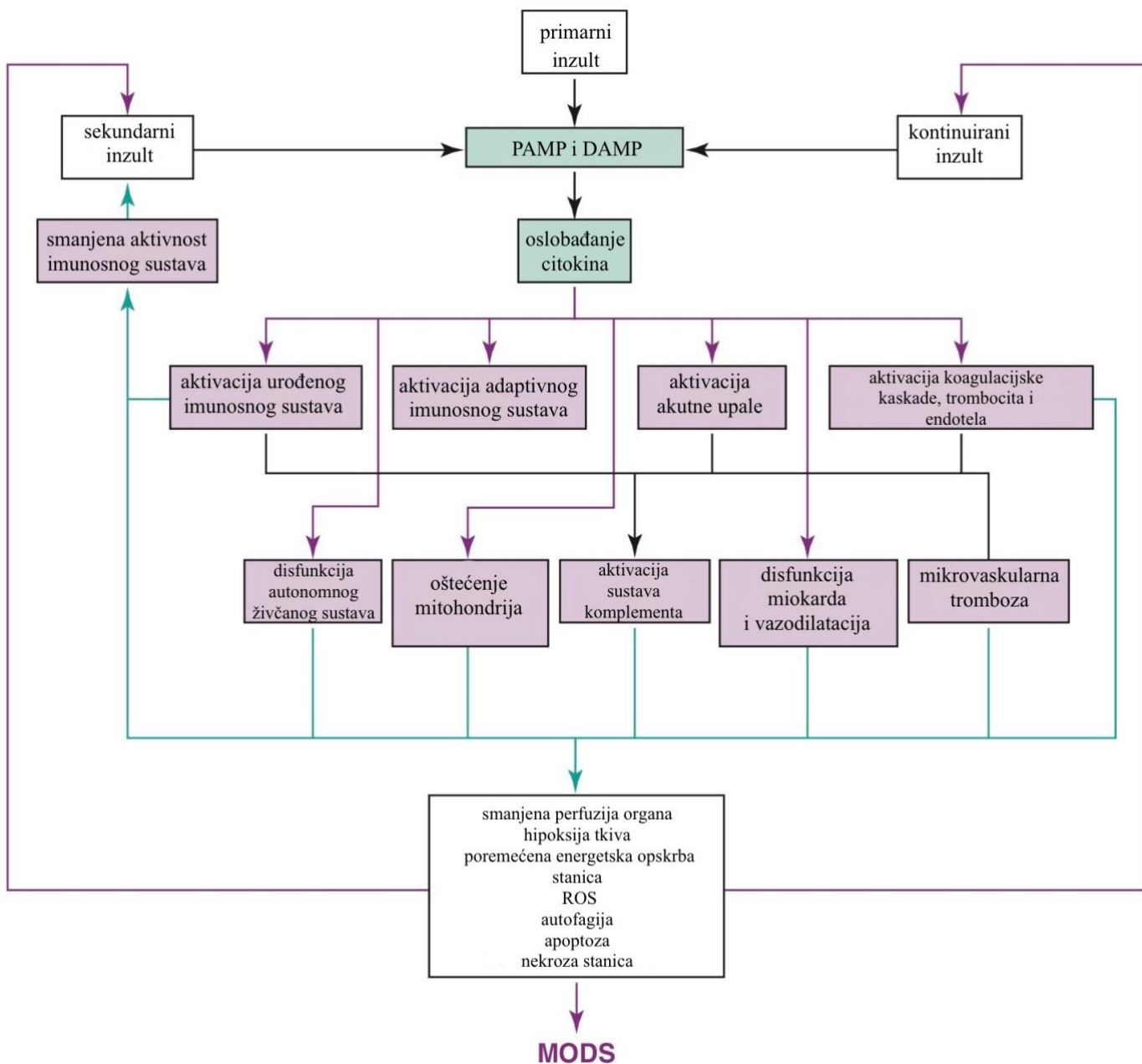
Akutnom zatajenju bubrega (eng. *Acute Kidney Failure*, AKI) koje nastupa posljedično sepsi, može prethoditi vazodilatacija (karakteristična za hiperdinamski odgovor). Točan mehanizam nije poznat, ali smatra se da azotemija nastaje radi vazodilatacije aferentne i eferentne arterije zbog koje se gubi učinkovitost glomerularne filtracije (LANGENBERG i sur., 2007.). Mogući mehanizmi su da TNF- $\alpha$  (CUNNINGHAM i sur., 2002.) ima nefrotoksično djelovanje zbog kojeg dolazi do apoptoze bubrežnih stanica (JO i sur., 2002.).

### 3.3.1.6 Središnji živčani sustav

Encefalopatija povezana sa sepsom najčešće nastaje kod sepse uzrokovane gram negativnim bakterijama i takve životinje imaju veću stopu smrtnosti nego životinje koje su normalnog mentalnog statusa. Patofiziologija nije poznata, ali moguće je da uključuje toksine mikroorganizma, upalne medijatore, metaboličke i vaskularne poremećaje, disfunkciju mitohondrija, oksidativni stres i apoptozu (CONSALES i DE GAUDIO, 2005.). Tipične lezije koje su opisane na mozgu su leukoencefalopatija, hemoragije, mikroapscesi, perivaskularni edemi i poremećaje astrocita.

### 3.3.1.7 Poremećaj koagulacijske kaskade i endotela

Ekstracelularni histoni (H3 i H4) koji se oslobađaju iz nekrotičnih stanica mogu posredovati u patogenezi MODS-a i toksični su za endotelne stanice u in vitro istraživanjima (XU i sur., 2009.). Aktivirani neutrofilni tvore NET-ove. Njihova primarna funkcija je „zarobiti” i ubiti mikroorganizme, ali oni mogu potaknuti formiranje tromba (FUCHS i sur., 2010.). Pretjerana aktivacija endotela povezana je s nastankom MODS-a putem poremećene koagulacijske kaskade, pretjerane mobilizacije leukocita i gubitkom funkcionalne barijere endotela. Na slici 5 prikazan razvoj MODS-a.



Slika 5. Shematski prikaz patogeneze MODS-a (prilagođeno prema GOGGS i LEWIS, 2015.).

### 3.4 Septični šok

U patogenezi septičnog šoka, najveću važnost imaju neutrofili. Dolazi do mobilizacije nezrelih neutrofila, njihove poremećene migracije, bezuspješnog prepoznavanja patogenog mikroorganizma i oštećenja tkiva (STIEL i sur., 2018.). Ove promjene vode k disfunkciji endotelnih stanica i dolazi do povećanja permeabilnost krvnih žila i izlaska tekućine iz intravaskularnog prostora u intersticij. Neutrofili gube svoj elasticitet i postaju nefleksibilni

zbog čega se više ne mogu provlačiti među pukotine u endotelu. Dolazi do okluzije kapilara nefleksibilnim neutrofilima, oni imaju manju šansu da se vrate u koštanu srž, dodatno oslobađaju citotoksične tvari (upalne citokine i proteolitičke enzime) i tako povećavaju vjerojatnost nastanka MODS-a.



## 4. KLINIČKA SLIKA

### 4.1 Psi

Psi imaju hiperdinamični ili hipodinamični odgovor za vrijeme septikemije. Hiperdinamični odgovor karakteriziran je vrućicom, hiperemičnim sluznicama, tahikardijom i naglašenim pulsom. Kako se patološko stanje nastavlja dolazi do hipodinamičnog stanja gdje se javlja hipotenzija, blijedilo mukoznih membrana i hipotermija. Opći klinički znakovi su letargija, slabost, hiporeksija ili anoreksija, abdominalni bolovi, povraćanje, proljev, povišena frekvencija disanja i oticanje ekstremiteta ili zglobova s ili bez šepanja. U septičnom stanju zabilježeni su još i hipo- ili hiperglikemija, hipoalbuminemija, azotemija, hiperbilirubinemija, povišena aktivnost alanin aminotransfaze i/ili alkalne fosfataze, leukocitoza, neutrofilija sa skretanjem u lijevo ili leukopenija, anemija ili hemokoncentracija i trombocitopenija. Dokazane su smanjene koncentracije proteina C i antitrombina, produženo protrombinsko vrijeme i PTT te povišene vrijednosti d-dimera. Mnogi psi pate od disfunkcije miokarda i posljedične vazodilatacije koji vode k hipotenziji, slabijoj perfuziji tkiva, hipoksiji tkiva, a naposljetku metaboličkoj acidozi. Septična kardiomiopatija karakterizirana je smanjenom sistoličkom funkcijom srca nakon koje nastupa biventrikularna dilatacija, smanjenje ejekcijske frakcije srca i pojačano punjenje srca zbog čega se javlja hipoksija tkiva (FLYNN i sur., 2010.). Prerenalna azotemija se također pojavljuje zbog hipotenzije i slabe perfuzije tkiva bubrega. Hipoalbuminemija nastupa zbog gubitka albumina najčešće u intersticij zbog povećane permeabilnosti krvnih žila, disfunkcije jetre ili preopterećenja jetre sintezom proteina akutne faze zbog čega je suprimirana proizvodnja albumina. Hiperbilirubinemija javlja se sekundarno zbog kolestaze. Preporučuje se kontrola koncentracije kalija jer povišene vrijednosti mogu doprinijeti porastu smrtnosti u pasa (LUSCHINI i sur., 2010.; KELLET-GREGORY i sur., 2010.).

### 4.2 Mačke

Mačke imaju slične kliničke znakove kao i psi, uz nekoliko iznimka, kod njih ne dolazi do hiperdinamičnog odgovora. Mačke češće pate od bradikardije, hipotermije, abdominalne boli i slabije kvalitete bila (BRADY i sur., 2000.; SERGEEF i sur., 2004.). Anemija se češće

javlja, pogotovo ako je prisutno unutarnje krvarenje primjerice zbog ulceracija na gastrointestinalnom sustavu. Septični šok razvija se brže nego kod pasa budući da mačke ne razvijaju hiperdinamični odgovor. Hiperbilirubinemija je najčešće posljedica hemolize.

## 5. DIJAGNOSTIKA

Svakog kritično bolesnog potrebno je prvo stabilizirati, a zatim se preporuča detaljno uzimanje anamneze, temeljit klinički pregled, mjerenje krvnog tlaka, kompletna krvna slika, biokemijski nalazi krvi, analiza urina, analiza plinova u krvi, profil koagulacija i odgovarajuća slikovna dijagnostika. Ne postoji standardizirani test za dijagnostiku sepse, već se ona temelji na dokazu infekcije i sistemske upale. Međutim, ne smije se dogoditi da zbog neispunjavanja kriterija SIRS-a isključimo mogućnost septikemije. Trenutno se u veterinarskoj i humanoj medicini traže biomarkeri kojima će dijagnostika biti olakšana, budući da su kriteriji SIRS-a nedovoljno specifični. Sepsa treba biti na listi svih diferencijalnih dijagnoza kod životinja s infekcijom i hipotenzijom i/ili disfunkcijom organa ili imunskog sustava. Infekcija može biti dijagnosticirana pomoću uzgoja mikroorganizma, citologije, histopatologije ili serologije. Uzorci koji se pretražuju su najčešće krv, urin, iscjedak iz rane, peritonealna tekućina, uzorak prikupljen bronhoalveolarnom lavažom ili sinovijalna tekućina. Važno je da se uzorci za analizu uzmu prije terapije antimikrobnim pripravcima kako ne bi dobili pogrešne rezultate analize. Iako su bakterije najčešći uzročnici sepse, kod dokazivanja mikroorganizma ne smije se zaboraviti na viruse, gljivice i protozoe. U tablici 4 prikazani su opći parametri i parametri upale koji služe kao dijagnostički kriteriji za sepsu u pasa i mačaka.

Odnos glukoze u krvnoj plazmi i izljevu kod septičnog peritonitisa smatra se specifičnim i osjetljivim dijagnostičkim testom. Da bi se dokazao septični peritonitis, koncentracija glukoze u serumu mora biti viša za 2.1 mmol/L nego koncentracija glukoze u izljevu kada se koristi glukometar, a viša od 1.1 mmol/L kada se koristi biokemijski analizator. Kod analize laktata u krvi i izljevu kod pasa i mačaka sa septičnim peritonitisom, potvrdu septičnog peritonitisa imamo ukoliko je laktat u izljevu veći od laktata u krvi za 2.0 mmol/L (LEVIN i sur., 2004.).

Najčešći uzrok sepse kod pasa bili su pneumonija, septični peritonitis, piometra, apscesi, mastitisi, infekcije urinarnog trakta i infekcije zglobova (GOGGS i LETENDRE, 2019.).

Tablica 4. Kriteriji dijagnostike sepse (prilagođeno prema BOLLER i OTTO, 2008.).

opći parametri		parametri upale	
vrućica	poremećen mentalni status	leukocitoza	parametri disfunkcije organa
hipotermija (mačke)	edem	leukopenija	arterijska hipoksemija
tahikardija	hiperglikemija bez diabetesa	normalan broj bijelih krvnih stanica s >10% nezrelih neutrofila	akutna oligurija i povišen kreatinin
bradikardija (mačke)	hipoglikemija	povišena serumska koncentracija C-reaktivnog proteina	hiperkoagulabilnost ili hipokoagulabilnost
tahipneja		povišena koncentracija prokalcitonina u plazmi	ileus
		hemodinamski parametri	trombocitopenija
		arterijska hipotenzija	hiperbilirubinemija
		povišeni % O <sub>2</sub> u venskoj krvi	parametri perfuzije tkiva
		povišeni kardijalni indeks	povišena serumska koncentracija laktata
		skraćeni CRT	

## 5.1 Biomarkeri sepse

Biomarkeri sepse su molekule koje nastaju kao posljedica infekcije, prisutnosti upalnih stanica i aktivacije urođenog i adaptivnog imunskog odgovora. Kod mačaka dokazane su

povišene razine TNF- $\alpha$ , interleukina-6, interleukina-8, serumskog amiloida A (TROIA i sur., 2020.), kemoatraktanta keratinocita-1, no nije uočena njihova dijagnostička ni prognostička važnost. Kod pasa je zabilježen porast interleukina-10 (DECLUE i sur., 2012.), adinopektina (TORRENTE i sur., 2020.), interleukina-6 (RAU i sur., 2007.; GOGGS i sur., 2009.), prokalcitonina (GOGGS i sur., 2018.), TNF- $\alpha$ , NT-pro c tipa natriuretskog peptida (DECLUE i sur., 2011.), slobodne stanične DNA, C-X-C motiv kemokina, kemoatraktant keratinocita-1, C-C motivni kemokinski ligand, nitrata/nitrita (OSTERBUR i sur., 2011.; TORRENTE i sur., 2020.) i protein visoke mobilnosti grupe 1 (eng. *High Mobility Group Box 1*, HMGB1) (YU i sur., 2010.). Kao prognostički indikatori u budućnosti mogli bi biti korisni klirens prokalcitonina i razina interleukina-6 uz C reaktivni protein (CRP) (TROIA i sur., 2018.).

### 5.1.1 Prokalcitonin

Prokalcitonin je najviše istraživani biomarker u humanoj medicini i do sada je pokazao veliku pouzdanost u ranoj dijagnostici, pogotovo kod detekcije bakterijskih infekcija (YUNUS i sur., 2018.; GUPTA i sur., 2019.). Preporuča se korištenje kombinacije prokalcitonina s drugim biomarkerima kako bi se dobili što pouzdaniji rezultati (CHEN i sur., 2014.; ZHAO i LI, 2014.; LIU i sur., 2018.). Većina znanstvenika se slaže da se njegova koncentracija može koristiti kao pomoć pri određivanju u kojem trenutku prestati s antibiotskom terapijom (PAUDEL i sur., 2020.).

### 5.1.2 CRP

CRP je protein akutne faze kojeg sintetizira jetra. Neki autori govore da CRP ima nisku specifičnost u dijagnostici sepse i nije dovoljno precizan indikator za sistemsku upalu (RYOO i sur., 2019.) dok drugi tvrde da je on učinkovit u monitoringu antibiotske terapije i dijagnostike sepse (POVOVA 2002.; ANUSH i sur., 2019.). Isto se tako vode rasprave je li on dovoljno dobar prognostički znak i indikator smrti (DEVTRAN i sur., 2012.).

### 5.1.3 Interleukin-6

Interleukin-6 povezuje se s ozbiljnosti upale, MODS-om i smrtnosti u septikemiji (WEIDHASE i sur., 2019.). Neka istraživanja ističu da je on pogodniji biomarker nego prokalcitonin i CRP u praćenju antibiotske terapije, kao i prognostički čimbenik (JEKARL, 2012.; WEIDHASE i sur., 2019..)

### 5.2 SOFA skala

2016. razvijen je sustav sekvencijalne procjene zatajenja organa (eng. *Sequential Organ Failure Assessment*, SOFA). SOFA sustav sastoji se od bodovanja funkcije 6 organskih sustava: respiratornog, kardiovaskularnog, probavnog, koagulacijskog, mokraćnog i središnjeg živčanog. Za potvrdu sepse moramo dokazati prisustvo infekcije i moraju biti promijenjena dva ili više parametra iz SOFA skale. Uz dijagnostičku važnost, SOFA skala ima i prognostički značaj: dodjeljuju se bodovi od 1 do 4 za svaki kriterij, ovisno o razini njegove disfunkcije. Zbroj bodova može biti od 0 do 24 (GOGGS i LEWIS, 2015.). Nula bodova znači najmanje oštećenje organa, dok 4 boda govori o opsežnom oštećenju. Što su SOFA bodovi veći znači da je životinja u težem zdravstvenom stanju i povezuje se s većom smrtnosti (RIPANTI i sur., 2012.). U obzir se uzimaju najgore vrijednosti izmjerene u 24 sata. Na taj način računa se jednom dnevno i s lakoćom se prati poboljšanje ili pogoršanje općeg stanja životinje. U tablici 5 opisani su kriteriji i način dodjeljivanja bodova. Ukoliko je zbroj bodova od 0 do 6 smatra se blagim promijenjenim stanjem, a ako je više od 6 označava teško stanje s većom vjerojatnošću smrtnog ishoda.

Tablica 5. SOFA skala kod pasa (prilagođeno prema RIPANTI i sur., 2012.).

organski sustav	SOFA sustav				
bodovi	0	1	2	3	4
<b>dišni sustav</b> arterijski tlak kisika ili frakcija inspiriranog kisika (mmHg)	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
<b>koagulacije</b> broj trombocita ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
<b>jetra</b> bilirubin (mg/dl)	<0.6	0.6-1.4	1.5-5.0	5.1-11.0	>11.1
<b>kardiovaskularni sustav</b> hipotenzija	bez hipotenzije	srednji arterijski tlak <60 mmHg	dopamin ≤ 5 ili dobutamin	dopamin>5 ili epinefrin≤ 0.1 norepinefrin≤0.1	dopamin>15 epinefrin>0.1 norepinefrin≤0.1
<b>centralni živčani sustav</b> Glasgow-ska koma skala	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>mokraćni sustav</b> kreatinin (mg/dl)	<1.4	1.4-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0

### 5.3 qSOFA skala

Radi potrebe za bržim i jednostavnijim pristupom kod hitnih pacijenata razvila se qSOFA skala (eng. *quick SOFA score*) koja koristi 3 kriterija. qSOFA skala koristi parametre poput procjene frekvencije disanja, mentalnog statusa i sistoličkog krvnog tlaka. U LqSOFA skalu nadodan je još i laktat kao koristan prognostički čimbenik. Dodaje se jedan bod za svaki kriterij, te zbroj može biti od 0 do 3. Kriteriji za koje se dodjeljuju bodovi su: broj respiracija veći od 22 u jednoj minuti, sistolički krvni tlak manji od 100 mmHg te poremećen mentalni status procjenjen prema tzv. *Glasgow* koma skali. Za potvrdu sepse dva ili više parametara

moraju biti promijenjena. qSOFA skala je brzi orijentacijski test koji ima prognostičku funkciju te nije pogodan za dijagnostiku sepse (RANK i HANSEN, 2022.).

#### 5.4 APPLE skala

APPLE (eng. *Acute Patient Physiologic and Laboratory score*) skala se danas smatra najpotpunijim bodovnim sustavom kod kritično bolesnih pasa i mačaka (RANK i HANSEN, 2022.). Razlikujemo APPLEfast skalnu koja koristi 5 parametara i APPLEfull skalnu koja se kod pasa sastoji od 10 parametara, a kod mačaka od 8. Većina varijabli koje APPLE skala analizira povezane su s funkcijom živčanog sustava, kardiopulmonalnog, probavnog, mokraćnog i hemostatskog sustava zbog čega je dobar pokazatelj opsežnosti MODS-a i sepse. Zbroj bodova za APPLEfull skalnu iznosi 80, a za APPLEfast 50. Na slici 6 prikazana je APPLEfull skala bodovanja, a na slici 7 APPLEfast skala kod pasa. Mentalni status podijeljen je u 4 razreda. Jedan bod dodjeljuje se životinjama koje mogu samostalno stajati, odgovaraju na podražaje, ali usporeno. Dva boda dobivaju životinje koje mogu stajati uz asistenciju i odgovaraju na podražaje, ali usporeno. S tri boda ocjenjujemo životinje koje ne mogu stajati, ali imaju odgovor na podražaje iz okoline te četiri boda dajemo onima koji nisu sposobni samostalno stajati i ne odgovaraju na podražaje. Slobodna tekućina provjerava se ultrazvukom, pomoću brze abdominalne ultrazvučne pretrage (eng. *Abdominal Focused Assessment with Sonography for Trauma*, AFAST) ili brze torakalne ultrazvučne pretrage (eng. *Thoracic Focused Assessment with Sonography for Trauma*, TFAST). Životinje koje nemaju slobodne tekućine u abdomenu, prsnom košu ili perikardu ne dobivaju niti jedan bod. Jedan bod daje se životinjama koje imaju slobodnu tekućinu ili u abdomenu ili u prsnom košu ili u perikardu, a dva boda životinjama koje imaju slobodnu tekućinu u dvije ili više tjelesne šupljine.

Hayes i suradnici (2010.) u istraživanju otkrili su da je osjetljivost (postotak pasa za koje su predvidjeli da će uginuti i uginuli su) kod pasa koji su skupili više od 40/80 bodova na APPLEfull skali bila 40.9%, a za pse s više od 25/50 bodova na APPLEfast skali 67.1%. Za bodove 30/80 na APPLEfull skali osjetljivost je bila 81.2%, a za APPLEfast skali za bodove veće od 22/50 iznosila je 73.8%. Specifičnost (proporcija pasa za koje nisu predvidjeli da će uginuti i nisu uginuli) za pse s bodovima većim od 40/80 na APPLEfull skali bila je 98.3%, a na APPLEfast skali 85.3%. Specifičnost kod pasa s rezultatima većim od 30/80 bila je 89.4% i na APPLEfast skali bila je 80.0% za pse sa višim bodovima od 30/80.



APPLEful skala za mačke prikazana je na slici 8, a APPLEfast prikazana je na slici 9.

			<b>0 bodova</b>					
			<b>kreatinin (mg/dL)</b> ≤ 0.62		<b>1</b> .63 - 1.35	<b>8</b> 1.36 -	<b>9</b> > 2.26	
			<b>9</b> < 5.1	<b>leukociti 10<sup>6</sup>/mL</b> 5.1 - 8.5		<b>2</b> 8.6 - 18	<b>3</b> > 18	
<b>6</b> < 2.6	<b>7</b> 2.6 - 3.0	<b>9</b> 3.1 - 3.2	<b>albumini (mg/dL)</b> 3.3 - 3.5		<b>2</b> > 3.5			
<b>10</b> < 90	<b>4</b> 90 - 94	<b>1</b> 95 - 97	<b>saturacija hemoglobina O<sub>2</sub></b> 98-100					
			<b>totalni bilirubin</b> < 0.23		<b>6</b> 0.4 - 0.46	<b>4</b> 0.47 -	<b>3</b> > 0.93	
			<b>mentalni status</b> 0		<b>5</b> 1	<b>7</b> 2	<b>8</b> 3	<b>13</b> 4
			<b>broj respiracija /min</b> < 25		<b>3</b> 25 - 36	<b>5</b> 37 - 48	<b>6</b> 49 - 60	<b>5</b> > 60
			<b>dob (godine)</b> 0-2		<b>6</b> 3 - 5	<b>8</b> 6 - 8	<b>7</b> > 8	
<b>3</b> 2	<b>4</b> 1		<b>slobodna tekućina</b> 0					
			<b>laktat</b> 0-1.9		<b>2</b> 2.0 - 7.9	<b>3</b> 8.0 - 11.0	<b>6</b> > 11	

Slika 6. APPLEfull skala kod pasa (modificirano prema HAYES i sur., 2010.).

				<b>0 bodova</b>			
<b>7</b> < 84	<b>8</b> 84 - 102	<b>9</b> 103 -	<b>10</b> 165 -	<b>glukoza (mg/dL)</b> > 273			
				<b>2</b> > 3.5			
				<b>albumini (g/dL)</b> 3.3 - 3.5			
				<b>4</b> 2 - 8	<b>8</b> 8 - 10	<b>12</b> > 10	
				<b>laktat (mmol/L)</b> < 2			
<b>5</b> < 151	<b>6</b> 151 -	<b>3</b> 201 -	<b>broj trombocita (x10<sup>3</sup>/mL)</b> 261 - 420				<b>1</b> > 420
				<b>mentalni status</b> 0			
				<b>4</b> 1	<b>6</b> 2	<b>7</b> 4	<b>14</b> 4

Slika 7. APPLEfast skala kod pasa (prilagođeno prema HAYES i sur., 2010.).

						<b>0 bodova</b>				
						<b>mentalni status</b> 0				
						<b>4</b> 1	<b>7</b> 2	<b>8</b> 3	<b>9</b> 4	
<b>6</b> < 36.1	<b>4</b> 36.1-37.0		<b>3</b> 37.1-38.5			<b>temperatura (°C)</b> > 39.4				
						<b>38.6-39.4</b>				
						<b>srednji arterijski tlak (mmHg)</b> 101 - 140				
						<b>1</b> > 140				
						<b>laktat (mmol/L)</b> 0-1.9				
						<b>5</b> 2.0 - 4.0	<b>6</b> 4.1 - 7.0	<b>9</b> > 7.0		
						<b>PCV</b> < 11				
						<b>11</b> 11 - 20	<b>16</b> 21 - 30	<b>14</b> 31 - 40	<b>13</b> 41 - 45	<b>17</b> > 45
						<b>urea (mg/dL)</b> 21.4 - 24.9				
						<b>12</b> 25.0 - 32.5	<b>7</b> 32.6 - 69.8	<b>6</b> > 69.8		
<b>12</b> < 111	<b>9</b> 111 - 115		<b>11</b> 116 - 118			<b>klorid (mEq/L)</b> 119 - 122				
						<b>11</b> 123 - 125	<b>7</b> > 125			
						<b>slobodna tekućina</b> 0				
						<b>3</b> 1	<b>6</b> 2			

Slika 8. APPLEfull skala kod mačaka (prilagođeno prema HAYES i sur., 2011.).

0 bodova					
mentalni status		5	6	7	10
0		1	2	3	4
6 < 35.6	5 35.6-36.0	4 36.1-37.0	37.1-38.5	temperatura (°C)	> 39.5
				38.6-39.5	
		11 < 61	7 61 - 100	srednji arterijski tlak (mmHg)	1
				101 - 140	> 140
				laktat (mmol/L)	6
					0 - 1.9
				2.0 - 4.0	10
				4.1 - 7.0	> 7.0
				< 16	12
					16 - 25
				26 - 35	9
				36 - 45	13
				> 45	

Slika 9. APPEfast skala kod mačaka (prilagođeno prema HAYES i sur., 2011.).

### 5.5 Stupnjevanje sepse

2001. osmišljen je akronim PIRO koji označava: predisponirajuće čimbenike, faktore infekcije, reakciju domaćina i oštećenje organa (eng. *Predisposition, Infection factors, Response, Organ dysfunction*, PIRO). PIRO je razvijen jer postoje mnogi uzroci sepse koje je bitno razlikovati. Štene koje je zaraženo parvovirusom razlikuje se od odraslog psa koji boluje od septičnog peritonitisa posljedično perforaciji crijeva, koji se pak razlikuje od gerijatrijskog pacijenta koji ima sepsu posljedično pijelonefritisu (CORTELLINI i sur., 2024.).

Predisponirajući čimbenici odnose se na čimbenike specifične za pacijenta kao što su genetski čimbenici, dob, spol, vrsta, pasmina, komorbiditeti i socio-ekonomske prilike. Faktori infekcije uključuju vrstu mikroorganizma, izvor mikroorganizma, mjesto infekcije, virulenciju i otpornost. Primjerice septični peritonitis opasnije je stanje od infekcije rane. Također, važno je znati da odgovor organizma može varirati, kod infekcije istim mikroorganizmom ovisno o pojedinoj jedinki. On se može pratiti pomoću biomarkera kako bi što preciznije mogli zaključiti što se u organizmu dešava, kakav je imunski odgovor domaćina te dobiti što bolji uvid u stanje pojedinih organa. Neki od biomarkera su interleukin-6, CRP, integrini poput CD11 i CD18, protein C, antitrombin i slično (BOLLER i OTTO., 2008.). Disfunkcija organa rezultat je predisponirajućih čimbenika, infekcije i odgovora domaćina. Opsežnost oštećenja organa bitna je stavka kod određivanja prognoze.

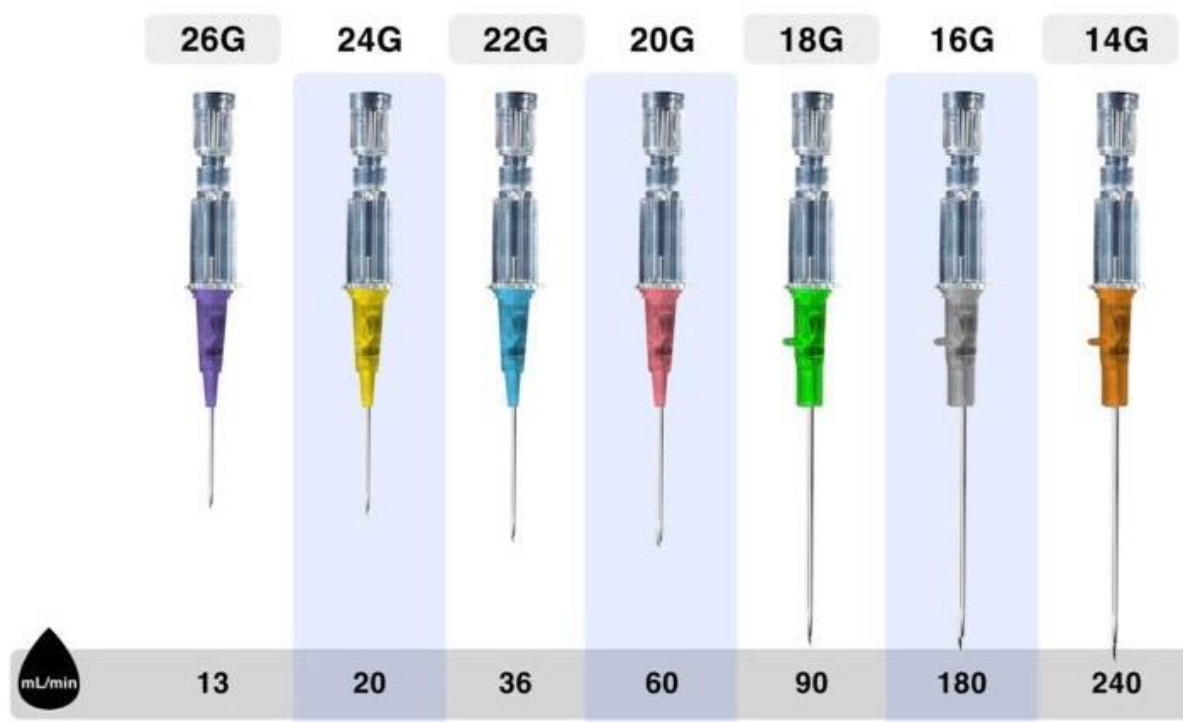
## 6. LIJEČENJE

Liječenje sepse nije univerzalno za sve životinje, neke iziskuju ozbiljne mjere za održavanje na životu dok druge zahtijevaju manje njege. U humanoj medicini veliki pomak imao je uvođenje protokola za liječenje sepse koji je smanjio stopu smrtnost (RHODES i sur., 2016.). Protokol se sastoji od nadoknade tekućine, primjene antimikrobnih lijekova, uzimanja uzoraka za uzgoj mikroorganizama, mjerenja koncentracije laktata i terapije vazopresorima. Liječenje sepse podijeljeno je na inicijalno liječenje koje traje prvih 6 sati od zaprimanja pacijenta i na dugoročno liječenje nakon prvih 6 sati do otpuštanja iz ustanove.

### 6.1 Prvi korak: uspostava hemodinamske stabilnosti

Kako bi uspostavili hemodinamsku stabilnost potrebno je postaviti intravenski kateter. Ponekad to može biti izazovno, zbog loše perfuzije tkiva uslijed vazodilatacije i hipotenzije. Optimalno je postaviti kateter velikog promjera (eng. *gauge*, G) i kratke duljine na *v. cephalicu*. Kod pasa srednjih i velikih pasmina preporuča se postavljanje katetera 18G, kod malih pasa i mačaka 20G. Slika 10 prikazuje razlike između pojedinih veličina intravenskih katetera i volumena protoka tekućine u minuti.

Terapija tekućinama bitna je za održavanje adekvatne perfuzije i oksigenacije tkiva, na taj način preveniramo razvoj MODS-a i septičnog šoka. Postoje kristaloidne i koloidne infuzijske otopine. Otopine za infuziju mogu hipertonične, izotonične i hipotonične. Koloidne otopine mogu biti prirodne i sintetičke. Među prirodne ubrajamo punu krv i plazmu, a u sintetičke spadaju hidroksietil-škrob (HES), dekstrani i želatina (MATIČIĆ i VNUK, 2010.).



Slika 10. Odnos veličine intravenskih katetera i volumena protoka tekućine u minuti (izvor: <https://www.nysora.com/news/mastering-iv-catheter-gauge-selection/>)

### 6.1.1 Kristaloidi

Izotonični kristaloidi se primjenjuju najčešće, uključujući 0,9% NaCl, ringerov laktat, normalsol ili *plasmalyte*. 0.9% NaCl tekućina bogata je klorom koji potiče nastanak šoka, metaboličku acidozu, potiče proupalnu fazu, smanjuje bubrežnu perfuziju, povećava rizik nastanka akutnog oštećenja bubrega i kod ljudi povećava mortalitet od sepse (MADHUSUDAN i sur., 2014.). Korištenje tzv. šok doze bolusa (psi 90 ml/kg i mačke 50 ml/kg) više nije preporučljivo jer je prekomjerna hidratacija kod ljudi povezana s lošim ishodom, a isto se može očekivati i u veterinarskih pacijenata. Doza izotonične tekućine za psa iznosi 15-20 ml/kg, a za mačke 10-15 ml/kg u bolusu. Najviše se preporučuje korištenje balansirane tekućine poput *plasmalyte-a*.

Ponekad se posegne za hipertoničnom otopinom, primjerice 7-7.5% hipertoničnom fiziološkom otopinom. Ona se najčešće koristi u kombinaciji s izotoničnim kristaloidima s ciljem da se manjim apliciranim volumenom postigne bolji ekspanzijski učinak na

intravaskularni volumen. Hipertonična otopina povisuje osmotski tlak plazme te tekućina izlazi iz intersticija i stanica i ulazi u intravaskularni prostor (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Doza hipertonične otopine je 4-6 ml/kg kod pasa i 3-4 ml/kg kod mačaka i daje se tijekom 10-15 minuta (DAVIS, 2016.).

### 6.1.2 Koloidi

Zbog povećane permeabilnosti krvnih žila, životinje sa septikemijom pate od intersticijskog edema. Koloidne otopine imaju veću molekulsku masu zbog čega se dulje vrijeme zadržavaju unutar krvožilja. Na taj način povisuju intravaskularni koloidno-onkotski tlak i procesom osmoze navlače tekućinu iz intersticija u krvne žile (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Bolusi koloida preporučeni u pasa su 10-20 ml/kg, a u mačaka 5 ml/kg (DAVIS, 2016.). Terapija se nastavlja s 0.5 ml/kg/h u pasa i 0.25-0.5 ml/kg/h u mačaka (MATIČIĆ i VNUK, 2010.). Najčešće se poseže za HES-om. Davanje sintetičnih koloida često je tema brojnih rasprava u humanoj medicini jer mogu uzrokovati akutno oštećenje bubrega i poremećaje u koagulaciji, no kod životinja to zasada nije utvrđeno (LAFORCADE i SILVERSTEIN, 2015.). Alternativa sintetičkim koloidima su 5% liofilizirani pseći albumini, ljudski albumini ili plazma. Ovi preparati su u veterinarskoj medicini teško dostupni i jako skupi pa se sintetski koloidi upotrebljavaju puno češće.

Potrebni volumen tekućine računa se prema sljedećoj formuli:

$$\text{potrebni volumen (mL)} = \% \text{ dehidracije} \times \text{tjelesna masa (kg)} \times 1000 \text{ mL} + \text{doza održavanja (40-60 mL/kg/dan)} + \text{gubici (proljev/povraćanje)}$$

### 6.1.3 Kontrola hidracijskog statusa

Potrebno je pratiti i provjeravati pacijenta kako ga ne bismo volumno preopteretili. Intravaskularni volumen tekućine provjeravamo parametrima perfuzije, a oni su: boja mukoznih membrana, CRT i broj otkucaja srca u minuti. Status hidratacije je mjera kojom određujemo količinu tekućine u intersticiju, a nju provjeravamo mjerenjem turgora kože te

najtočnije mjerenjem tjelesne mase (HACKETT, 2023.). Kod dehidriranih pacijenta tjelesna masa bi trebala rasti kako se hidracijski status poboljšava.

Ukoliko je pacijent anemičan, dajemo transfuziju pune krvi ili koncentraciju eritrocita. Plazmu nije potrebno davati osim ako pacijent pokazuje poremećaje koagulacije.

## 6.2 Identifikacija mikroorganizma

Identifikacija uzročnika bitna je kako bi ishod liječenja bio pozitivan. Hemokulture su bitno učestalije u humanoj nego u veterinarskoj medicini. Međutim, Dow i suradnici (1989.) su u istraživanju dokazali 49% pozitivnih krvnih uzoraka kod kritično bolesnih pasa i mačaka. U drugom istraživanju dokazano je da je 43% pasa razvilo sepsu nakon operacije proširenja i zavrnuća želuca. Često je potrebna kirurška intervencija kako bi se mjesto infekcije saniralo, (npr. penetrirajuće traume, apscesi gušterače ili jetre, perforacije ili ulceracije probavnog sustava, strano tijelo, ruptura žučnog mjehura, dehiscencija rane itd.). Takvi pacijenti smatraju se visokorizičnima za anesteziju, odnosno oni se po američkom društvu anesteziologa smatraju kategorijom IV ili V (eng. *American Society of Anesthesiologists, ASA*). Za premedikaciju preporuča se korištenje opioida i benzodiazepina, a za indukciju u anesteziju trebao bi se koristiti ketamin i alfaksalon ili propofol.

## 6.3 Antimikrobna terapija

Intravensku terapiju antibioticima treba započeti čim prije. Istraživanja govore da je početak primjene antimikrobnih lijekova unutar sat vremena od zaprimanja septičnog pacijenta krucijalno. Idealno je započeti sa antibiotikom širokog spektra, a nakon uzgoja i dokaza mikroorganizma potrebno je napraviti antibiogram i odabrati najpogodniji pripravak (DECLUE, 2024.). Baktericidni antibiotici su poželjniji od bakteriostatskih, a odabir krivog antibakterijskog pripravka povećava mogućnost smrti te pogoduje razvoju multirezistentnih infekcija. Ukoliko je uzorkovanje i dokazivanje mikroorganizma nemoguće, pogotovo u prvih sat vremena ukoliko pacijent nije stabilan, treba odabrati kombinaciju antibiotika koji pokriva sva 4 kvadranta (djeluje protiv gram pozitivnih, gram negativnih, aerobnih i anaerobnih bakterija) (BOLLER i OTTO, 2009.). U tablici 6 prikazani su primjeri kombinacija antibiotika

i njihove doze, pri čemu je put primjene za sve lijekove intravenski. U najviše slučajeva antimikrobna terapija traje 7-10 dana (BOLLER i SILVERSTEIN, 2022.).

Tablica 6. Primjeri kombinacija antimikrobnih pripravaka kod pasa i mačaka (preuzeto od BOLLER i OTTO, 2015.).

antimikrobni pripravci za pse	antimikrobni pripravci za mačke
ampicilin 22 mg/kg q8h + enrofloksacin 10-20 mg/kg q24	ampicilin 22 mg/kg q8h + enrofloksacin 5mg/kg q24h
ampicilin 22mg/kg q8h + amikacin 15mg/kg q24h	ampicilin 22 mg/kg q8h + amikacin 10mg/kg q24
ampicilin 22 mg/kg q8h + gentamicin 10mg/kg q24h	ampicilin 22mg/kg + gentamicin 6 mg/kg q24h
cefazolin 22mg/kg q8h + amikacin 15 mg/kg q24h	cefazolin 22 mg/kg q8h + amikacin 10 mg/kg q24h
cefazolin 22 mg/kg q8h + gentamicin 10 mg/kg q24h	cefazolin 22 mg/kg q8h + gentamicin 6 mg/kg q24h
ampicilin 22mg/kg q8h + cefoksitin 15-30 mg/kg q4-6 h	ampicilin 22mg/kg q8h + cefoksitin 15-30 mg/kg q4-6 h
ampicilin 22mg/kg q8h + ceftaksamin 25-50 mg/kg q4-6h	ampicilin 22mg/kg q8h + ceftaksamin 25-50 mg/kg q4-6h
ampicilin 22mg/kg q8h + ceftazidim 30-50 mg/kg q6-8h	ampicilin 22mg/kg q8h + ceftazidim 30-50 mg/kg q6-8h
klindamicin 8-10 mg/kg q8-12h + enrofloksacin 5-20 mg/kg q24h	klindamicin 8-10 mg/kg q8-12h + enrofloksacin 5 mg/kg q24h
klindamicin 8-10 mg/kg q8-12h + amikacin 15mg/kg q24h	klindamicin 8-10 mg/kg q8-12h + amikacin 10mg/kg q24h
klindamicin 8-10 mg/kg q8-12h + gentamicin 10 mg/kg q24h	klindamicin 8-10 mg/kg q8-12h + gentamicin 6mg/kg q24h
	Kloramfenikol 25-50 mg/kg q8h; 12.5-20 mg kg q12h



## 6.4 Koncentracija laktata

Laktat je produkt anaerobnog metabolizma, a anaerobni metabolizam nastupa kao rezultat hipoperfuzije tkiva i povećanja razine katekolamina u krvotoku. Smatra se da je povišena koncentracija laktata, pogotovo ako je prisutna duže vrijeme, povezana s lošim ishodom. Hiperlaktatemija u pasa i mačaka znači da je koncentracija laktata viša od 2.5mmol/L (SAINT-PIERRE i sur., 2021.). Preporuča se mjerenje laktata unutar prvih sat vremena od prijema pacijenta. Ukoliko je laktat viši od 2 mmol/L, trebao bi se mjeriti svakih 2-4 sata. Ispravljanjem hipoperfuzije tkiva, smanjuje se obim anaerobnog metabolizma i smanjuje se proizvodnja laktata. Kontinuiranim mjerenjem laktata provjeravamo zdravstveni status pacijenta i uspješnost terapije, te je kao takav trend tj. uzastopno mjerenje puno značajniji od pojedinačno izmjerene vrijednosti. Dobrim prognostičkim znakom smatra se povrat vrijednosti laktata unutra fiziološkog raspona u roku od 24 do 48 sati od početka liječenja, a kod septičnih pacijenata cilj je spustiti koncentraciju laktata na polovicu prvotno izmjerene koncentracije u roku od 3-6 sati. Ukoliko je terapija tekućinama adekvatna, koncentracija laktata trebala bi pasti za polovinu početne vrijednosti svakih jedan do dva sata (ROSENSTEIN i HUGHES, 2022.).

## 6.5 Terapija vazopresorima

Ukoliko se hipotenzija nastavi nakon terapije tekućinama, pacijent pati od septičnog šoka i potrebne su dodatne mjere kako bi se stabilizirao. Srednji arterijski tlak optimalno bi trebao iznositi 65 mmHg, a pacijenti s kroničnom sistemskom hipertenzijom zahtijevaju viši tlak (RHODES i sur., 2017.). Kao terapija koriste se vazopresori poput noradrenalina, vazopresina, dopamina i epinefrina. Njihova je funkcija potaknuti vazokonstrikciju i na taj način podignuti krvni tlak i poboljšati perfuziju organa. Oni se daju zajedno s infuzijom (eng. *Constant Rate Infusion*, CRI). Njihova prekomjerna primjena može dovesti do pretjerane vazokonstrikcije, najviše u bubrežnoj cirkulaciji i krvotoku koji opskrbljuje visceralne organe. Uslijed toga moguća je ishemija gastrointestinalnog i mokraćnog sustava (RUSSEL, 2019.; SCHEEREN i sur., 2019.). Prije njihove primjene potrebno je isključiti hipovolemiju. Pozitivni inotropi kao što je dobutamin, koriste se kod životinja s insuficijencijom srca (BOLLER i SILVERSTEIN, 2022.). Noradrenalin se smatra prvim izborom za održavanje srednjeg arterijskog tlaka, ukoliko on nije dostatan, moguće je dodati adrenalin. Vazopresin je moguće dati u kombinaciji s noradrenalinom za podizanje srednjeg arterijskog tlaka ili da bi se smanjila

doza noradrenalina, ali ne bi se trebao koristiti kao početni vazopresor (DELLINGER i sur., 2013.). U tablici 7 nalaze se doze noradrenalina, adrenalina, vazopresina i dopamina koje se daju kao CRI.

Tablica 7. Doze vazopresora kod terapije hipotenzije (preuzeto od BOLLER i SILVERSTEIN, 2022.).

vazopresor	doza
<b>noradrenalin</b>	0.1-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
<b>adrenalin</b>	0.05-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
<b>vazopresin</b>	0.5-5 $\text{mU}/\text{kg}/\text{min}$
<b>dopamin</b>	5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

## 6.6 Dugoročna njega

Dugoročna njega trebala bi imati fokus na održavanje perfuzije tkiva i prevenciji razvoja MODS-a. Nije rijetko da nakon uspješne rehidracije, pacijent ponovno padne u hipovolemiju. Kod septičnih životinja, često dolazi do translokacije bakterija iz probavnog trakta što dodatno pojačava sistemsku upalu. Postavljanjem sonde za hranjenje kod pacijenata koji samostalno ne jedu podržava se funkcija i zdravlje gastrointestinalnog sustava. Preporuča se dodatak omega-3 i glutamina u prehranu (ORITZ LEYBA i sur., 2011.). Poželjno je korištenje lijekova za zaštitu gastrointestinalnog trakta poput omeprazola, famotidina i sukralfata. Mučninu i povraćanje potrebno je suzbiti centralnim antiemeticima kao što su ondasetron i maropitant. Poremećaji u motorici probavnog sustava liječe se eritromicinom, metoklopramidom ili cisapridom. Oksigenacija, acido-bazna ravnoteža, hematokrit, hemoglobin i funkcija organa se trebaju redoviti pratiti. Oksigenacija je poželjna kako bi maksimalizirali dovod kisika do tkiva i tako pomogli u održavanju njihove vitalnosti. To postizemo na više načina: moramo osigurati dobar kapacitet prijenosa kisika do stanica, ako je potrebno pružamo terapiju kisikom i preveniramo tvorbu mikrotromba. Ukoliko postoji poremećaj acidobazne ravnoteže, često se radi o metaboličkoj acidozi i sintezi laktata uslijed loše perfuzije tkiva. Nakon uspostave hemodinamskih parametara, acido-bazna ravnoteža trebala bi se korigirati.

Kontrola boli, higijena katetera ili sonde, okretanje ukoliko je životinja teško pomična jako su bitni. Analgetici izbora su ketamin i buprenorfin koji imaju i protuupalna djelovanja tijekom endotoksemije. Za smanjenje upale jako se učinkovit pokazao polimiksin-E (kolistin). Polimiksin-E se veže na endotoksine gram negativnih bakterija i smanjuje interakciju između endotoksina i imunskog sustava. U kliničkim ispitivanjima, psi koji su tretirani polimiksinom E (12 500 IU/kg i.m. q12h) imali su značajno poboljšanje u hidrataciji, CRT-u, kvalitetama pulsa i niže razine TNF- $\alpha$  u krvnoj plazmi u usporedbi s kontrolnom skupinom (SENTURK, 2005.).

Uporaba kortikosteroida smatra se kontroverznom. Pacijenti u septikemiji imaju poteškoća sa sistemskim upalnim odgovorom, što kortikosteroidi mogu pogoršati posljedično imunosupresiji. Uz to oni mogu izazvati ili pogoršati ulceracije gastrointestinalnog trakta i stvaranje tromba (DECLUE, 2017.). Zbog manjka znanstvenih spoznaja, njihova uporaba se kod septičnih pacijenata ne preporučuje.

## 7. PROGNOZA

Stopa smrtnosti u pasa i mačaka sa sepsom varira od 28% do 79% (KING, 1994.; STAATZ i sur., 2002.; SERGEEFF i sur., 2004.; BURKITT i sur., 2007.; RAU i sur., 2007.; DE LAFORCADE i sur., 2008.; HARDY i sur., 2018.; JAFFEY i sur., 2018.; TROIA i sur., 2018.). Hipotenzija, anemija, hipoalbuminemija, acidemija, koagulopatije, MODS, povišen prokalcitonin, hipovitaminoza D, povećana aktivnost alanin aminotransferaze i dugotrajna hipokalcemija kod mačaka povezuju se s lošim ishodom. Mnoga istraživanja govore o razlikama u smrtnosti među spolovima, u kojima većina autora zagovara veću smrtnost mužjaka nad ženkama, no da bi se donesao pravi zaključak, detaljnija istraživanja su potrebna. Istraživanja rađena na miševima dokazuju veću smrtnost starijih životinja nego mladih (STARR i SAITO, 2014.).

U humanoj medicini sepsa također predstavlja veliki javnozdravstveni izazov. Rano prepoznavanje i početak zbrinjavanja smanjuju stopu smrtnosti. Ona se javlja kod 1 do 2% svih hospitaliziranih pacijenta i kod 25% pacijenta u jedinicama intenzivnog liječenja. Prosječna smrtnost od sepse na svjetskoj razini od 2009. do 2019. iznosila je unutar 30 dana 24.4%, a unutar 90 dana 32.2% (BAUER i sur., 2020.). Najčešći izvor sepse kod ljudi bile su infekcije plaća (64%), abdomena (20%), krvotoka (15%) i urinarnog trakta (14%) (KOSEC, 2023.). U Hrvatskoj postoje oskudna istraživanja o smrtnosti sepse. U istraživanju provedenom u Kliničkom bolničkom centru Rijeka tijekom 2023. smrtnost je iznosila 71.63% (MAMIĆ, 2024.).

Razvitak znanosti, otkrivanje novih terapijskih načela i suvremenijih principa potporne njege trebali bi pomoći u smanjenju morbiditeta i mortaliteta sepse. Danas postoji velika potreba za postizanjem konsenzusa s preporukama i protokolima pristupa liječenju septičnih pacijenta u veterinarskoj medicini.

## 8. ZAKLJUČCI

1. Sepsu označava disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju, a nastaje uslijed disbalansa između pretjerane i nedostatne upalne reakcije s posljedičnom disfunkcijom organa.
2. Sepsa može nastati kao komplikacija bilo koje infekcije u organizmu, a najčešći uzroci kod pasa i mačaka su poremećaji u gastrointestinalnom traktu.
3. Psi sa sepsom mogu razviti hiperdinamični ili hipodinamični upalni odgovor dok mačke pokazuju samo hipodinamični upalni odgovor pa u mačaka brže i češće nastupa septični šok.
4. Sepsa bi se trebala nalaziti na listi diferencijalnih dijagnoza kod svih životinja s infekcijom i hipotenzijom i/ili disfunkcijom organa ili imunosnog sustava.
5. Specifični i osjetljivi test za dijagnostiku sepse je odnos koncentracije glukoze i laktata u tjelesnom izljevu i u krvi. Uz njih, danas se pokušava naći još biomarkera koji bi dijagnostiku sepse učinili lakšom.
6. SOFA sustav je danas jedan od najkorisnijih bodovnih sustava za dokaz sepse, prema kojemu su za potvrdu sepse uz dokaz infekcije potrebna i promjene u minimalno dva kriterija SOFA skale.
7. Pristup septičnom pacijentu mora biti individualan za svakog pojedinog pacijenta, a liječenje uključuje terapiju tekućinama, primjenu antimikrobne terapije, terapije vazopresorima te potpornu terapiju.
8. Prognoza sepse je dubiozna sa stopom smrtnosti između 28% i 79%, a mlađe životinje imaju povoljniju prognozu od starijih.

## 9. LITERATURA

AIRD, W.C. (2003): The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clin. Proc.* 78, 869-881.

doi: 10.4065/78.7.869.

AIRD, W.C. (2008): Endothelium in health and disease. *Pharmacol. Rep.* 60, 139-143.

ANINAT C., P., SEGUIN, P.N., DESCHEEMAEKER, F. MOREL, Y. MALLEDANT, A. GUILOUZO (2008): Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes. *Crit. Care Med.* 36, 848-854.

doi: 10.1097/CCM.0B013E31816532BE.

ANUSH, M.M, V.K., ASHOK, R.I., SARMA, S.K. PILLAI (2019): Role of C-reactive protein as an Indicator for determining the outcome of sepsis. *Indian J. Crit. Care Med.* 23, 11-14.

doi: 10.5005/jp-journals-10071-23105.

ARTUKOVIĆ, B. (2014): *Upala. Predavanja iz predmeta "Opća veterinarska patologija"*. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska.

BAUER, M., H., GERLACH, T., VOGELMANN, F., PREISSING, J., STIEFEL, D., ADAM (2020): Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019-results from a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*, 24, 1-9.

doi: 10.1186/s13054-020-02950-2.

BRADY, C.A., C.M. OTTO (2001): Systemic inflammatory response syndrome sepsis, and multiple organ dysfunction. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 31, 1147-1116.

doi: 10.1016/s0195-5616(01)50097-2.

BRADY, C.A., C.M., OTTO, T.J., VAN WINKLE, L.G. KING (2000): Severe sepsis in cats: 29 cases (1986-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217, 531-535.

doi: 10.2460/javma.2000.217.531.

BOLLER, E.M., C.M., OTTO (2015): Sepsis and Septic Shock. U: Small Animal Critical Care Medicine, second edition. (Silverstein, D.S., K., Hopper, Ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, str. 472-480.

BOLLER, E.M., C.M., OTTO (2009): Sepsis. U: Small Animal Critical Care Medicine. (Silverstein, D.S., K., Hopper, Ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, str. 454-458.

BOLLER, E.M., C.M., OTTO (2009): Septic Shock. U: Small Animal Critical Care Medicine. (Silverstein, D.S., K., Hopper, Ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, str. 459-463.

BOLLER, E.M., D.C., SILVERSTEIN (2022): Sepsis and Septic Shock. U: Small Animal Critical Care Medicine, third edition. (Silverstein, D.S., K., Hopper, Ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, str. 519-526.

BOMMER, J.S., K., TO, K.C., CHANG, O., TAKASU, D.F., OSBORNE, A.H., WALTON, T.L., BRICKER, S.D., JARMAN 2<sup>nd</sup>, D., KREISEL, A.S., KRUPNICK, A., SRIVASTAVA, P.E., SWANSON, J.M., GREEN, R.S., HOTCHKISS (2011): Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. JAMA, 306, 2594-2605.  
doi: 10.1001/jama.2011.1829.

BULMER, B.J. (2011): Cardiovascular dysfunction in sepsis and critical illness. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 41, 717-726.  
doi: 10.1016/j.cvsm.2011.04.003.

BURKITT, J.M., S.C., HASKINS, R.W., NELSON, P.H., KASS (2007): Relative adrenal insufficiency in dogs with sepsis. J. Vet. Intern. Med. 21, 226-231.  
doi: 10.1892/0891-6640(2007)21[226:raiidw]2.0.co;2.

CADOGAN, M. (3.11.2020): Sepsis Pathophysiology. Life in the Fastlane.  
URL: <https://litfl.com/sepsis-pathophysiology/>

CASTELLO, M.F., K.J., DROBATZ, L.R., ARONSON, L.G., KING (2004): Underlying cause, pathophysiologic abnormalities and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990-2001). J. Am. Vet. Med. Assoc. 225, 897-902.

doi: 10.2460/javma.2004.225.897.

CHEN, W., L., ZHAO, S., NIU, S., WANG, B., SHENG, J., ZHEN, X., GU, C., LYU (2014): The diagnostic value of different pro-inflammatory factor in early diagnosis of sepsis in patient with bloodstream infection. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 26, 165-170.

doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.008.

CONSALES, G., A.R., DE GAUDIO, (2005): Sepsis associated encephalopathy. *Minerva Anesthesiol.* 71, 39-52.

CORTELLINI, S., A.E., DECLUE, M., GIUNTI, R., GOOGS, K., HOPPER, J.M., MENARD, R.C., RABELO, E.A., ROZANSKI, C.R., SHARP, D.C., SILVERSTEIN, V., SINNOTT-STUTZMAN, G., STANZANI (2024): Defining sepsis in small animals. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 34, 97-109.

doi: 10.1111/vec.13359.

CUNNINGHAM, P.N., H.M., DYANOV, P., PARK, J., WANG, K.A., NEWELL, R.J., QUIGG (2002): Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly of TNF receptor-1 in kidney. *J. Immunol.* 168, 5817.

doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5817.

DECLUE, A. (2017): Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome. U: book of *Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and the Cat*, eight edition. (Ettinger, S.J., E.C., Feldman, E., Cote, Ur.), Elsevier, St. Louis, str. 1492-1504.

DECLUE, A. (2024): Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome. U: *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and the Cat*, ninth edition. (Ettinger, S.J., E.C., Feldman, E., Cote, Ur.), Elsevier, St. Louis, str. 2945-2968.

DE LAFORCADE, A. (2012): A disease associated with thrombosis. *Top. Companion Anim. Med.* 27, 59-64.

doi: 10.1053/j.tcam.2012.07.002.



DE LAFORCADE, A.M. (2009): Systemic inflammatory response syndrome. U: Small Animal Critical Care Medicine. (Silverstein, D.S., K., Hopper, Ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, str. 46-49.

DE LAFORCADE, A.M. (2015): Systemic inflammatory response syndrome. U: Small Animal Critical Care Medicine, second edition. (Silverstein, D.S., K., Hopper, Ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, str. 30-34

DE LAFORCADE, A.M., E.A., ROZANOSKI, L.M., FREEMAN, W., LI (2008): Serial evaluation of protein C and antithrombin in dogs with sepsis. J. Vet. Intern. Med. 22, 26-30. doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.0021.x.

DEL SORBO, L., A.S., SLUTSKY (2011): Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. Curr. Opin. Crit. Care, 17, 1-6. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283427295.

DELLINGER, R.F., M.M., LEVY, A., RHODES, D., ANNANE, H., GERLACH, S.M., OPAL, J.E., SEVRANSKI, C.L., SPRUNG, I.S., DOUGLAS, R., JAESCHKE, T.M., OSBORN, M.E., NUNNALLY, S.R., TOWNSEND, K., REINHART, R.M., KLEINPELL, D.C., ANGUS, C.S., DEUTSCHMAN, F.R., MACHADO, G.D., RUBENFELD, S.A., WEBB, R.J., BEALE, J.L., VINCENT, R., MORENO (2013): Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit. Care Med. 41, 580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.

DEUTSCHMAN, C.S., K.J., TRACEY (2014): Sepsis: current dogma and new perspectives. Immunity, 40, 407-420. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.001.

DEVIRAN, O., Z., KARAKURT, N., ADIGUZEL, G., GUNGOR, O.Y., MOCIN, M.K., BALCI, E. CELIK, C., SALTURK, H.B., TAKIR, F., KARGIN, A., YILMAZ (2012): C-reactive protein as predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. Multidiscip. Respir. Med. 7, 47. doi: 10.1186/2049-6958-7-47.

DOW, S.W., C.R., CURTIS, R.L., JONES (1989): Bacterial culture of blood from critically ill dogs and cats: 100 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195. 113-117.

FERNANDES, D., J., ASSREUY (2008): Nitric oxide and vascular reactivity in sepsis. *Shock*, 30 dodatak 1. 10-13.

doi: 10.1097/SHK.0b013e3181818518.

FLYNN, A., B., CHOKKALINGAM MANI, P.J., MATHER (2010): Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail. Rev.* 15, 605. doi: 10.1007/s10741-010-9176-4.

FUCHS, T.A., A., BRILL, D., DEURSCHMIED, D.D., WAGNER (2010): Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 15880-5.

doi: 10.1073/pnas.1005743107.

GASPAROVIĆ, V., I., GORNIK, D., IVANOVIĆ (2006.): Sepsis syndrome in Croatian intensive care units: piloting a national comparative clinical database. *Croat. Med. J.* 47, 404-409.

GOGGS, R., J.A., LETENDRE (2019): Evaluation of the host cytokine response in dogs with sepsis and noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *J. Vet. Emer. Crit. Care*, 29, 925-928.

doi: 10.1111/vec.12903.

GOGGS, R., D.H., LEWIS (2015): Multiple Organ Dysfunction Syndrome. U: *Small Animal Critical Care Medicine*, second edition. (Silverstein, D.S., K., Hopper, Ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, str. 35-45.

GUPTA, S., P., JASWANI, R.K., SHARMA, S., AGRAWAL, N., PRASAD, C., SAHU, A. GUPTA, K.N., PRASAD (2019): Procalcitonin as diagnostic biomarker of sepsis: a tertiary care center experience. *J. Infect. Public Health*, 12, 323-329.

doi: 10.1016/j.jiph.2018.11.004.

HARDY J.P., E.M., STREETER, R.R., DECOOK (2018): Retrospective evaluation of plasma cholesterol concentration in septic dogs and its association with morbidity and mortality: 51 cases (2005-2015). *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 28 149-156.

doi: 10.1111/vec.12705.

HAUPTMAN, J.G., R., WALSHAW, N.B., OLIVIER (1997): Evaluation of sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet. Surg.* 26, 393-397.

doi: 10.1111/j.1532-950x.1997.tb01699.x.

HAYES, G., K., MATHEWS, G., DOIG, S., KRUTH, S., BOSTON, S., NYKAMP, Z., POLJAK, C., DEWEY (2010): Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (APPLE) Score: A Severity of Illness Stratification System for Hospitalized Dogs. *J. of Vet. Intern. Med.* 24, 1034-1047.

doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0552.x.

HAYES, G., K., MATHEWS, G., DOIG, S., KRUTH, S., BOSTON, S., NYKAMP, Z., POLJAK, C., DEWEY (2011): The Feline Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (Feline APPLE) Score: A Severity of Illness Stratification System for Hospitalized Cats. *J. of Vet. Intern. Med.* 25, 26-38.

doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0648.x.

HENRICH, M., M., GRUSS, M.A., WEIGAND (2010): Sepsis-induces degradation of endothelial glycocalyx. *Scientific World Journal*, 10, 917-923.

doi: 10.1100/tsw.2010.88.

MINASYAN, H., (2017): Sepsis and septic shock: pathogenesis and treatment perspectives. *J. Crit. Care*, 18, 229-242.

doi: 10.1016/j.jcrc.2017.04.015.

HOTCHKISS, R.S., C.M., COOPERSMITH, J.E., MCDUNN, T.A., FERGUSON (2009): The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. *Nature Med.* 15, 496-497.

doi: 10.1038/nm0509-496.

HOTCHKISS, R.S. G., MONNERET, D., PAYEN, (2013): Immunosuppression in sepsis: a novel disorder and a new therapeutic approach. *Lancet. Infect. Dis.* 13, 216-268.

doi: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.

INCE, C., P.R., MAYEUX, T., NGUYEN, H., GOMEZ, J.A., KELLUM, G.A., OSPINA-TASCON, G., HERNANDEZ, P., MURRAY, D., DE BACKER (2016): The endothelium in sepsis. *Shock*, 45, 259-270.

doi: 10.1097/SHK.0000000000000473.

JAFFEY, J.A., R.C., BACKUS, K.M., MCDANIEL, A. DECLUE (2018): Serum vitamin D concentrations in hospitalized critically ill dog. *PLoS One*, 13: e0194062.

doi: 10.1371/journal.pone.0194062.

JEKARL, D.W., S.Y., LEE, J. LEE, Y.J., PARK, Y., KIM, J.H., PARK, J.H., WEE, S.P., CHOI (2013): Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 75, 342-347.

doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.011.

JO, S.K., D.R., CHA, W.Y., CHO, H.K., KIM, K.H., CHANG, S.Y., YUN, N.H., WON (2002): Inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce Fas-mediated apoptosis in renal tubular cells. *Nephron*. 91, 406-415.

doi: 10.1159/000064280.

JOFFRE, J., J., HELLMAN, C., INCE, H., AIT-OUFELLA (2020): Endothelial responses in sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 202, 361-370.

doi: 10.1164/rccm.201910-1911TR.

JOHNSON, V., A., GAYNOR, D.L., CHAN, E., ROZANSKI (2004): Multiple organ dysfunction syndrome in humans and dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 14, 158-166.

doi:10.1111/j.1534-6935.2004.04016.x.

JOVIĆ, V. (2023.): Smjernice u liječenju septičnih bolesnika-što je novo? Diplomski rad, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska.

KARNER, J., E., ROTH, G., OLLENSCHLAGER, P., FURST, A., SIMMEL, J., KARNER (1989.) Glutamine-containing dipeptides as infusion substrates in the septic state. *Surgery*, 106, 893-900.

KING E.G., G.J., BAUZA, J.R., MELLA, D.G., REMICK (2014): Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab. Investig.* 94, 4-12.  
doi: 10.1038/labinvest.2013.110.

KING, L. (1994): Postoperative complications and prognostic indicators in dogs and cats with septic peritonitis: 23 cases (1989-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 204, 407-414.

KLAINBART, S., L., AGI, T., BDOLAH-ABRAM, E., KELMER, I., AROCH (2017): Clinical, laboratory and hemostatic findings in cats with naturally occurring sepsis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 251, 1025-1034.  
doi: 10.2460/javma.251.9.1025.

KOSEC M. (2023): Učestalost nastanka, uzorci i liječenje sepse u jedinici intenzivnog liječenja. Diplomski rad, Sveučilište Sjever, Menadžment u sestriinstvu, Varaždin, Hrvatska.

LANGENBERG C., WAN, L., M., EGI, C.N., MAY, R. BELLOMO (2007): Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 33, 1614.  
doi: 10.1007/s00134-007-0734-8.

LEVI, M., T., VAN DER POLL, M., SCHULTZ (2012.): New insights into pathways that determine the link between infection and thrombosis. *Neth. J. Med.* 70. 114-120.

LEVIN, G.M., J.J., BONCZYNSKI, L.L., LUDWIG, L.J., BARTON, A.S. LOAR (2004): Lactate as a diagnostic test for septic peritoneal effusions in dogs and cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 40 (5), 364-371.  
doi: 10.5326/0400364.

LEVY, M.M., A., ARTIGAS, G.S., PHILIPS, A., RHODES, R., BEALE, T., OSBORN, J.L., VINCENT, S., TOWNSEND, S., LEMESHOW. R.P., DELLINGER (2012): Outcomes of Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 12, 919-924.

doi: 10.1016/S1473-3099(12)70239-6.

LIU, T.B., M.Q., WANG, W., GUAN, Y., JING (2018): Diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 in hematological disease with bacterial infection. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 26, 1548-1552.

doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.05.048.

MADHUSUDAN, P., B.K., TIRUPAKUZHI VIJAYARAGHAVAN, M.E., COVE, (2014): Fluid resuscitation in sepsis: reexamining the paradigm. *BioMed. Res. Int.* 2014, 984082.

doi: 10.1155/2014/984082.

MAMIĆ V. (2024): Smrtnost od sepse na odjelu intenzivnog liječenja; rad s istraživanjem. Završni rad, Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija, Rijeka, Hrvatska.

MATIČIĆ, D., D., VNUK (2010): Tekućinska terapija. U: *Veterinarska kirurgija i anesteziologija*. (Herak-Perković, V., Ur.), Medicinska naklada, Zagreb, 165-174.

MATIČIĆ, D., D., VNUK (2010): Šok. U: *Veterinarska kirurgija i anesteziologija*. (Herak-Perković, V., Ur.), Medicinska naklada, Zagreb, 198.

MATUSCHAK, G.M., (1996): Lung-Liver interactions in sepsis and multiple organ failure syndrome. *Clin. Chest Med.* 17, 83-98.

doi: 10.1016/s0272-5231(05)70300-2.

MINASYAN, H.A, (2014): Erythrocyte and leukocyte: two Partners in Bacteria Killing. *Int Rev Immunol.* 33, 490-497.

doi: 10.3109/08830185.2014.956359.

MINASYAN, H., (2016): Mechanisms and pathways for the clearance of bacteria from blood circulation in health and disease. *Pathophysiology*, 23, 61-66.

doi: 10.1016/j.pathophys.2016.03.001.

NOVAK, F., D.K., HEYLAND, A., AVENELL, J.W., DROVER, X., SU (2002): Glutamine supplementation in serious illness: a systemic review of the evidence. *Crit. Care Med.* 30, 2022-2029.

doi: 10.1097/00003246-200209000-00011.

ORITZ LEYBA, C., J.C., MONTEJO GONZALEZ, C., VAQUERIZO ALONSO (2011): Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically ill patient: update. *Nutr. Hosp.* 26, 17-21.

doi: 10.1016/S0210-5691(11)70004-3.

OSTERBUR, K., F.A., MANN, K., KUROKI, A., DECLUE (2014): Multiple organ dysfunction syndrome in humans and animals. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 1141-1151.

doi: 10.1111/jvim.12364.

PADDA, I.S., P., PATEL, D., CITLA SRIDHAR, (2020): Protein C and S. *StatPearls (Internet)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557814/>.

PAUDEL, R., P., DOGRA, A.A., MONT-GOMERY-YATES, A.C., YATACO (2020): Procalcitonin: a promising tool or just another overhyped test? *Int. J. Med. Sci.* 17, 332-337.

POVOA, P., (2002): C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 28, 332-337.

doi: 10.7150/ijms.39367.

RANK, K., B., HANSEN (2022): SIRS, MODS and Sepsis. U: *Small Animal Critical Care Medicine*, third edition. (Silverstein, D.S., K., Hopper, Ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, str. 42-48.

RAU, S., B., KOHN, C., RICHTER, N., FENSKE, H., KUCHENHOFF, K., HARTMANN, S., HARTLE, B., KASPERS, J., HIRSCHBERGER (2007): Plasma interleukin-6 response is predictive for severity and mortality in canine systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Vet. Clin. Pathol.* 36, 253-260.

doi: 10.1111/j.1939-165x.2007.tb00220.x.

RIPANTI, D., G., DINO., G., PIOVANO, A., FARCA (2012): Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to predict outcome in critically ill dogs: preliminary results. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 154, 325-330.

doi: 10.1024/0036-7281/a000356.

RHODES, A., L.E., EVANS, W., ALHAZZANI, M., ANTONELLI, C.M., COOPERSMITH, C., FRENCH, F.R., MACHADO, L., MCINTYRE, M., OSTERMANN, H.C., PRESCOTT, S., SCHORR, S., SIMPSON, W.J., WIERSINGA, F., ALSHAMSI, D.C., ANGUS, Y., ARABI, L., AZEVEDO, R., BELE, G., BEILMAN, E.B., COTE, L. BURRY, M., CECCONI, J., CENTOFANTI, A.C., YATACO, J.D., WAELE, R.P., DELLINGER, K., DOI, B., DU, E., ESTENSSORO, R., FERRER, C., GOMERSALL, C., HODGSON, M.H., MOLLER, T., IWASHYNA, S., JACOB, R., KLEINPELL, M., KLOMPAS, Y., KOH, A., KUMAR, A., KWIZERA, S., LOBO, H., MASUR, S., MCGLOUGHLIN, S., MEHTA, E., PAPATHANASSOGLU, A., PERNER, M., PUSKARICH, J., ROBERTS, W., SCHWEICKERT, M. SECKEL, J., SEVRANSKY, C.L., SPRUNG, T., WELTE, J., ZIMMERMAN, M.LEVY (2016): Surviving sepsis campaign bundle: International Guidelines for management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 43, 1181-1247.

doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.

REŠIĆ V. (2021): Molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva kao medijatori upale u kroničnoj opstruktivskoj plućnoj bolesti. Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska.

ROSENSTEIN P.G., D., HUGHES (2022): Hyperlactatemia. U: *Small Animal Critical Care Medicine*, third edition. (Silverstein, D.S., K., Hopper, Ur.). Elsevier Saunders, St. Louis, str. 365-366.



RYOO, S.M., K.S., HAN, S., AHN, T.G., SHIN, S.Y., HWANG, S.P., CHUNG, Y.J., HWANG, Y.S., PARK, Y.H., JO, H.L., CHANG, G.J., SUH, K.M., YOU, G.H., KANG, S.H., CHOI, T.H., LIM, W.Y., KIM (2019): The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patient: a multicenter prospective registry-based observational study. *Sci. Rep.* 9, 6579.  
doi: 10.1038/s41598-019-42972-7.

SAINT-PIERRE, L.M., K., HOPPER, S.E., EPSTEIN (2022): Retrospective evaluation of the prognostic utility of plasma lactate concentration and serial lactate measurements in dogs and cats presented to the emergency room (January 2012-December 2016): 4863 cases. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 32, 42-49.  
doi: 10.1111/vec.13106.

SCOTTI, K.M., A., KOENIGSHOF, L.S.H., SRI-JAYANTHA, M., KATO, M. BISHOP, J.W., BARR, M.B., PASHMAKOVA (2019): Prognostic indicators in cats with septic peritonitis (2002-2015): 83 cases. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 29, 647-652.  
doi: 10.1111/vec.12896.

SENTURK, S. (2005): Evaluation of the anti-endotoxic effects of polymyxin-E (colistin) in dogs with naturally occurred endotoxic shock. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 28, 57-63.  
doi: 10.1111/j.1365-2885.2004.00634.x.

SERGEEFF, J., P.J., ARMSTRONG, S.E., BUNCH (2004): Hepatic abscesses in cats: 14 cases (1985-2002). *J. Vet. Intern. Med.* 18, 295-300.  
doi: 10.1892/0891-6640(2004)18<295:haicc>2.0.co;2.

SINGER, M., C.S., DEUTSCHMAN, C.W., SEYMOUR, M.S., HARI, D., ANNANE, M., BAUER, R., BELLOMO, G.R., BERNARD, J.D., CHICHE, C.M., COOPERSMITH, R.S., HOTCHKISS, M.M., LEVY, J.C., MARSHALL, G.S., MARTIN, S.M., OPAL, G.D., RUBENFELD, T., VAN DER POLL, J.L., VINCENT, D.C., ANGUS (2016): The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 315(8), 801–810.  
doi:10.1001/jama.2016.0287.

STAATZ, A., E., MONNET, H., SEIM (2002): Open peritoneal drainage versus primary closure of the treatment of septic peritonitis in dogs and cats: 42 cases (1993-1999). *Vet. Surg.* 31, 174-180.

doi: 10.1053/jvet.2002.31043.

STARR. M.E., H., SAITO (2014): Sepsis in old age: review of human and animal studies. *Aging. Dis.* 5, 126-136.

doi: 10.14336/AD.2014.0500126.

STIEL, L., F., MEZIANI, J., HELMS (2018): Neutrophil activation during septic shock. *Shock*, 49, 371-84.

doi: 10.1097/SHK.0000000000000980.

TROIA, R., M., GIUNTI, R., GOGGS (2018): Plasma procalcitonin concentrations predict organ dysfunction and out-come in dogs with sepsis. *BMC Vet. Res.* 14, 111.

doi: 10.1186/s12917-018-1427-y

VAN DER POLL, T., F.L., VAN DE VEERDONK, B.P., SCICLUNA, M.G., NATEA (2017): The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat. Rev. Immunol.* 17, 407-420.

doi: 10.1038/nri.2017.36.

VARELA, M.L., M., MOGILDEA, I., MORENO, A., LOPES (2018): Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation*, 41, 1115-1127.

doi: 10.1007/s10753-018-0739-1.

WARD, N.S., B., CASSERLY, A., AYALA (2008): The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin. Chest. Med.* 29, 617-635.

doi: 10.1016/j.ccm.2008.06.010.

WEIDHASE, L., D., WELLHOFER, G., SCHULZE, T., KAISER, T., DROGIES, U., WURST, S., PETROS (2019): Is Interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults. *BMC Infect. Dis.* 19, 150.

doi: 10.1186/s12879-019-3800-2

XU, J., X., ZHANG, R., PELAYO, M., MONESTIER, C.T., AMMOLLO, F., SEMERARO, F.B., TAYLOR, N.L., ESMON, F., LUPU, C.T., ESMON (2009): Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat. Med.* 15, 1318-1321.

doi: 10.1038/nm.2053.

YUNIS, I., A., FASIH, Y., WANG, C., LAZZERI (2018): The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS One*, 13, e0206537.

doi: 10.1371/journal.pone.0206527.

ZHAO, Y., C., LI (2014): Diagnostic value of a combination of biomarkers in patients with sepsis and severe sepsis in emergency department. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 26, 153-158.

doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.00

## 10. SAŽETAK

Sara Maloča

Pristup septičnom pacijentu

Tijekom godina definicije sepse su se izmjenjivale, a definicija koja je danas u upotrebi glasi da je sepsa disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju. Ključni pojmovi za razumijevanje sepse su sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS), sindrom kompenzacijskog upalnog odgovora (CARS), višestruko otkazivanje organa (MODS) i septični šok. Kada uz SIRS nastupi MODS, dolazi do septikemije. Sepsu najčešće uzrokuju crijevne gram negativne bakterije i najčešće nastaje zbog curenja sadržaja iz gastrointestinalnog trakta i posljedično septičnog peritonitisa. Sepsa započinje upalom, a kasnije se pogoršava s neuravnoteženim upalnim odgovorom. Patogeni mikroorganizmi oslobađaju molekule (DAMP i PAMP) primjerice lipopolisaharide, endotoksine i egzotoksine koji potiču oslobađanje citokina. Oni dovode do raznih promjena u organizmu poput vazodilatacije, povećane permeabilnosti krvnih žila i mobilizacije upalnih stanica. Zbog njih nastupa oštećenje endotelnih stanica i endotelnog glikokaliksa, a posljedično dolazi do poremećaja koagulacijske kaskade, stvaranja mikrotromba i hipoksije tkiva. Klinička slika ovisi o organskom sustavu u kojem je infekcija nastala. Kod pasa u sklopu hiperdinamskog odgovora nastaje vrućica, hiperemija mukoznih membrana, tahikardija i naglašeni puls. U slučaju pojave hipodinamskog odgovora dolazi do hipotenzije, blijedila mukoznih membrana i hipotermije. Najčešće prvo nastupa hiperdinamski sindrom, a kasnije hipodinamski. Kod mačaka se javlja hipodinamski sindrom gdje nastupa bradikardija, hipotermija, abdominalna bol i slabe kvalitete bila. Dijagnostika sepse temelji se na dokazu mikroorganizma iz uzoraka poput krvi, urina, izljevna, iscjetka iz rane, sinovijalne tekućine i slično. Uz dokaz infekcije, da bi sepsa bila potvrđena, 2 ili više parametra na SOFA skali moraju biti promijenjena. Promptni početak liječenja uključuje terapiju tekućinama, primjenu antibiotika širokog spektra do dolaska rezultata antibiograma, a potom ciljanu, vazopresore, antiemetike, analgetike, inhibitore protonske pumpe, antiulkusne lijekova, terapiju kisikom i potporu hranjenju.

Ključne riječi: sepsa, SIRS, MODS, CARS, septični šok, upala

## **11. SUMMARY**

Sara Maloča

Approach to the septic patient

Over the years, the definitions of sepsis have evolved and the definition in current use states that sepsis is an organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Key terms for understanding sepsis are: systemic inflammatory response syndrome (SIRS), compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and septic shock. When SIRS and MODS occur together, septicemia develops. The most common cause of sepsis are gram negative bacteria from the intestinal tract. For example, when there is a leakage of content that lead to septic peritonitis. Sepsis begins with inflammation, and later progresses due to an imbalanced inflammatory response. Pathogen microorganisms release molecules (DAMPs and PAMPs) such as lipopolysaccharides, endotoxins and exotoxins, which stimulate the release of cytokines. These cytokines lead to extensive changes in the host, such as vasodilatation, increased vascular permeability and mobilization of inflammatory cells. As a result, endothelial glycocalyx becomes damaged, leading to disturbances in the coagulation cascade, microthrombus formation and tissue hypoxia. Clinical signs depend on the organ system where infection is located. In dogs, there is hyperdynamic response which includes fever, hyperemia of mucus membranes, tachycardia and a bounding pulse, there is also a hypodynamic response, where hypotension, pale mucus membranes and hypothermia occur. Typically, the hyperdynamic syndrome appears first, followed by the hypodynamic phase. In cats, a hypodynamic syndrome is more common, presenting with bradycardia, hypothermia, abdominal pain and a weak pulse. The diagnosis of sepsis is based on the detection of microorganisms from samples such as blood, urine, effusions, wound exudate, synovial fluid and others. In addition to proving infection, two or more SOFA score parameters must be altered. Treatment must begin quickly. It is important to stabilize the patient with fluid therapy and administration of broad-spectrum antibiotics until antibiogram results are available. Additionally, vasopressors, antiemetics, analgesics, proton pump inhibitors, anti-ulcer drugs may be required and sometimes oxygen therapy or a feeding tube may be necessary.

Key words: sepsis, SIRS, MODS, septic shock, inflammation

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12. travnja 1999. u Puli, a cijeli život do odlaska na studij provela sam u Poreču. Pohađala sam Osnovnu školu Poreč uz koju sam se paralelno bavila plesom. Nakon osnovne škole upisujem Gimnaziju i strukovnu školu Jurja Dobrile u Pazinu, a nakon položenih državnih matura odlazim na Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija aktivno sam sudjelovala u udruzi studenata „Equus“ te sam bila jedan od organizatora izložbe „Reptilomanija+“. Na četvrtoj i petoj godini volontirala sam na Klinici za porodništvo i reprodukciju i u Oporavilištu za strogo zaštićene divlje životinje „WildrescueVef“. Petu i šestu godinu bila sam član Studentskog zbora Veterinarskog fakulteta u kojem sam bila na funkciji tajnice i studentske pravobraniteljice. Stručnu praksu kao i volontiranje preko ljeta obavljala sam u veterinarskoj ambulanti Vet-Centar.